



(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 I654933 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100119540

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 03 日

(51)Int. Cl. : A01N63/00 (2006.01)

C07K2/00 (2006.01)

A01P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/12 歐洲專利局 10165773.2

2010/06/18 歐洲專利局 10166483.7

2010/09/10 歐洲專利局 10176204.5

(71)申請人：丹麥商亞德尼曼生物技術公司 (丹麥) ADENIUM BIOTECH APS (DK)  
丹麥(72)發明人：霍根豪格 漢斯 亨利克 克利斯登森 HOEGENHAUG, HANS-HENRIK  
KRISTENSEN (DK)；米俊德 波 候塞 MYGIND, PER HOLSE (DK)；克魯斯  
湯瑪斯 KRUSE, THOMAS (DK)；塞古拉 多羅帝 拉文托斯 SEGURA, DOROTEA  
RAVENTOS (ES)；珊德范 朵特 何哲 (DK)；尼夫 索倫 (DK)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW 200734350A

審查人員：林奕萍

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 253 頁

(54)名稱

抗微生物胜肽變異體及編碼其之多核苷酸

ANTIMICROBIAL PEPTIDE VARIANTS AND POLYNUCLEOTIDES ENCODING SAME

(57)摘要

本發明係關於親本抗微生物胜肽之變異體。本發明亦關於編碼該等變異體之多核苷酸；包含該等多核苷酸之核酸構築體、載體及宿主細胞；及使用該等變異體之方法。

The present invention relates to variants of a parent antimicrobial peptide. The present invention also relates to polynucleotides encoding the variants; nucleic acid constructs, vectors, and host cells comprising the polynucleotides; and methods of using the variants.

## 六、發明說明：

### 【序列表參考】

本申請案含有電腦可讀形式之序列表，其係以引用的方式併入本文中。

### 發明背景

#### 【發明所屬之技術領域】

本發明亦關於抗微生物胜肽之變異體、編碼該等變異體之多核苷酸、製造該等變異體之方法及使用該等變異體之方法。

#### 【先前技術】

若干類抗微生物胜肽（AMP）已描述於文獻中，其實例包括防禦素（defensin）及 $\alpha$ 螺旋胜肽。

本發明提供自馬里納海蚯蚓（*Arenicola marina*）分離且描述於 WO 2007/023163 中之抗微生物胜肽的變異體。

本發明之變異型抗微生物胜肽與親本抗微生物胜肽相比顯示改良之抗微生物活性。特定言之，在血清及血液蛋白質存在下，變異體顯示改良之抗微生物活性。本發明之變異型胜肽的另一優勢在於例如與血清及血液蛋白質之蛋白質結合減少，此產生與親本抗微生物胜肽相比改良之生體可用率。

#### 【發明內容】

本發明係關於具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的抗微生物胜肽的經分離之變異體，其在 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、

15、17、19 及 21 中之一或多（若干）處包含變化，其中該變異體具有抗微生物活性。

本發明亦關於編碼該等變異體之經分離之多核苷酸；包含該等多核苷酸之核酸構築體、載體及宿主細胞；及製造該等變異體之方法。

本發明亦關於一種使用本發明之變異體治療微生物感染之方法；及變異體用於製造用於治療微生物感染之醫藥品的用途。

### 【實施方式】

本發明係關於具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的抗微生物胜肽的經分離之變異體，其在 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21 中之一或多（若干）處包含變化，其中該變異體具有抗微生物活性。

### 定義

抗微生物活性：術語「抗微生物活性」在本文中定義為能夠殺死微生物細胞或抑制微生物細胞生長之活性。在本發明之上下文中，術語「抗微生物」欲意謂存在殺細菌及/或抑細菌及/或殺真菌及/或抑真菌作用及/或殺病毒作用，其中術語「殺細菌」應理解為能夠殺死細菌細胞。術語「抑細菌」應理解為能夠抑制細菌生長，亦即抑制生長中之細菌細胞。術語「殺真菌」應理解為能夠殺死真菌細胞。術語「抑真菌」應理解為能夠抑制真菌生長，亦即抑制生長中之真菌細胞。術語「殺病毒」應理解為能夠不活

化病毒。術語「微生物細胞」表示細菌或真菌細胞（包括酵母）。

在本發明之上下文中，術語「抑制微生物細胞生長」欲意謂細胞處於非生長狀態，亦即其不能繁殖。

在一較佳具體實例中，術語「抗微生物活性」定義為殺細菌及/或抑細菌活性。更佳地，「抗微生物活性」定義為針對大腸桿菌屬（*Escherichia*）（較佳為大腸桿菌（*Escherichia coli*））之殺細菌及/或抑細菌活性。

出於本發明之目的，抗微生物活性可根據 Lehrer 等人, *Journal of Immunological Methods*, 第 137 卷 (2), 第 167-174 頁(1991)所述之方法測定。或者，抗微生物活性可根據 CLSI(臨床及實驗室標準學會(Clinical and Laboratory Standards Institute)；先前稱為國家臨床及實驗室標準委員會 (National Committee for Clinical and Laboratory Standards)) 之 NCCLS 準則測定。

具有抗微生物活性之胜肽能夠在 37°C 下在相關微生物生長基質中在 500  $\mu$ g/ml 濃度下；較佳在 250  $\mu$ g/ml 濃度下；更佳在 100  $\mu$ g/ml 濃度下；甚至更佳在 50  $\mu$ g/ml 濃度下；最佳在 25  $\mu$ g/ml 濃度下；及特定言之在 10  $\mu$ g/ml 具有抗微生物活性之胜肽濃度下培育 8 小時後（較佳在 4 小時後、更佳在 2 小時後，最佳在 1 小時後且特定言之在 30 分鐘後），使大腸桿菌（DSM 1576）活細胞數目減至 1/100。

具有抗微生物活性之胜肽亦能夠在 37°C 下在相關微生

物生長基質中，當以 500  $\mu\text{g/ml}$  之濃度添加；較佳當以 250  $\mu\text{g/ml}$  之濃度添加；更佳當以 100  $\mu\text{g/ml}$  之濃度添加；甚至更佳當以 50  $\mu\text{g/ml}$  之濃度添加；最佳當以 10  $\mu\text{g/ml}$  之濃度添加；及特定言之當以 5  $\mu\text{g/ml}$  之濃度添加時，抑制大腸桿菌（DSM 1576）過度生長持續 8 小時。

本發明之變異型胜肽與 SEQ ID NO: 2 之抗微生物胜肽相比具有改良之抗微生物活性。在一具體實例中，在血清存在下，本發明之變異型胜肽具有大於 100% 的 SEQ ID NO: 2 胜肽之抗微生物活性。

**變異體：**術語「變異體」意謂具有抗微生物活性且在一或多（若干）個位置包含變化（亦即取代、插入及/或缺失）之胜肽。取代意謂佔據位置之胺基酸經不同胺基酸置換；缺失意謂移除佔據位置之胺基酸；且插入意謂與佔據位置之胺基酸相鄰添加 1-3 個胺基酸。

**突變體：**術語「突變體」意謂編碼變異體之多核苷酸。

**野生型抗微生物胜肽：**術語「野生型」抗微生物胜肽意謂由自然界中發現之天然存在之微生物（諸如細菌、酵母或絲狀真菌）表現的抗微生物胜肽。

**親本或親本抗微生物胜肽：**術語「親本」或「親本抗微生物胜肽」意謂進行改造以產生本發明之酶變異體的抗微生物胜肽。親本可為天然存在之（野生型）胜肽或其變異體。

**經分離之變異體：**術語「經分離之變異體」意謂由人類之手改進之變異體。在一態樣中，如由 SDS-PAGE 所測

定，變異體為至少 1%純，例如至少 5%純、至少 10%純、至少 20%純、至少 40%純、至少 60%純、至少 80%純及至少 90%純。

**實質上純變異體：**術語「實質上純變異體」意謂含有至多 10 重量%、至多 8 重量%、至多 6 重量%、至多 5 重量%、至多 4 重量%、至多 3 重量%、至多 2 重量%、至多 1 重量%及至多 0.5 重量%其所原生或重組相關之其他胜肽物質的製劑。以製劑中存在之總胜肽物質的重量計，變異體較佳為至少 92%純，例如至少 94%純、至少 95%純、至少 96%純、至少 97%純、至少 98%純、至少 99%、至少 99.5%純及 100%純。本發明之變異體較佳呈實質上純形式。此可例如藉由以熟知重組方法或典型純化方法製備變異體來達成。

**成熟胜肽：**術語「成熟胜肽」意謂在轉譯及任何轉譯後修飾（諸如 N 端處理、C 端截短、糖基化、磷酸化等）後呈其最終形式之胜肽。

**成熟胜肽編碼序列：**術語「成熟胜肽編碼序列」意謂編碼具有抗微生物活性之成熟胜肽的多核苷酸。

**序列一致性：**兩個胺基酸序列之間或兩個核苷酸序列之間的相關性由參數「序列一致性」描述。

出於本發明之目的，使用如在 EMBOSS 套裝（EMBOSS: 歐洲分子生物學開放電腦軟體組 (The European Molecular Biology Open Software Suite)，Rice 等人, 2000, *Trends Genet.* 16: 276-277）之 Needle 程式中實施之

Needleman-Wunsch 演算法 (Needleman 及 Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48: 443-453) (較佳為 3.0.0 版或其後版本) 確定兩個胺基酸序列之間的序列一致性程度。所用視情況選用之參數為間隙開口罰分 10、間隙延伸罰分 0.5 及 EBLOSUM62 (EMBOSS 版 BLOSUM62) 取代矩陣。使用 Needle 標記之「最長一致性」之輸出 (使用 -nobrief 選項獲得) 作為一致性百分比且如下計算：

$$(\text{一致殘基} \times 100) / (\text{比對長度} - \text{比對中之間隙總數})$$

出於本發明之目的，使用如在 EMBOSS 套裝 (EMBOSS：歐洲分子生物學開放電腦軟體組，Rice 等人，2000，前述) 之 Needle 程式中實施之 Needleman-Wunsch 演算法 (Needleman 及 Wunsch, 1970，前述) (較佳為 3.0.0 版或其後版本) 確定兩個去氧核糖核苷酸序列之間的序列一致性程度。所用視情況選用之參數為間隙開口罰分 10、間隙延伸罰分 0.5 及 EDNAFULL (EMBOSS 版 NCBI NUC4.4) 取代矩陣。使用 Needle 標記之「最長一致性」之輸出 (使用 -nobrief 選項獲得) 作為一致性百分比且如下計算：

$$(\text{一致去氧核糖核苷酸} \times 100) / (\text{比對長度} - \text{比對中之間隙總數})$$

片段：術語「片段」意謂具有一或多 (若干) 個胺基酸自成熟胜肽之胺基及/或羧基端缺失的胜肽；其中該片段具有抗微生物活性。在一態樣中，片段含有至少 15 個胺基酸殘基，例如至少 17 個及至少 19 個胺基酸殘基 (例如 SEQ

ID NO: 2 之胺基酸 1 至 20)。

**子序列：**術語「子序列」意謂具有一或多（若干）個核苷酸自成熟胜肽編碼序列之 5'端及/或 3'端缺失的多核苷酸；其中該子序列編碼具有抗微生物活性之片段。

**對偶基因變異體：**術語「對偶基因變異體」意謂佔據相同染色體基因座之基因的兩種或兩種以上替代形式中之任一者。對偶基因變異經由突變天然產生，且可在群體內產生多形現象。基因突變可為靜止的（silent）（所編碼胜肽中無變化）或可編碼具有改變之胺基酸序列之胜肽。胜肽之對偶基因變異體為由基因之對偶基因變異體編碼的胜肽。

**經分離之多核苷酸：**術語「經分離之多核苷酸」意謂由人類之手改進之多核苷酸。在一態樣中，如由瓊脂糖電泳所測定，經分離之多核苷酸為至少 1%純，例如至少 5%純、至少 10%純、至少 20%純、至少 40%純、至少 60%純、至少 80%純、至少 90%純及至少 95%純。多核苷酸可為基因組的、cDNA 的、RNA 的、半合成的、合成來源的或其任何組合。

**實質上純多核苷酸：**術語「實質上純多核苷酸」意謂不含其他外來或不期望之核苷酸且呈適用於基因工程改造胜肽製造系統之形式的多核苷酸製劑。因此，實質上純多核苷酸含有至多 10 重量%、至多 8 重量%、至多 6 重量%、至多 5 重量%、至多 4 重量%、至多 3 重量%、至多 2 重量%、至多 1 重量%及至多 0.5 重量%其所原生或重組相關之



其他多核苷酸物質。然而實質上純多核苷酸可包括天然存在之 5'及 3'非轉譯區，諸如啟動子及終止子。實質上純多核苷酸按重量計較佳為至少 90%純，例如至少 92%純、至少 94%純、至少 95%純、至少 96%純、至少 97%純、至少 98%純、至少 99%純及至少 99.5%純。本發明之多核苷酸較佳呈實質上純形式。

**編碼序列：**術語「編碼序列」意謂直接規定其胜肽產物之胺基酸序列的多核苷酸。編碼序列之邊界一般由開放閱讀框架確定，該開放閱讀框架通常以 ATG 起始密碼子或替代性起始密碼子（諸如 GTG 及 TTG）開始且以終止密碼子（諸如 TAA、TAG 及 TGA）結束。編碼序列可為 DNA、cDNA、合成或重組多核苷酸。

**cDNA：**術語「cDNA」意謂可藉由自獲自真核細胞之成熟拼接 mRNA 分子反轉錄製備之 DNA 分子。cDNA 缺乏可能存在於相應基因組 DNA 中之內含子序列。初始初級 RNA 轉錄物為 mRNA 之前驅體，其經由一系列步驟加工，包括拼接，隨後作為成熟拼接 mRNA 出現。

**核酸構築體：**術語「核酸構築體」意謂單股或雙股核酸分子，其自天然存在之基因分離或經修飾以便以自然界中不另外存在之方式或合成方式含有核酸區段。當核酸構築體含有表現本發明之編碼序列所需之控制序列時，術語核酸構築體與術語「表現卡匣（expression cassette）」同義。

**控制序列：**術語「控制序列」意謂表現編碼本發明之

變異體的多核苷酸必需的所有組分。各控制序列相對於編碼變異體之多核苷酸可為原生的或外來的，或彼此為原生或外來的。此等控制序列包括（但不限於）前導序列、聚腺苷酸化序列、原肽序列、啟動子、信號胜肽序列及轉錄終止子。控制序列至少包括啟動子，及轉錄及轉譯停止信號。控制序列可具備連接子以便引入有助於連接控制序列與編碼變異體之多核苷酸之編碼區的特定限制位點。

**可操作地連接：**術語「可操作地連接」意謂一種組態，其中控制序列相對於多核苷酸之編碼序列安置於適當位置，以使得控制序列引導編碼序列之表現。

**表現：**術語「表現」包括變異體產生中所涉及之任何步驟，包括（但不限於）轉錄、轉錄後修飾、轉譯、轉譯後修飾及分泌。

**表現載體：**術語「表現載體」意謂包含編碼變異體之多核苷酸且可操作地連接於提供其表現之其他核苷酸的線性或環狀 DNA 分子。

**宿主細胞：**術語「宿主細胞」意謂易於用包含本發明多核苷酸之核酸構築體或表現載體進行轉型、轉染、轉導及其類似操作的任何細胞類型。術語「宿主細胞」涵蓋因在複製期間發生之突變而不與親本細胞一致之親本細胞的任何子代。

### 變異體之命名慣例

出於本發明之目的，使用 SEQ ID NO: 2 中揭示之成熟胜肽來確定另一抗微生物胜肽中之相應胺基酸殘基。將另

一抗微生物胜肽之胺基酸序列與 SEQ ID NO: 2 中揭示之成熟胜肽比對，且根據該比對，使用如在 EMBOSS 套裝（EMBOSS：歐洲分子生物學開放電腦軟體組，Rice 等人，2000, *Trends Genet* 16: 276-277）之 Needle 程式中實施之 Needleman-Wunsch 演算法（Needleman 及 Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48: 443-453）（較佳為 3.0.0 版或其後版本）來確定對應於 SEQ ID NO: 2 中揭示之成熟胜肽中之任何胺基酸殘基的胺基酸位置編號。

另一抗微生物胜肽中相應胺基酸殘基的鑑別可藉由使用「ClustalW」（Larkin 等人，2007, *Bioinformatics* 23: 2947-2948）比對多個胜肽序列來證實。

當其他酶已偏離 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽，使得傳統的基於序列之比較未能偵測其關係（Lindahl 及 Elofsson, 2000, *J. Mol. Biol.* 295: 613-615）時，可使用其他成對序列比較演算法。基於序列之搜尋的較高靈敏度可使用利用胜肽家族（特徵）之機率表示（probabilistic representation）來搜尋資料庫之搜尋程式達成。舉例而言，PSI-BLAST 程式經由迭代資料庫搜尋方法來產生特徵且能夠偵測遙遠同源物（Atschui 等人，1997, *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-3402）。若胜肽之家族或超家族具有蛋白質結構資料庫中之一或多個代表，則可達成甚至更高靈敏度。諸如 GenTHREADER（Jones, 1999, *J. Mol. Biol.* 287: 797-815；McGuffin 及 Jones, 2003, *Bioinformatics* 19: 874-881）之程式利用來自多種來源（PSI-BLAST、二級結構預測、結構比

對特徵及溶劑化潛能)之資訊作為預測查詢序列之結構摺疊之神經網路的輸入。類似地，Gough 等人，2000, *J. Mol Biol.* 313: 903-919 之方法可用以比對未知結構之序列與 SCOP 資料庫中存在之超家族模型。此等比對又可用以產生胜肽之同源性模型，且可使用針對該目的開發之多種工具評估此等模型之準確度。

對於已知結構之蛋白質，若干工具及資源可用於取得及產生結構比對。舉例而言，蛋白質之 SCOP 超家族已進行結構比對，且彼等比對可獲取且可下載。兩種或兩種以上蛋白質結構可使用多種演算法比對，諸如為距離比對矩陣 (Holm 及 Sander, 1998, *Proteins* 33: 88-96) 或組合延伸 (Shindyalov 及 Bourne, 1998, *Protein Engineering* 11: 739-747)，且此等演算法之實施另外可用以查詢具有相關結構之結構資料庫以發現可能之結構同源物 (例如 Holm 及 Park, 2000, *Bioinformatics* 16: 566-567)。

在描述本發明之抗微生物胜肽變異體時，改適下述命名法以便於參考。採用公認之 IUPAC 單字母或三字母胺基酸縮寫。

取代。對於胺基酸取代，使用以下命名法：原始胺基酸、位置、取代之胺基酸。因此，在位置 226 以丙胺酸取代蘇胺酸指定為「Thr226Ala」或「T226A」。多個突變以加號 (「+」) 分隔，例如「Gly205Arg+Ser411Phe」或「G205R+S411F」，其表示分別以精胺酸 (R) 取代位置 205 之甘胺酸 (G) 且以苯丙胺酸 (F) 取代位置 411 之絲胺酸

(S)。

缺失。對於胺基酸缺失，使用以下命名法：原始胺基酸、位置、\*。因此，缺失位置 195 之甘胺酸指定為「Gly195\*」或「G195\*」。多個缺失以加號（「+」）分隔，例如「Gly195\*+Ser411\*」或「G195\*+S411\*」。

插入。對於胺基酸插入，使用以下命名法：原始胺基酸、位置、原始胺基酸、插入胺基酸。因此，在位置 195 之甘胺酸後方插入離胺酸指定為「Gly195GlyLys」或「G195GK」。插入多個胺基酸指定為[原始胺基酸、位置、原始胺基酸、第 1 號插入胺基酸、第 2 號插入胺基酸；等]。舉例而言，在位置 195 之甘胺酸後方插入離胺酸及丙胺酸表示為「Gly195GlyLysAla」或「G195GKA」。

在此等情況下，插入胺基酸殘基藉由將小寫字母添加至插入胺基酸殘基前方胺基酸殘基之位置編號來進行編號。在上述實例中，序列因此將為：

|     |               |
|-----|---------------|
| 親本： | 變異體：          |
| 195 | 195 195a 195b |
| G   | G-K-A         |

多個變化。包含多個變化之變異體以加號（「+」）分隔，例如「Arg170Tyr+Gly195Glu」或「R170Y+G195E」表示分別以酪胺酸及麩胺酸取代位置 170 及 195 之精胺酸及甘胺酸。

不同取代。當可將不同取代引入一個位置時，不同取代以逗號分隔，例如「Arg170Tyr,Glu」或「R170Y,E」表



示以酪胺酸或麩胺酸取代位置 170 之精胺酸。因此，「Tyr167Gly,Ala+Arg170Gly,Ala」或「Y167G,A+R170G,A」表示以下變異體：「Tyr167Gly+Arg170Gly」、「Tyr167Gly+Arg170Ala」、「Tyr167Ala+Arg170Gly」及「Tyr167Ala+Arg170Ala」。

### 親本抗微生物胜肽

親本抗微生物胜肽為 (a) 與 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽具有至少 60% 序列一致性之胜肽；(b) 由在中等嚴格度條件下與以下雜交之多核苷酸編碼之胜肽：(i) SEQ ID NO: 1 之成熟胜肽編碼序列，或 (ii) (i) 之全長互補股；或 (c) 由與 SEQ ID NO: 1 之成熟胜肽編碼序列具有至少 60% 序列一致性之多核苷酸編碼的胜肽。

在第一態樣中，親本與 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽具有至少 60%，例如至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 之序列一致性，其具有抗微生物活性。在一態樣中，親本之胺基酸序列與 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽的不同不多於十個胺基酸，例如五個胺基酸、四個胺基酸、三個胺基酸、兩個胺基酸及一個胺基酸。

親本較佳包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列或由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列組成。

在一具體實例中，親本為含有至少 15 個胺基酸殘基，例如至少 17 個及至少 19 個胺基酸殘基之 SEQ ID NO: 2 之胜肽的片段。

在另一具體實例中，親本為 SEQ ID NO: 2 之胜肽的對偶基因變異體。

在第二態樣中，親本胜肽由在中等嚴格度條件、中-高嚴格度條件、高嚴格度條件或極高嚴格度條件下與以下雜交之多核苷酸編碼：(i) SEQ ID NO: 1 之成熟胜肽編碼序列，或(ii) (i) 之全長互補股 (J. Sambrook、E.F. Fritsch 及 T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 第 2 版, Cold Spring Harbor, New York)。

根據此項技術中熟知之方法，可使用 SEQ ID NO: 1 之多核苷酸或其子序列以及 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列或其片段來設計核酸探針以鑑別及選殖編碼來自不同屬或種之菌株的親本之 DNA。特定言之，此等探針可用於根據標準南方墨點法方法與相關屬或種之基因組或 cDNA 雜交以鑑別及分離其中之相應基因。此等探針可顯著短於整個序列，但長度應為至少 14，例如至少 25，或至少 35 個核苷酸。可使用 DNA 與 RNA 探針。探針典型地經標記以便偵測相應基因（例如用  $^{32}\text{P}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、生物素或抗生物素蛋白標記）。本發明涵蓋此等探針。

可在自此等其他生物體製備之基因組 DNA 或 cDNA 文庫中篩選與上述探針雜交且編碼親本之 DNA。來自此等其他生物體之基因組或其他 DNA 可藉由瓊脂糖或聚丙烯醯胺凝膠電泳或其他分離技術進行分離。可將文庫之 DNA 或分離之 DNA 轉移至及固定於硝化纖維素或其他適合載體材料上。為鑑別與 SEQ ID NO: 1 或其子序列同源之純系或

DNA，在南方墨點法中使用載體材料。

出於本發明之目的，雜交表明多核苷酸在低至極高嚴格度條件下與對應於 SEQ ID NO: 1 中所示之多核苷酸、其互補股或其子序列的經標記核苷酸探針雜交。可使用例如 X 射線膠片或此項技術中已知之任何其他偵測方法來偵測與探針雜交之分子。

在一態樣中，核酸探針為 SEQ ID NO: 1。

對於長度為至少 60 個核苷酸之長探針，極低至極高嚴格度條件定義為最佳根據 12 至 24 小時之標準南方墨點法方法，在 42°C 下在 5×SSPE、0.3% SDS、200 微克/毫升剪切及變性鮭魚精液 DNA 及 25% 甲醯胺（用於極低及低嚴格度）、35% 甲醯胺（用於中等及中-高嚴格度）或 50% 甲醯胺（用於高及極高嚴格度）中預雜交及雜交。載體材料最終在 45°C（極低嚴格度）、50°C（低嚴格度）、55°C（中等嚴格度）、60°C（中-高嚴格度）、65°C（高嚴格度）或 70°C（極高嚴格度）下使用 2×SSC、0.2% SDS 洗滌三次每次 15 分鐘。

對於長度為約 15 個核苷酸至約 60 個核苷酸之短探針，嚴格度條件定義為最佳根據 12 至 24 小時之標準南方墨點法方法，在低於使用根據 Bolton 及 McCarthy (1962, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48: 1390) 之計算的計算  $T_m$  約 5°C 至約 10°C 之溫度下，在 0.9 M NaCl、0.09 M Tris-HCl pH 7.6、6 mM EDTA、0.5% NP-40、1×登哈特溶液 (Denhardt's solution)、1 mM 焦磷酸鈉、1 mM 磷酸二氫鈉、0.1 mM ATP



及 0.2 mg 酵母 RNA/ml 中預雜交及雜交。載體材料最終在比計算  $T_m$  低  $5^{\circ}\text{C}$  至  $10^{\circ}\text{C}$  之溫度下在  $6\times\text{SSC}+0.1\%$  SDS 中洗滌一次歷時 15 分鐘且使用  $6\times\text{SSC}$  洗滌兩次每次 15 分鐘。

在第三態樣中，親本由與 SEQ ID NO: 1 之胜肽編碼序列具有至少 60%，例如至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列一致性之編碼具有抗微生物活性之胜肽的多核苷酸編碼。

親本可獲自任何屬之微生物。出於本發明之目的，如本文與指定來源關聯使用之術語「獲自」將意謂由多核苷酸編碼之親本由該來源或由已插入來自該來源之多核苷酸的細胞產生。在一態樣中，親本分泌至細胞外。

親本可為細菌抗微生物胜肽。舉例而言，親本可為革蘭氏陽性細菌胜肽，諸如芽孢桿菌 (*Bacillus*)、梭菌 (*Clostridium*)、腸球菌 (*Enterococcus*)、土芽孢桿菌 (*Geobacillus*)、乳桿菌 (*Lactobacillus*)、乳球菌 (*Lactococcus*)、海洋桿菌 (*Oceanobacillus*)、葡萄球菌 (*Staphylococcus*)、鏈球菌 (*Streptococcus*) 或鏈黴菌 (*Streptomyces*) 抗微生物胜肽，或革蘭氏陰性細菌胜肽，諸如曲桿菌 (*Campylobacter*)、大腸桿菌 (*E. coli*)、黃桿菌 (*Flavobacterium*)、細梭菌 (*Fusobacterium*)、螺旋桿菌 (*Helicobacter*)、泥桿菌 (*Ilyobacter*)、奈瑟菌 (*Neisseria*)、假單胞菌 (*Pseudomonas*)、沙門氏菌 (*Salmonella*) 或脲黴漿菌 (*Ureaplasma*) 抗微生物胜肽。

在一態樣中，親本為嗜鹼芽孢桿菌 (*Bacillus alkalophilus*)、解澱粉芽孢桿菌 (*Bacillus amyloliquefaciens*)、短桿菌 (*Bacillus brevis*)、環狀桿菌 (*Bacillus circulans*)、克勞氏芽孢桿菌 (*Bacillus clausii*)、凝結芽孢桿菌 (*Bacillus coagulans*)、堅強芽胞桿菌 (*Bacillus firmus*)、燦爛芽胞桿菌 (*Bacillus lautus*)、遲緩芽孢桿菌 (*Bacillus lentus*)、地衣芽孢桿菌 (*Bacillus licheniformis*)、巨桿菌 (*Bacillus megaterium*)、短小芽胞桿菌 (*Bacillus pumilus*)、嗜熱脂肪芽孢桿菌 (*Bacillus stearothermophilus*)、枯草桿菌 (*Bacillus subtilis*) 或蘇雲金芽孢桿菌 (*Bacillus thuringiensis*) 抗微生物胜肽。

在另一態樣中，親本為類馬鏈球菌 (*Streptococcus equisimilis*)、化膿鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、乳房鏈球菌 (*Streptococcus uberis*) 或馬鏈球菌獸疫亞種 (*Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*) 抗微生物胜肽。

在另一態樣中，親本為不產色鏈黴菌 (*Streptomyces achromogenes*)、阿維鏈黴菌 (*Streptomyces avermitilis*)、天藍色鏈黴菌 (*Streptomyces coelicolor*)、灰白鏈黴菌 (*Streptomyces griseus*) 或青紫鏈黴菌 (*Streptomyces lividans*) 抗微生物胜肽。

親本可為真菌抗微生物胜肽。舉例而言，親本可為酵母抗微生物胜肽，諸如念珠菌 (*Candida*)、克魯維酵母 (*Kluyveromyces*)、畢赤酵母 (*Pichia*)、酵母菌 (*Saccharomyces*)、裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces*) 或

耶氏酵母菌 (*Yarrowia*) 抗微生物胜肽。舉例而言，親本可為絲狀真菌抗微生物胜肽，諸如枝頂孢 (*Acremonium*)、蘑菇 (*Agaricus*)、交鏈孢 (*Alternaria*)、麴菌 (*Aspergillus*)、短梗黴 (*Aureobasidium*)、葡萄座腔菌 (*Botryosphaeria*)、擬蠟菌 (*Ceriporiopsis*)、毛喙殼 (*Chaetomidium*)、金孢子菌 (*Chrysosporium*)、麥角菌 (*Claviceps*)、旋孢腔菌 (*Cochliobolus*)、鬼傘 (*Coprinopsis*)、乳白蟻 (*Coptotermes*)、棒囊殼 (*Corynascus*)、栗疫病菌 (*Cryphonectria*)、隱球菌 (*Cryptococcus*)、色二孢菌 (*Diplodia*)、瓣菌 (*Exidia*)、線黑粉菌 (*Filibasidium*)、鐮菌 (*Fusarium*)、赤黴菌 (*Gibberella*)、全鞭毛蟲 (*Holomastigotoides*)、腐殖菌 (*Humicola*)、無柄帽蕈 (*Irpex*)、香菇菌 (*Lentinula*)、小球腔菌 (*Leptosphaeria*)、稻瘟菌 (*Magnaporthe*)、黑果球粉衣菌 (*Melanocarpus*)、亞灰樹花菌 (*Meripilus*)、毛黴菌 (*Mucor*)、毀絲黴 (*Myceliophthora*)、新克馬斯克菌 (*Neocallimastix*)、紅黴菌 (*Neurospora*)、擬青黴菌 (*Paecilomyces*)、青黴菌 (*Penicillium*)、平革菌 (*Phanerochaete*)、瘤胃真菌 (*Piromyces*)、波加薩菌 (*Poitrasia*)、假黑盤菌 (*Pseudoplectania*)、假披毛蟲 (*Pseudotrichonympha*)、根毛黴 (*Rhizomucor*)、裂褶菌 (*Schizophyllum*)、西塔利菌 (*Scytalidium*)、踝節菌 (*Talaromyces*)、嗜熱子囊菌 (*Thermoascus*)、梭孢殼菌 (*Thielavia*)、彎頸黴菌 (*Tolypocladium*)、木黴菌 (*Trichoderma*)、長毛盤菌

(*Trichophaea*)、輪枝孢菌 (*Verticillium*)、小包腳菇 (*Volvariella*) 或木材菌 (*Xylaria*) 抗微生物胜肽。

在另一態樣中，親本為卡爾酵母菌 (*Saccharomyces carlsbergensis*)、釀酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)、糖化酵母 (*Saccharomyces diastaticus*)、道氏酵母菌 (*Saccharomyces douglasii*)、克魯費酵母菌 (*Saccharomyces kluyveri*)、諾氏酵母菌 (*Saccharomyces norbensis*) 或卵形酵母菌 (*Saccharomyces oviformis*) 抗微生物胜肽。

在另一態樣中，親本為解纖維枝頂孢 (*Acremonium cellulolyticus*)、棘孢麴菌 (*Aspergillus aculeatus*)、泡盛麴菌 (*Aspergillus awamori*)、腐臭麴菌 (*Aspergillus foetidus*)、熏煙色麴菌 (*Aspergillus fumigatus*)、日本麴菌 (*Aspergillus japonicus*)、小巢狀麴菌 (*Aspergillus nidulans*)、黑麴菌 (*Aspergillus niger*)、米麴菌 (*Aspergillus oryzae*)、短金孢子菌 (*Chrysosporium inops*)、嗜角質金孢子菌 (*Chrysosporium keratinophilum*)、拉氏金孢子菌 (*Chrysosporium lucknowense*)、糞狀金孢子菌 (*Chrysosporium merdarium*)、脂膜金孢子菌 (*Chrysosporium pannicola*)、昆士蘭金孢子菌 (*Chrysosporium queenslandicum*)、熱帶金孢子菌 (*Chrysosporium tropicum*)、帶多甲金孢子菌 (*Chrysosporium zonatum*)、類桿菌鐮菌 (*Fusarium bactridioides*)、櫻桃鐮菌 (*Fusarium cerealis*)、克魯克維爾斯鐮菌 (*Fusarium crookwellense*)、大刀鐮菌 (*Fusarium*

culmorum)、禾穀鏝菌(*Fusarium graminearum*)、禾赤鏝菌(*Fusarium graminum*)、枵異孢鏝菌(*Fusarium heterosporum*)、枵葉槭鏝菌(*Fusarium negundi*)、尖孢鏝菌(*Fusarium oxysporum*)、多枝鏝菌(*Fusarium reticulatum*)、粉紅鏝菌(*Fusarium roseum*)、接骨木鏝菌(*Fusarium sambucinum*)、膚色鏝菌(*Fusarium sarcochroum*)、擬枝孢鏝菌(*Fusarium sporotrichioides*)、硫色鏝菌(*Fusarium sulphureum*)、串菌鏝菌(*Fusarium torulosum*)、擬絲孢鏝菌(*Fusarium trichothecioides*)、毒鏝菌(*Fusarium venenatum*)、灰腐殖菌(*Humicola grisea*)、傲慢腐殖菌(*Humicola insolens*)、綿毛狀腐殖菌(*Humicola lanuginosa*)、乳白無柄帽蕈(*Irpex lacteus*)、米黑毛黴菌(*Mucor miehei*)、嗜熱毀絲黴(*Myceliophthora thermophila*)、粗糙紅黴菌(*Neurospora crassa*)、繩狀青黴菌(*Penicillium funiculosum*)、產紫青黴菌(*Penicillium purpurogenum*)、黃孢原毛平革菌(*Phanerochaete chrysosporium*)、消色梭孢殼菌(*Thielavia achromatica*)、白黴梭孢殼菌(*Thielavia albomyces*)、白柔毛梭孢殼菌(*Thielavia albopilosa*)、澳大利亞梭孢殼菌(*Thielavia australeinsis*)、糞梭孢殼菌(*Thielavia fimeti*)、小孢梭孢殼菌(*Thielavia microspora*)、卵孢蟲梭孢殼菌(*Thielavia ovispora*)、秘魯梭孢殼菌(*Thielavia peruviana*)、毛梭孢殼菌(*Thielavia setosa*)、瘤孢梭孢殼菌(*Thielavia spededonium*)、耐熱梭孢殼菌(*Thielavia subthermophila*)、

太瑞斯梭孢殼菌 (*Thielavia terrestris*)、哈茨木黴 (*Trichoderma harzianum*)、康氏木黴 (*Trichoderma koningii*)、長梗木黴 (*Trichoderma longibrachiatum*)、里氏木黴 (*Trichoderma reesei*) 或綠色木黴 (*Trichoderma viride*) 抗微生物胜肽。

在另一態樣中，親本為馬里納海蚯蚓抗微生物胜肽，例如 SEQ ID NO: 2 之抗微生物胜肽。

應瞭解，對於上述物種，本發明涵蓋完全與不完全狀態，及其他分類學等效物，例如無性型，而不論其據以得知之物種名稱如何。熟習此項技術者將容易地識別適當等效物之身分。

公眾在許多培養物保存中心 (culture collections) 可容易地獲得此等物種之菌株，諸如為美國典型菌種保存中心 (American Type Culture Collection; ATCC)、德國微生物菌種保存中心 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH; DSM)、皇家荷蘭生物科技研究所培養物保存中心 (Centraalbureau Voor Schimmelcultures; CBS) 及農業研究局專利菌種中心 (Agricultural Research Service Patent Culture Collection)、北區研究中心 (Northern Regional Research Center; NRRL)。

親本可自包括以下之其他來源鑑別及獲得：由自然界 (例如土壤、堆肥、水等) 分離之微生物，或使用上述探針直接自天然材料 (例如土壤、堆肥、水等) 獲得之 DNA 樣品。此項技術中熟知直接自天然生境分離微生物及 DNA

之技術。編碼親本之多核苷酸接著可藉由類似地篩選另一微生物或混合 DNA 樣品之基因組或 cDNA 文庫而獲得。一旦已用探針偵測到編碼親本之多核苷酸，則多核苷酸即可藉由利用一般技術者已知之技術進行分離或選殖（參看例如 Sambrook 等人，1989，前述）。

親本可為雜交胜肽，其中一種胜肽之一部分融合於另一胜肽之一部分的 N 端或 C 端。

親本亦可為融合胜肽或可裂解融合胜肽，其中一種胜肽融合於另一胜肽之 N 端或 C 端。藉由使編碼一種胜肽之多核苷酸與編碼另一胜肽之多核苷酸融合來產生融合胜肽。產生融合胜肽之技術在此項技術中已知，且包括連接編碼胜肽之編碼序列，以使其處於同框且融合胜肽之表現處於相同啟動子及終止子之控制下。融合蛋白亦可使用內含肽技術（intein technology）來構築，其中融合物在轉譯後產生（Cooper 等人，1993, *EMBO J.* 12: 2575-2583; Dawson 等人，1994, *Science* 266: 776-779）。

融合胜肽可進一步包含兩個胜肽之間的裂解位點。在融合蛋白分泌時，位點裂解，從而釋放兩個胜肽。裂解位點之實例包括（但不限於）以下文獻中揭示之位點：Martin 等人，2003, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 3: 568-576；Svetina 等人，2000, *J. Biotechnol.* 76: 245-251；Rasmussen-Wilson 等人，1997, *Appl. Environ. Microbiol.* 63: 3488-3493；Ward 等人，1995, *Biotechnology* 13: 498-503；及 Contreras 等人，1991, *Biotechnology* 9: 378-381；Eaton

等人, 1986, *Biochemistry* 25: 505-512; Coilins-Racie 等人, 1995, *Biotechnology* 13: 982-987; Carter 等人, 1989, *Proteins: Structure, Function, and Genetics* 6: 240-248; 及 Stevens, 2003, *Drug Discovery World* 4: 35-48。

### 製備變異體

本發明亦關於獲得具有抗微生物活性之變異體的方法, 其包含 (a) 在親本抗微生物胜肽中對應於 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21 之一或多 (若干) 處引入取代, 其中變異體具有抗微生物活性; 及 (b) 回收變異體。

變異體可使用此項技術已知之任何突變誘發方法 (諸如定點突變誘發、合成基因構築、半合成基因構築、隨機突變誘發、改組 (shuffling) 等) 來製備。

定點突變誘發為在編碼親本之多核苷酸中的一或多個規定位點產生一或多 (若干) 個突變之技術。

定點突變誘發可在試管內藉由涉及使用含有所需突變之寡核苷酸引子的 PCR 來完成。定點突變誘發亦可在試管內藉由涉及以下之卡匣式突變誘發來進行: 利用限制酶在包含編碼親本之多核苷酸的質體中之位點裂解及隨後連接在多核苷酸中含有突變之寡核苷酸。消化質體與寡核苷酸之限制酶通常相同, 從而允許質體與插入物之黏性末端彼此連接。參看例如 Scherer 及 Davis, 1979, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 76: 4949-4955; 及 Barton 等人, 1990, *Nucleic Acids Res.* 18: 7349-4966。



定點突變誘發亦可在活體內藉由此項技術中已知之方法來完成。參看例如美國專利申請公開案第 2004/0171154 號；Storici 等人, 2001, *Nature Biotechnol.* 19: 773-776；Kren 等人, 1998, *Nat. Med.* 4: 285-290；及 Calissano 及 Macino, 1996, *Fungal Genet Newslett.* 43: 15-16。

任何定點突變誘發方法均可用於本發明。存在許多可用以製備變異體之可得商業套組。

合成基因構築需要試管內合成所設計之多核苷酸分子以編碼相關胜肽。基因合成可利用許多技術進行，諸如 Tian 等人 (2004, *Nature* 432: 1050-1054) 所述之基於多工微晶片之技術及在光可程式微流體晶片 (photo-programable microfluidic chip) 上合成及裝配寡核苷酸之類似技術。

可使用突變誘發、重組及/或改組之已知方法，接著使用諸如以下文獻所揭示之篩選方法的相關篩選方法來製造及測試單一或多個胺基酸取代、缺失及/或插入：Reidhaar-Olson 及 Sauer, 1988, *Science* 241: 53-57；Bowie 及 Sauer, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 2152-2156；WO 95/17413；或 WO 95/22625。可使用之其他方法包括易錯 PCR、噬菌體呈現(例如 Lowman 等人, 1991, *Biochemistry* 30: 10832-10837；美國專利第 5,223,409 號；WO 92/06204) 及定區突變誘發 (Derbyshire 等人, 1986, *Gene* 46: 145；Ner 等人, 1988, *DNA* 7: 127)。

突變誘發/改組方法可與高產量自動篩選方法組合以偵測宿主細胞表現之所選殖之經突變誘發胜肽的活性 (Ness

等人, 1999, *Nature Biotechnology* 17: 893-896)。可自宿主細胞回收編碼活性胜肽之經突變誘發 DNA 分子且使用此項技術中之標準方法快速定序。此等方法允許快速確定胜肽中個別胺基酸殘基之重要性。

半合成基因構築藉由組合合成基因構築及/或定點突變誘發及/或隨機突變誘發及/或改組之態樣來完成。典型半合成構築為利用合成多核苷酸片段與 PCR 技術之組合的方法。因此可從頭合成基因之指定區域, 而其他區域可使用位點特異性突變誘發引子來擴增, 而其他區域可進行易錯 PCR 或非易錯 PCR 擴增。接著可將多核苷酸子序列改組。

### 變異體

本發明亦提供在對應於位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21 (較佳為位置 1、2、4、5、6、8、9、12、13、15、17 及 21; 更佳為位置 4、5、6、8、9、12、13、15 及 17) 之一或多 (若干) 個位置包含取代之親本抗微生物胜肽的變異體, 其中該變異體具有抗微生物活性。在一具體實例中, 變異體與 SEQ ID NO: 2 之胜肽相比, 較佳在血液或血清存在下, 具有改良之抗微生物活性。在另一具體實例中, 變異體與 SEQ ID NO: 2 之胜肽相比顯示較少蛋白質結合。變異型抗微生物胜肽較佳顯示至多 99% 血清蛋白質結合。變異型抗微生物胜肽亦顯示改良之生體可用率。皮下生體可用率較佳為至少 30%, 更佳為至少 40%, 甚至更佳為至少 50% 且最佳為至少 60%。

在一具體實例中, 變異體與親本抗微生物胜肽之胺基

酸序列具有至少 60%，例如至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%，但小於 100%之序列一致性。

在另一具體實例中，變異體與 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽具有至少 60%，例如至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%，諸如至少 96%、至少 97%、至少 98%及至少 99%，但小於 100%之序列一致性。

在一態樣中，本發明之變異體中之取代數目為 1-11 個，例如 1-10 個取代、1-9 個取代、1-8 個取代、1-7 個取代、1-6 個取代、1-5 個取代、1-4 個取代、1-3 個取代及 1-2 個取代。

在一態樣中，變異體包含如 SEQ ID NO: 3 至 SEQ ID NO: 548 所示之胺基酸序列或由其組成。

術語「SEQ ID NO: 3 至 SEQ ID NO: 548」欲意謂以下任一者：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 30、SEQ

ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47、SEQ ID NO: 48、SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 92、SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 94、SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99、SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO:

114、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、  
SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 119、SEQ ID NO: 120、SEQ  
ID NO: 121、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 123、SEQ ID NO:  
124、SEQ ID NO: 125、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、  
SEQ ID NO: 128、SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130、SEQ  
ID NO: 131、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 133、SEQ ID NO:  
134、SEQ ID NO: 135、SEQ ID NO: 136、SEQ ID NO: 137、  
SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140、SEQ  
ID NO: 141、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO:  
144、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 147、  
SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149、SEQ ID NO: 150、SEQ  
ID NO: 151、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO:  
154、SEQ ID NO: 155、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 157、  
SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159、SEQ ID NO: 160、SEQ  
ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO:  
164、SEQ ID NO: 165、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 167、  
SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169、SEQ ID NO: 170、SEQ  
ID NO: 171、SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 173、SEQ ID NO:  
174、SEQ ID NO: 175、SEQ ID NO: 176、SEQ ID NO: 177、  
SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 180、SEQ  
ID NO: 181、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO:  
184、SEQ ID NO: 185、SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 187、  
SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 190、SEQ  
ID NO: 191、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO:

194、SEQ ID NO: 195、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197、  
SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 200、SEQ  
ID NO: 201、SEQ ID NO: 202、SEQ ID NO: 203、SEQ ID NO:  
204、SEQ ID NO: 205、SEQ ID NO: 206、SEQ ID NO: 207、  
SEQ ID NO: 208、SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 210、SEQ  
ID NO: 211、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO:  
214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、  
SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 220、SEQ  
ID NO: 221、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223、SEQ ID NO:  
224、SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226、SEQ ID NO: 227、  
SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229、SEQ ID NO: 230、SEQ  
ID NO: 231、SEQ ID NO: 232、SEQ ID NO: 233、SEQ ID NO:  
234、SEQ ID NO: 235、SEQ ID NO: 236、SEQ ID NO: 237、  
SEQ ID NO: 238、SEQ ID NO: 239、SEQ ID NO: 240、SEQ  
ID NO: 241、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO: 243、SEQ ID NO:  
244、SEQ ID NO: 245、SEQ ID NO: 246、SEQ ID NO: 247、  
SEQ ID NO: 248、SEQ ID NO: 249、SEQ ID NO: 250、SEQ  
ID NO: 251、SEQ ID NO: 252、SEQ ID NO: 253、SEQ ID NO:  
254、SEQ ID NO: 255、SEQ ID NO: 256、SEQ ID NO: 257、  
SEQ ID NO: 258、SEQ ID NO: 259、SEQ ID NO: 260、SEQ  
ID NO: 261、SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 263、SEQ ID NO:  
264、SEQ ID NO: 265、SEQ ID NO: 266、SEQ ID NO: 267、  
SEQ ID NO: 268、SEQ ID NO: 269、SEQ ID NO: 270、SEQ  
ID NO: 271、SEQ ID NO: 272、SEQ ID NO: 273、SEQ ID NO:

274、SEQ ID NO: 275、SEQ ID NO: 276、SEQ ID NO: 277、  
SEQ ID NO: 278、SEQ ID NO: 279、SEQ ID NO: 280、SEQ  
ID NO: 281、SEQ ID NO: 282、SEQ ID NO: 283、SEQ ID NO:  
284、SEQ ID NO: 285、SEQ ID NO: 286、SEQ ID NO: 287、  
SEQ ID NO: 288、SEQ ID NO: 289、SEQ ID NO: 290、SEQ  
ID NO: 291、SEQ ID NO: 292、SEQ ID NO: 293、SEQ ID NO:  
294、SEQ ID NO: 295、SEQ ID NO: 296、SEQ ID NO: 297、  
SEQ ID NO: 298、SEQ ID NO: 299、SEQ ID NO: 300、SEQ  
ID NO: 301、SEQ ID NO: 302、SEQ ID NO: 303、SEQ ID NO:  
304、SEQ ID NO: 305、SEQ ID NO: 306、SEQ ID NO: 307、  
SEQ ID NO: 308、SEQ ID NO: 309、SEQ ID NO: 310、SEQ  
ID NO: 311、SEQ ID NO: 312、SEQ ID NO: 313、SEQ ID NO:  
314、SEQ ID NO: 315、SEQ ID NO: 316、SEQ ID NO: 317、  
SEQ ID NO: 318、SEQ ID NO: 319、SEQ ID NO: 320、SEQ  
ID NO: 321、SEQ ID NO: 322、SEQ ID NO: 323、SEQ ID NO:  
324、SEQ ID NO: 325、SEQ ID NO: 326、SEQ ID NO: 327、  
SEQ ID NO: 328、SEQ ID NO: 329、SEQ ID NO: 330、SEQ  
ID NO: 331、SEQ ID NO: 332、SEQ ID NO: 333、SEQ ID NO:  
334、SEQ ID NO: 335、SEQ ID NO: 336、SEQ ID NO: 337、  
SEQ ID NO: 338、SEQ ID NO: 339、SEQ ID NO: 340、SEQ  
ID NO: 341、SEQ ID NO: 342、SEQ ID NO: 343、SEQ ID NO:  
344、SEQ ID NO: 345、SEQ ID NO: 346、SEQ ID NO: 347、  
SEQ ID NO: 348、SEQ ID NO: 349、SEQ ID NO: 350、SEQ  
ID NO: 351、SEQ ID NO: 352、SEQ ID NO: 353、SEQ ID NO:

354、SEQ ID NO: 355、SEQ ID NO: 356、SEQ ID NO: 357、  
SEQ ID NO: 358、SEQ ID NO: 359、SEQ ID NO: 360、SEQ  
ID NO: 361、SEQ ID NO: 362、SEQ ID NO: 363、SEQ ID NO:  
364、SEQ ID NO: 365、SEQ ID NO: 366、SEQ ID NO: 367、  
SEQ ID NO: 368、SEQ ID NO: 369、SEQ ID NO: 370、SEQ  
ID NO: 371、SEQ ID NO: 372、SEQ ID NO: 373、SEQ ID NO:  
374、SEQ ID NO: 375、SEQ ID NO: 376、SEQ ID NO: 377、  
SEQ ID NO: 378、SEQ ID NO: 379、SEQ ID NO: 380、SEQ  
ID NO: 381、SEQ ID NO: 382、SEQ ID NO: 383、SEQ ID NO:  
384、SEQ ID NO: 385、SEQ ID NO: 386、SEQ ID NO: 387、  
SEQ ID NO: 388、SEQ ID NO: 389、SEQ ID NO: 390、SEQ  
ID NO: 391、SEQ ID NO: 392、SEQ ID NO: 393、SEQ ID NO:  
394、SEQ ID NO: 395、SEQ ID NO: 396、SEQ ID NO: 397、  
SEQ ID NO: 398、SEQ ID NO: 399、SEQ ID NO: 400、SEQ  
ID NO: 401、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO:  
404、SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 406、SEQ ID NO: 407、  
SEQ ID NO: 408、SEQ ID NO: 409、SEQ ID NO: 410、SEQ  
ID NO: 411、SEQ ID NO: 412、SEQ ID NO: 413、SEQ ID NO:  
414、SEQ ID NO: 415、SEQ ID NO: 416、SEQ ID NO: 417、  
SEQ ID NO: 418、SEQ ID NO: 419、SEQ ID NO: 420、SEQ  
ID NO: 421、SEQ ID NO: 422、SEQ ID NO: 423、SEQ ID NO:  
424、SEQ ID NO: 425、SEQ ID NO: 426、SEQ ID NO: 427、  
SEQ ID NO: 428、SEQ ID NO: 429、SEQ ID NO: 430、SEQ  
ID NO: 431、SEQ ID NO: 432、SEQ ID NO: 433、SEQ ID NO:



434、SEQ ID NO: 435、SEQ ID NO: 436、SEQ ID NO: 437、  
SEQ ID NO: 438、SEQ ID NO: 439、SEQ ID NO: 440、SEQ  
ID NO: 441、SEQ ID NO: 442、SEQ ID NO: 443、SEQ ID NO:  
444、SEQ ID NO: 445、SEQ ID NO: 446、SEQ ID NO: 447、  
SEQ ID NO: 448、SEQ ID NO: 449、SEQ ID NO: 450、SEQ  
ID NO: 451、SEQ ID NO: 452、SEQ ID NO: 453、SEQ ID NO:  
454、SEQ ID NO: 455、SEQ ID NO: 456、SEQ ID NO: 457、  
SEQ ID NO: 458、SEQ ID NO: 459、SEQ ID NO: 460、SEQ  
ID NO: 461、SEQ ID NO: 462、SEQ ID NO: 463、SEQ ID NO:  
464、SEQ ID NO: 465、SEQ ID NO: 466、SEQ ID NO: 467、  
SEQ ID NO: 468、SEQ ID NO: 469、SEQ ID NO: 470、SEQ  
ID NO: 471、SEQ ID NO: 472、SEQ ID NO: 473、SEQ ID NO:  
474、SEQ ID NO: 475、SEQ ID NO: 476、SEQ ID NO: 477、  
SEQ ID NO: 478、SEQ ID NO: 479、SEQ ID NO: 480、SEQ  
ID NO: 481、SEQ ID NO: 482、SEQ ID NO: 483、SEQ ID NO:  
484、SEQ ID NO: 485、SEQ ID NO: 486、SEQ ID NO: 487、  
SEQ ID NO: 488、SEQ ID NO: 489、SEQ ID NO: 490、SEQ  
ID NO: 491、SEQ ID NO: 492、SEQ ID NO: 493、SEQ ID NO:  
494、SEQ ID NO: 495、SEQ ID NO: 496、SEQ ID NO: 497、  
SEQ ID NO: 498、SEQ ID NO: 499、SEQ ID NO: 500、SEQ  
ID NO: 501、SEQ ID NO: 502、SEQ ID NO: 503、SEQ ID NO:  
504、SEQ ID NO: 505、SEQ ID NO: 506、SEQ ID NO: 507、  
SEQ ID NO: 508、SEQ ID NO: 509、SEQ ID NO: 510、SEQ  
ID NO: 511、SEQ ID NO: 512、SEQ ID NO: 513、SEQ ID NO:

514、SEQ ID NO: 515、SEQ ID NO: 516、SEQ ID NO: 517、SEQ ID NO: 518、SEQ ID NO: 519、SEQ ID NO: 520、SEQ ID NO: 521、SEQ ID NO: 522、SEQ ID NO: 523、SEQ ID NO: 524、SEQ ID NO: 525、SEQ ID NO: 526、SEQ ID NO: 527、SEQ ID NO: 528、SEQ ID NO: 529、SEQ ID NO: 530、SEQ ID NO: 531、SEQ ID NO: 532、SEQ ID NO: 533、SEQ ID NO: 534、SEQ ID NO: 535、SEQ ID NO: 536、SEQ ID NO: 537、SEQ ID NO: 538、SEQ ID NO: 539、SEQ ID NO: 540、SEQ ID NO: 541、SEQ ID NO: 542、SEQ ID NO: 543、SEQ ID NO: 544、SEQ ID NO: 545、SEQ ID NO: 546、SEQ ID NO: 547 及 / 或 SEQ ID NO: 548。

在一態樣中，變異體在對應於位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21；較佳對應於位置 1、2、4、5、6、8、9、12、13、15、17 及 21；及更佳對應於位置 4、5、6、8、9、12、13、15 及 17 之一或多（若干）個位置包含取代。在另一態樣中，變異體在對應於位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21；較佳對應於位置 1、2、4、5、6、8、9、12、13、15、17 及 21；及更佳對應於位置 4、5、6、8、9、12、13、15 及 17 中任何位置之兩個位置包含取代。在另一態樣中，變異體在對應於位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21；較佳對應於位置 1、2、4、5、6、8、9、12、13、15、17 及 21；及更佳對應於位置 4、5、6、8、9、12、13、15 及 17 中任何位置之三個位

置包含取代。在另一態樣中，變異體在對應於位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21；較佳對應於位置 1、2、4、5、6、8、9、12、13、15、17 及 21；及更佳對應於位置 4、5、6、8、9、12、13、15 及 17 中任何位置之四個位置包含取代。在另一態樣中，變異體在對應於位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21；較佳對應於位置 1、2、4、5、6、8、9、12、13、15、17 及 21；及更佳對應於位置 4、5、6、8、9、12、13、15 及 17 中任何位置之五個位置包含取代。在另一態樣中，變異體在對應於位置 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、17、19 及 21；較佳對應於位置 1、2、4、5、6、8、9、12、13、15、17 及 21；及更佳對應於位置 4、5、6、8、9、12、13、15 及 17 中任何位置之六個位置包含取代。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 G1A,D,F,H,I,K,M,Q,R,S,T,V,W,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 F2A,G,H,I,L,M,P,S,V,W,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 C3L。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 W4A,E,F,G,I,L,M,N,Q,S,T,V,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y5E,F,G,H,K,N,R,S,W。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代

V6A,C,E,F,G,H,I,L,M,N,Q,R,S,T,W,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 C7V。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 V8A,F,G,H,I,L,N,S,T,W,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y9A,D,F,G,H,I,K,M,Q,R,S,T,V,W。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 R10K、P、S、T。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 N11A,G,H,Q,R,S,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 G12A,D,E,F,H,K,N,R,S,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 V13A,C,F,G,H,K,L,P,Q,R,S,T,W,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 V15A,C,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,T,W,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y17C,F,G,H,I,K,L,M,N,Q,R,S,T,V,W。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 R19D,H,K,M,T,Y。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 N21A,C,F,G,H,I,K,L,M,P,Q,R,S,T,W,Y。

在一態樣中，變異體在位置 1 包含取代。在另一態樣中，位置 1 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Asp、Phe、His、Ile、Lys、Met、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp 或 Tyr 取代。在另一

態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 G1A,D,F,H,I,K,M,Q,R,S,T,V,W,Y。

在一態樣中，變異體在位置 2 包含取代。在另一態樣中，位置 2 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Gly、His、Ile、Leu、Met、Pro、Ser、Val、Trp 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 F2A,G,H,I,L,M,P,S,V,W,Y。

在一態樣中，變異體在位置 3 包含取代。在另一態樣中，位置 3 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Leu 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 C3L。

在一態樣中，變異體在位置 4 包含取代。在另一態樣中，位置 4 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Glu、Phe、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Gln、Ser、Thr、Val 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 W4A,E,F,G,I,L,M,N,Q,S,T,V,Y。

在另一態樣中，變異體在位置 5 包含取代。在另一態樣中，位置 5 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、

Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Glu、Phe、Gly、His、Lys、Asn、Arg、Ser 或 Trp 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y5E,F,G,H,K,N,R,S,W。

在另一態樣中，變異體在位置 6 包含取代。在另一態樣中，位置 6 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Cys、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Trp 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 V6A,C,E,F,G,H,I,L,M,N,Q,R,S,T,W,Y。

在一態樣中，變異體在位置 7 包含取代。在另一態樣中，位置 7 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Val 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 C7V。

在另一態樣中，變異體在位置 8 包含取代。在另一態樣中，位置 8 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Asn、Ser、Thr、Trp 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 V8A,F,G,H,I,L,N,S,T,W,Y。

在另一態樣中，變異體在位置 9 包含取代。在另一態樣中，位置 9 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、

Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Met、Gln、Arg、Ser、Thr、Val 或 Trp 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y9A,D,F,G,H,I,K,M,Q,R,S,T,V,W。

在一態樣中，變異體在位置 10 包含取代。在另一態樣中，位置 10 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Lys、Pro、Ser 或 Thr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 R10K,P,S,T。

在一態樣中，變異體在位置 11 包含取代。在另一態樣中，位置 11 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Gly、His、Gln、Arg、Ser 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 N11A,G,H,Q,R,S,Y。

在另一態樣中，變異體在位置 12 包含取代。在另一態樣中，位置 12 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Asp、Glu、Phe、His、Lys、Asn、Arg、Ser 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 G12A,D,E,F,H,K,N,R,S,Y。

在一態樣中，變異體在位置 13 包含取代。在另一態樣

中，位置 13 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Cys、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Trp 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 V13A,C,F,G,H,K,L,P,Q,R,S,T,W,Y。

在另一態樣中，變異體在位置 15 包含取代。在另一態樣中，位置 15 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Cys、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Trp 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 V15A,C,F,G,H,I,K,L,M,N,P,Q,R,S,T,W,Y。

在一態樣中，變異體在位置 17 包含取代。在另一態樣中，位置 17 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Cys、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val 或 Trp 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y17C,F,G,H,I,K,L,M,N,Q,R,S,T,V,W。

在一態樣中，變異體在位置 19 包含取代。在另一態樣中，位置 19 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Asp、His、Lys、Met、Thr 或 Tyr



取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 R19D,H,K,M,T,Y。

在一態樣中，變異體在位置 21 包含取代。在另一態樣中，位置 21 之胺基酸經 Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr 或 Val，較佳經 Ala、Cys、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Trp 或 Tyr 取代。在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 N21A,C,F,G,H,I,K,L,M,P,Q,R,S,T,W,Y。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 5 及 17 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 5 及 9 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 5 及 15 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 17 及 9 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 17 及 15 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 9 及 15 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 5、17 及 9 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 5、17 及 15 之位

置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 5、9 及 15 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 17、9 及 15 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體在對應於位置 5、17、9 及 15 之位置包含取代，諸如上述取代。

在另一態樣中，變異體包含選自由以下組成之群之一或多（若干）個取代：

G1A、G1D、G1F、G1H、G1I、G1K、G1M、G1Q、G1R、  
G1S、G1T、G1V、G1W、G1Y、

F2A、F2G、F2H、F2I、F2L、F2M、F2P、F2S、F2V、  
F2W、F2Y、

C3L、

W4A、W4E、W4F、W4G、W4I、W4L、W4M、W4N、  
W4Q、W4S、W4T、W4V、W4Y、

Y5E、Y5F、Y5G、Y5H、Y5K、Y5N、Y5R、Y5S、Y5W、  
V6A、V6C、V6E、V6F、V6G、V6H、V6I、V6L、V6M、  
V6N、V6Q、V6R、V6S、V6T、V6W、V6Y、

C7V、

V8A、V8F、V8G、V8H、V8I、V8L、V8N、V8S、V8T、  
V8W、V8Y、

Y9A、Y9D、Y9F、Y9G、Y9H、Y9I、Y9K、Y9M、Y9Q、  
Y9R、Y9S、Y9T、Y9V、Y9W、

R10K、R10P、R10S、R10T、  
 N11A、N11G、N11H、N11Q、N11R、N11S、N11Y、  
 G12A、G12D、G12E、G12F、G12H、G12K、G12N、  
 G12R、G12S、G12Y、  
 V13A、V13C、V13F、V13G、V13H、V13K、V13L、  
 V13P、V13Q、V13R、V13S、V13T、V13W、V13Y、  
 V15A、V15C、V15F、V15G、V15H、V15I、V15K、  
 V15L、V15M、V15N、V15P、V15Q、V15R、V15S、V15T、  
 V15W、V15Y、  
 Y17C、Y17F、Y17G、Y17H、Y17I、Y17K、Y17L、  
 Y17M、Y17N、Y17Q、Y17R、Y17S、Y17T、Y17V、Y17W、  
 R19D、R19H、R19K、R19M、R19T、R19Y、  
 N21A、N21C、N21F、N21G、N21H、N21I、N21K、  
 N21L、N21M、N21P、N21Q、N21R、N21S、N21T、N21W  
 及 N21Y；

較佳選自

W4A、Y5H、Y5N、Y5R、V6A、V6F、V8A、Y9K、Y9R、  
 G12R、G12K、V13A、V15I、V15S 及 Y17H。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽  
 之取代 Y5N+Y17H。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽  
 之取代 Y5N+Y9R。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽  
 之取代 Y5N+Y9K。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y17H+Y9R。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y17H+Y9K。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y5N+Y17H+Y9R。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y5N+Y17H+Y9K。

在另一態樣中，變異體包含 SEQ ID NO: 2 之成熟胜肽之取代 Y5N+V6A+Y9K 或 V8A+Y9R+V13A 或 Y5N+Y9R+Y17H 或 Y9K+V15S 或 W4A+Y5R+Y9K 或 Y5N+G12R+Y17H 或 Y5N+V6F+Y17H 或 Y5N+V15I+Y17H 或 Y5H+V8A+Y9R 或 Y5N+G12K+Y17H。

親本中之必需胺基酸可根據此項技術已知之方法鑑別，該等方法諸如為定點突變誘發或丙胺酸掃描突變誘發（Cunningham 及 Wells, 1989, *Science* 244: 1081-1085）。在後一技術中，在分子中之每一殘基處引入單一丙胺酸突變，且測試所得突變型分子之抗微生物活性以鑑別對分子活性至關重要之胺基酸殘基。亦參看 Hilton 等人, 1996, *J. Biol. Chem.* 271: 4699-4708。必需胺基酸之一致性亦可根據與親本相關胜肽之一致性的分析推斷。

### 多核苷酸

本發明亦關於編碼本發明之任何變異體的經分離之多核苷酸。

### 核酸構築體

本發明亦關於核酸構築體，其包含編碼本發明之變異體之多核苷酸可操作地連接於一或多（若干）個在適合宿主細胞中在與控制序列相容之條件下引導編碼序列表現的控制序列。

多核苷酸可以多種方式操作以提供變異體之表現。視表現載體而定，多核苷酸在插入載體之前操作可能為合乎需要或必需的。此項技術中熟知利用重組 DNA 方法來修飾多核苷酸之技術。

控制序列可為啟動子序列，其由表現多核苷酸之宿主細胞識別。啟動子序列含有介導變異體表現之轉錄控制序列。啟動子可為在包括突變型、截短及雜交啟動子之宿主細胞中顯示轉錄活性之任何核酸序列，且可獲自編碼與宿主細胞同源或異源之細胞外或細胞內胜肽的基因。

引導本發明之核酸構築體在細菌宿主細胞中轉錄的適合啟動子之實例為獲自以下之啟動子：解澱粉芽孢桿菌  $\alpha$ -澱粉酶基因 (*amyQ*)、地衣芽孢桿菌  $\alpha$ -澱粉酶基因 (*amyL*)、地衣芽孢桿菌青黴素酶基因 (*penP*)、嗜熱脂肪芽孢桿菌產麥芽糖澱粉酶基因 (*amyM*)、枯草桿菌果聚糖蔗糖酶基因 (*Bacillus subtilis* levansucrase gene) (*sacB*)、枯草桿菌 *xylA* 及 *xylB* 基因、大腸桿菌 *lac* 操縱子、天藍色鏈黴菌瓊脂酶基因 (*dagA*)，及原核  $\beta$ -內醯胺酶基因 (Villa-Kamaroff 等人, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 3727-3731) 以及 *tac* 啟動子 (DeBoer 等人, 1983, *Proc. Natl.*

*Acad. Sci. USA* 80: 21-25)。其他啟動子描述於「Useful proteins from recombinant bacteria」, Gilbert 等人, 1980, *Scientific American* 242: 74-94; 及 Sambrook 等人, 1989, 前述中。

引導本發明之核酸構築體在絲狀真菌宿主細胞中轉錄的適合啟動子之實例為獲自以下之基因的啟動子：小巢狀麴菌乙醯胺酶、黑麴菌中性  $\alpha$ -澱粉酶、黑麴菌酸穩定性  $\alpha$ -澱粉酶、黑麴菌或泡盛麴菌葡萄糖澱粉酶 (*glaA*)、米麴菌 TAKA 澱粉酶、米麴菌鹼性蛋白酶、米麴菌丙糖磷酸異構酶、尖孢鐮菌胰蛋白酶樣蛋白酶 (WO 96/00787)、毒鐮菌澱粉葡萄糖苷酶 (WO 00/56900)、毒鐮菌 Daria (WO 00/56900)、毒鐮菌 Quinn (WO 00/56900)、米黑根毛黴脂肪酶 (*Rhizomucor miehei* lipase)、米黑根毛黴天冬胺酸蛋白酶、里氏木黴  $\beta$ -葡萄糖苷酶、里氏木黴纖維二糖水解酶 I (*Trichoderma reesei* cellobiohydrolase I)、里氏木黴纖維二糖水解酶 II、里氏木黴內葡聚糖酶 I、里氏木黴內葡聚糖酶 II、里氏木黴內葡聚糖酶 III、里氏木黴內葡聚糖酶 IV、里氏木黴內葡聚糖酶 V、里氏木黴木聚糖酶 I、里氏木黴木聚糖酶 II、里氏木黴  $\beta$ -木糖苷酶，以及 NA2-tpi 啟動子 (經修飾之啟動子，其包括編碼麴菌中之中性  $\alpha$ -澱粉酶之基因，其中非轉譯前導序列已以來自編碼麴菌中丙糖磷酸異構酶之基因的非轉譯前導序列置換；非限制性實例包括經修飾之啟動子，其包括編碼麴菌中之中性  $\alpha$ -澱粉酶之基因，其中非轉譯前導序列已以來自編碼小巢狀麴菌或米麴

菌中丙糖磷酸異構酶之基因的非轉譯前導序列置換)；及其突變型、截短及雜交啟動子。

在酵母宿主中，適用啟動子獲自以下之基因：釀酒酵母烯醇酶 (ENO-1)、釀酒酵母半乳糖激酶 (GAL1)、釀酒酵母醇去氫酶 / 甘油醛-3-磷酸去氫酶 (ADH1、ADH2/GAP)、釀酒酵母丙糖磷酸異構酶 (TPI)、釀酒酵母金屬硫蛋白 (CUP1) 及釀酒酵母 3-磷酸甘油酸激酶。Romanos 等人, 1992, *Yeast* 8: 423-488 描述適用於酵母宿主細胞之其他啟動子。

控制序列亦可為適合轉錄終止子序列，其由宿主細胞識別以終止轉錄。終止子序列可操作地連接於編碼變異體之多核苷酸的 3'端。可使用在宿主細胞中具有功能性之任何終止子。

用於絲狀真菌宿主細胞之較佳終止子獲自小巢狀麴菌鄰胺基苯甲酸合成酶、黑麴菌  $\alpha$ -葡糖苷酶、黑麴菌葡糖澱粉酶、米麴菌 TAKA 澱粉酶及尖孢鐮菌胰蛋白酶樣蛋白酶之基因。

用於酵母宿主細胞之較佳終止子獲自釀酒酵母烯醇酶、釀酒酵母細胞色素 C (CYC1) 及釀酒酵母甘油醛-3-磷酸去氫酶之基因。Romanos 等人, 1992, 前述描述適用於酵母宿主細胞之其他終止子。

控制序列亦可為適合前導序列、對於宿主細胞轉譯重要的 mRNA 之非轉譯區。前導序列可操作地連接於編碼變異體之多核苷酸的 5'端。可使用在宿主細胞中具有功能性

之任何前導序列。

用於絲狀真菌宿主細胞之較佳前導序列獲自米麴菌 TAKA 澱粉酶及小巢狀麴菌丙糖磷酸異構酶之基因。

用於酵母宿主細胞之適合前導序列獲自釀酒酵母烯醇酶 (ENO-1)、釀酒酵母 3-磷酸甘油酸激酶、釀酒酵母  $\alpha$  因子及釀酒酵母醇去氫酶/甘油醛-3-磷酸去氫酶 (ADH2/GAP) 之基因。

控制序列亦可為聚腺苷酸化序列，其為可操作地連接於變異體編碼序列之 3'端的序列，且當轉錄時由宿主細胞識別為向所轉錄 mRNA 添加聚腺苷殘基之信號。可使用在宿主細胞中具有功能性之任何聚腺苷酸化序列。

用於絲狀真菌宿主細胞之較佳聚腺苷酸化序列獲自小巢狀麴菌鄰胺基苯甲酸合成酶、黑麴菌葡糖澱粉酶、黑麴菌  $\alpha$ -葡糖苷酶、米麴菌 TAKA 澱粉酶及尖孢鐮菌胰蛋白酶樣蛋白酶之基因。

Guo 及 Sherman, 1995, *Mol. Cellular Biol.* 15: 5983-5990 描述適用於酵母宿主細胞之聚腺苷酸化序列。

控制序列亦可為信號胜肽編碼區，其編碼連接至變異體之 N 端的信號胜肽且引導變異體進入細胞分泌路徑。多核苷酸之編碼序列的 5'端可固有地含有在轉譯閱讀框架中天然地與編碼變異體之編碼區之區段連接的信號胜肽編碼區。或者，編碼序列之 5'端可含有對編碼序列而言為外來之信號胜肽編碼區。可能需要外來信號胜肽編碼區，其中編碼序列並不天然地含有信號胜肽編碼區。或者，外來信



號胜肽編碼區可簡單地置換天然信號胜肽編碼區以增強變異體之分泌。然而，可使用引導所表現變異體進入宿主細胞分泌路徑之任何信號胜肽編碼區。

用於細菌宿主細胞之有效信號胜肽編碼序列為獲自以下之基因的信號胜肽編碼序列：芽孢桿菌 NCIB 11837 產麥芽糖澱粉酶、地衣芽孢桿菌之枯草桿菌蛋白酶 (subtilisin)、地衣芽孢桿菌  $\beta$ -內醯胺酶、嗜熱脂肪芽孢桿菌  $\alpha$ -澱粉酶、嗜熱脂肪芽孢桿菌中性蛋白酶 (*nprT*、*nprS*、*nprM*) 及枯草桿菌 *prsA*。Simonen 及 Palva, 1993, *Microbiological Reviews* 57: 109-137 描述其他信號胜肽。

用於絲狀真菌宿主細胞之有效信號胜肽編碼序列為獲自以下之基因的信號胜肽編碼序列：黑麴菌中性澱粉酶、黑麴菌葡糖澱粉酶、米麴菌 TAKA 澱粉酶、傲慢腐殖菌纖維素酶、傲慢腐殖菌內葡聚糖酶 V、綿毛狀腐殖菌脂肪酶及米黑根毛黴天冬胺酸蛋白酶。

適用於酵母宿主細胞之信號胜肽獲自釀酒酵母  $\alpha$  因子及釀酒酵母轉化酶之基因。Romanos 等人, 1992, 前述描述其他適用信號胜肽編碼序列。

控制序列亦可為編碼位於變異體 N 端之原肽的原肽編碼區。所得胜肽稱為酶原 (proenzyme) 或原肽 (或在一些情況中為酶原 (zymogen))。原肽一般無活性且可藉由將原肽自原肽催化或自催化裂解而轉化為活性胜肽。原肽編碼區可獲自以下之基因：枯草桿菌鹼性蛋白酶 (*aprE*)、枯草桿菌中性蛋白酶 (*nprT*)、嗜熱毀絲黴漆酶

(*Myceliophthora thermophila* laccase) (WO 95/33836)、米黑根毛黴天冬胺酸蛋白酶及釀酒酵母  $\alpha$ -因子。

當信號胜肽區與原肽區均存在於變異體之 N 端時，則原肽區位於變異體之 N 端後方且信號胜肽區位於原肽區之 N 端後方。

亦可能需要添加調節序列，其允許相對於宿主細胞生長來調節變異體表現。調節系統之實例為使得基因表現回應於化學或物理刺激（包括存在調節化合物）而開啟或關閉之調節系統。原核系統中之調節系統包括 *lac*、*tac* 及 *trp* 操縱系統。在酵母中，可使用 ADH2 系統或 GAL1 系統。在絲狀真菌中，可使用黑麴菌葡萄糖澱粉酶啟動子、米麴菌 TAKA  $\alpha$ -澱粉酶啟動子及米麴菌葡萄糖澱粉酶啟動子。調節序列之其他實例為允許基因擴增之調節序列。在真核系統中，此等調節序列包括在甲胺喋呤存在下擴增之二氫葉酸還原酶基因，及在重金屬存在下擴增之金屬硫蛋白基因。在此等情況下，編碼變異體之多核苷酸將可操作地連接於調節序列。

### 表現載體

本發明亦關於重組表現載體，其包含本發明之多核苷酸、啟動子及轉錄及轉譯停止信號。各種核苷酸及控制序列可連接在一起以產生重組表現載體，其可包括一或多（若干）個適宜限制位點以允許在此等位點處插入或取代編碼變異體之多核苷酸。或者，多核苷酸可藉由將多核苷酸或包含多核苷酸之核酸構築體插入適當表現載體中來表現。

在產生表現載體時，使編碼序列位於載體中以使編碼序列可操作地連接於適當控制序列以便表現。

重組表現載體可為任何載體（例如質體或病毒），其可便利地經受重組 DNA 方法且可使多核苷酸表現。載體之選擇將典型地視載體與該載體所引入之宿主細胞的相容性而定。載體可為線性或閉合環狀質體。

載體可為自主複製載體，亦即以染色體外實體形式存在之載體，其複製與染色體複製無關，例如質體、染色體外元件、袖珍染色體或人工染色體。載體可含有確保自我複製之任何構件。或者，載體可為當引入宿主細胞中時整合於基因組中且與其所整合入之染色體一起複製之載體。此外，可使用單一載體或質體或一起含有待引入宿主細胞基因組中之總 DNA 的兩個或兩個以上載體或質體，或轉座子。

載體較佳含有一或多（若干）個允許容易地選擇經轉型、轉染、轉導或經其類似操作之細胞的可選擇標記。可選擇標記為一種基因，其產物提供殺生物或病毒抗性、重金屬抗性、營養缺陷型之原養型（prototrophy）及其類似性質。

細菌可選擇標記之實例為地衣芽孢桿菌或枯草桿菌之 *dal* 基因，或賦予抗生素抗性（諸如安比西林、氯黴素、康黴素或四環素抗性）之標記。適於酵母宿主細胞之標記為 ADE2、HIS3、LEU2、LYS2、MET3、TRP1 及 URA3。適用於絲狀真菌宿主細胞之可選擇標記包括（但不限於）*amdS*

(乙醯胺酶)、*argB* (鳥胺酸胺甲醯轉移酶)、*bar* (草丁膦乙醯轉移酶 (phosphinothricin acetyltransferase))、*hph* (潮黴素磷酸轉移酶)、*niaD* (硝酸還原酶)、*pyrG* (乳清酸核苷-5'-磷酸去羧酶)、*sC* (硫酸腺苷轉移酶) 及 *trpC* (鄰胺基苯甲酸合成酶) 以及其等效物。用於麴菌細胞之較佳可選擇標記為小巢狀麴菌或米麴菌之 *amdS* 及 *pyrG* 基因及吸水鏈黴菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 之 *bar* 基因。

載體較佳含有允許載體整合至宿主細胞之基因組中或載體在細胞中與基因組無關地自主複製的元件。

為整合至宿主細胞基因組中，載體可依賴於編碼變異體之多核苷酸序列，或用於藉由同源或非同源重組整合至基因組中的載體之任何其他元件。或者，載體可含有用於藉由同源重組引導整合至宿主細胞之基因組中染色體之精確位置的其他核苷酸序列。為提高在精確位置整合之可能性，整合元件應含有足夠數目之核酸，諸如 100 至 10,000 個鹼基對、400 至 10,000 個鹼基對及 800 至 10,000 個鹼基對，其對相應目標序列具有高程度之一致性以提高同源重組之機率。整合元件可為與宿主細胞之基因組中之目標序列同源的任何序列。此外，整合元件可為非編碼或編碼核苷酸序列。另一方面，載體可藉由非同源重組整合至宿主細胞之基因組中。

對於自主複製，載體可進一步包含使載體能夠在所討論之宿主細胞中自主複製之複製起點。複製起點可為介導自主複製之在細胞中起作用之任何質體複製子。術語「複

製起點」或「質體複製子」意謂使質體或載體能夠在活體內複製之核苷酸序列。

細菌複製起點之實例為允許在大腸桿菌中複製之質體 pBR322、pUC19、pACYC177 及 pACYC184 以及允許在芽孢桿菌中複製之 pUB110、pE194、pTA1060 及 pAM $\beta$ 1 的複製起點。

適用於酵母宿主細胞之複製起點的實例為 2 微米複製起點，ARS1、ARS4、ARS1 與 CEN3 之組合、及 ARS4 與 CEN6 之組合。

適用於絲狀真菌細胞之複製起點的實例為 AMA1 及 ANS1 (Gems 等人, 1991, Gene 98: 61-67; Cullen 等人, 1987, *Nucleic Acids Res.* 15:9163-9175; WO 00/24883)。分離 AMA1 基因及構築包含該基因之質體或載體可根據 WO 00/24883 中所揭示之方法完成。

可將本發明多核苷酸之一個以上複本插入宿主細胞中以提高變異體產量。多核苷酸複本數之增加可如下達成：將序列之至少一個額外複本整合至宿主細胞基因組中，或與多核苷酸一起納入可擴增之可選擇標記基因，其中可藉由在適當選擇醫藥品存在下培養細胞來選擇含有可選擇標記基因之擴增複本及由此含有多核苷酸之額外複本的細胞。

用以連接上述元件以構築本發明之重組表現載體的方法為熟習此項技術者所熟知(參看例如 Sambrook 等人, 1989, 前述)以獲得實質上純變異體。

### 宿主細胞

本發明亦關於重組宿主細胞，其包含本發明之多核苷酸可操作地連接於一或多（若干）個引導產生本發明之變異體的控制序列。將包含多核苷酸之構築體或載體引入宿主細胞中以使構築體或載體作為染色體組成部分（chromosomal integrant）或作為如先前所述之自我複製染色體外載體維持。

術語「宿主細胞」涵蓋因在複製期間發生突變而不與親本細胞一致之親本細胞的任何子代。宿主細胞之選擇將在很大程度上取決於編碼變異體之基因及其來源。

宿主細胞可為適用於重組產生變異體之任何細胞，例如原核生物或真核生物細胞。

原核宿主細胞可為任何革蘭氏陽性或革蘭氏陰性細菌。革蘭氏陽性細菌包括（但不限於）芽孢桿菌、梭菌、腸球菌、土芽孢桿菌、乳桿菌、乳球菌、海洋桿菌、葡萄球菌、鏈球菌及鏈黴菌。革蘭氏陰性細菌包括（但不限於）曲桿菌、大腸桿菌、黃桿菌、細梭菌、螺旋桿菌、泥桿菌、奈瑟菌、假單胞菌、沙門氏菌及脲黴漿菌。

細菌宿主細胞可為任何芽孢桿菌細胞，包括（但不限於）嗜鹼芽孢桿菌、解澱粉芽孢桿菌、短桿菌、環狀桿菌、克勞氏芽孢桿菌、凝結芽孢桿菌、堅強芽胞桿菌、燦爛芽胞桿菌、遲緩芽孢桿菌、地衣芽孢桿菌、巨桿菌、短小芽胞桿菌、嗜熱脂肪芽孢桿菌、枯草桿菌及蘇雲金芽孢桿菌細胞。

細菌宿主細胞亦可為任何鏈球菌細胞，包括（但不限於）類馬鏈球菌、化膿鏈球菌、乳房鏈球菌及馬鏈球菌獸疫亞種細胞。

細菌宿主細胞亦可為任何鏈黴菌細胞，包括（但不限於）不產色鏈黴菌、阿維鏈黴菌、天藍色鏈黴菌、灰白鏈黴菌及青紫鏈黴菌細胞。

將 DNA 引入芽孢桿菌細胞中可例如如下實施：原生質體轉型（參看例如 Chang 及 Cohen, 1979, *Mol. Gen. Genet* 168: 111-115）、使用勝任細胞（參看例如 Young 及 Spizizen, 1961, *J. Bacteriol.* 81: 823-829，或 Dubnau 及 Davidoff-Abelson, 1971, *J. Mol. Biol.* 56: 209-221）、電穿孔（參看例如 Shigekawa 及 Dower, 1988, *Biotechniques* 6: 742-751），或接合（參看例如 Koehler 及 Thorne, 1987, *J. Bacteriol.* 169: 5271-5278）。將 DNA 引入大腸桿菌細胞中可例如如下實施：原生質體轉型（參看例如 Hanahan, 1983, *J. Mol. Biol.* 166: 557-580）或電穿孔（參看例如 Dower 等人, 1988, *Nucleic Acids Res.* 16: 6127-6145）。將 DNA 引入鏈黴菌細胞中可例如如下實施：原生質體轉型及電穿孔（參看例如 Gong 等人, 2004, *Folia Microbiol. (Praha)* 49: 399-405）、接合（參看例如 Mazodier 等人, 1989, *J. Bacteriol.* 171: 3583-3585），或轉導（參看例如 Burke 等人, 2001, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 6289-6294）。將 DNA 引入假單胞菌細胞中可例如如下實施：電穿孔（參看例如 Choi 等人, 2006, *J. Microbiol. Methods* 64: 391-397），或接合（參看

例如 Pinedo 及 Smets, 2005, *Appl. Environ. Microbiol.* 71: 51-57)。將 DNA 引入鏈球菌細胞中可例如如下實施：天然勝任能力(參看例如 Perry 及 Kuramitsu, 1981, *Infect Immun.* 32: 1295-1297)、原生質體轉型(參看例如 Catt 及 Jollick, 1991, *Microbios* 68: 189-2070、電穿孔(參看例如 Buckley 等人, 1999, *Appl. Environ. Microbiol.* 65: 3800-3804)，或接合(參看例如 Clewell, 1981, *Microbiol. Rev.* 45: 409-436)。然而，可使用將 DNA 引入宿主細胞中之此項技術已知之任何方法。

宿主細胞亦可為真核生物，諸如哺乳動物、昆蟲、植物或真菌細胞。

宿主細胞可為真菌細胞。如本文所用，「真菌」包括子囊菌門(Ascomycota)、擔子菌門(Basidiomycota)、壺菌門(Chytridiomycota)及接合菌門(Zygomycota)以及卵菌門(Oomycota)，及所有有絲分裂孢子真菌(mitosporic fungi)(如 Hawksworth 等人, *Ainsworth and Bisby's Dictionary of The Fungi*, 第 8 版, 1995, CAB International, University Press, Cambridge, UK 所定義)。

真菌宿主細胞可為酵母細胞。如本文所用，「酵母」包括產子囊孢子酵母(ascosporogenous yeast)(內孢黴目(Endomycetales))、擔子菌酵母(basidiosporogenous yeast)，及屬於不完全真菌(Fungi Imperfecti)(芽生菌屬(Blastomycetes))之酵母。因為酵母分類在將來可能發生變化，所以出於本發明之目的，酵母將如 *Biology and*



*Activities of Yeast* ( Skinner, F.A. 、 Passmore, S.M. 及 Davenport, R.R. 編, *Soc. App. Bacteriol. Symposium Series* 第 9 期, 1980) 中所述來定義。

酵母宿主細胞可為念珠菌、漢森酵母 (Hansenula)、克魯維酵母、畢赤酵母、酵母菌、裂殖酵母或耶氏酵母菌細胞，諸如乳酸克魯維酵母 (Kluyveromyces lactis)、卡爾酵母菌、釀酒酵母、糖化酵母、道氏酵母菌、克魯費酵母菌、諾氏酵母菌、卵形酵母菌或解脂耶氏酵母 (Yarrowia lipolytica) 細胞。

真菌宿主細胞可絲狀真菌細胞。「絲狀真菌」包括亞門真菌門 (Eumycota) 及卵菌門 (Oomycota) (如 Hawksworth 等人, 1995, 前述所定義) 之所有絲狀形式。絲狀真菌之特徵一般在於由幾丁質、纖維素、葡聚糖、聚葡萄糖、甘露聚糖及其他複合多醣構成之菌絲壁。營養生長為菌絲伸長且碳分解代謝絕對好氧。相反，酵母 (諸如釀酒酵母) 之營養生長為單細胞菌體出芽且碳分解代謝可為發酵反應。

絲狀真菌宿主細胞可為枝頂孢、麴菌、短梗黴、煙管菌 (Bjerkandera)、擬蠟菌、金孢子菌、鬼傘、革蓋菌、隱球菌、線黑粉菌、鐮菌、腐殖菌、稻瘟菌、毛黴菌、毀絲黴、新克馬斯克菌、紅黴菌、擬青黴菌、青黴菌、平革菌、脈革菌 (phlebia)、瘤胃真菌、側耳 (Pleurotus)、裂褶菌、踝節菌、嗜熱子囊菌、梭孢殼菌、彎頸黴菌、栓菌 (Trametes) 或木黴菌細胞。

舉例而言，絲狀真菌宿主細胞可為泡盛麴菌、腐臭麴菌、熏煙色麴菌、日本麴菌、小巢狀麴菌、黑麴菌、米麴菌、黑管菌 (*Bjerkandera adusta*)、幹擬蠟菌 (*Ceriporiopsis aneirina*)、卡氏擬蠟菌 (*Ceriporiopsis caregiea*)、淺黃擬蠟菌 (*Ceriporiopsis gilvescens*)、帕內新他擬蠟菌 (*Ceriporiopsis pannocinta*)、環帶擬蠟菌 (*Ceriporiopsis rivulosa*)、沼澤擬蠟菌 (*Ceriporiopsis subrufa*)、蟲擬蠟菌 (*Ceriporiopsis subvermispora*)、短金孢子菌 (*Chrysosporium inops*)、嗜角質金孢子菌 (*Chrysosporium keratinophilum*)、拉氏金孢子菌、糞狀金孢子菌、脂膜金孢子菌、昆士蘭金孢子菌、熱帶金孢子菌、帶多甲金孢子菌、灰蓋鬼傘 (*Coprinus cinereus*)、毛雲芝菌 (*Coriolus hirsutus*)、類桿菌鐮菌、櫻桃鐮菌、克魯克維爾斯鐮菌、大刀鐮菌、禾穀鐮菌、禾赤鐮菌、異孢鐮菌、桫欒葉槭鐮菌、尖孢鐮菌、多枝鐮菌、粉紅鐮菌、接骨木鐮菌、膚色鐮菌、擬枝孢鐮菌、硫色鐮菌、串菌鐮菌、擬絲孢鐮菌、毒鐮菌、傲慢腐殖菌、綿毛狀腐殖菌、米黑毛黴菌、嗜熱毀絲黴、粗糙紅黴菌、產紫青黴菌、黃孢原毛平革菌、射脈菌 (*Phlebia radiata*)、刺芹側耳 (*Pleurotus eryngii*)、太瑞斯梭孢殼菌、長絨毛栓菌 (*Trametes villosa*)、雜色栓菌 (*Trametes versicolor*)、哈茨木黴、康氏木黴、長梗木黴、里氏木黴或綠色木黴細胞。

真菌細胞可藉由涉及以本身已知之方式進行原生質體形成、原生質體轉型及細胞壁再生的方法轉型。用於轉型

麴菌及木黴菌宿主細胞的適合方法描述於 EP 238023 及 Yelton 等人, 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 1470-1474 中。Malardier 等人, 1989, *Gene* 78: 147-156 及 WO 96/00787 描述適用於轉型鐮菌物種之方法。酵母可使用以下文獻所述之方法來轉型: Becker 及 Guarente, *In* Abelson, J.N. 及 Simon, M.I. 編, *Guide to Yeast Genetics and Molecular Biology, Methods in Enzymology*, 第 194 卷, 第 182-187 頁, Academic Press 公司, New York; Ito 等人, 1983, *J. Bacteriol.* 153: 163; 及 Hinnen 等人, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 1920。

### 製造方法

本發明亦關於製造變異體之方法, 其包含: (a) 在適於表現變異體之條件下培養本發明之宿主細胞; 及 (b) 回收變異體。

在適於使用此項技術已知之方法製造變異體之培養基中培養宿主細胞。舉例而言, 可藉由搖瓶培養, 或在實驗室或工業發酵罐中在適合培養基中及在允許胜肽表現及/或分離之條件下進行的小規模或大規模發酵(包括連續、分批、分批補料(fed-batch)或固態發酵)來培養細胞。使用此項技術已知之方法在包含碳源及氮源及無機鹽之適合營養培養基中進行培養。適合培養基可獲自商業供應商或可根據公開組成(例如在美國典型菌種保存中心之目錄中)來製備。若變異體分泌至營養培養基中, 則可自該培養基直接回收變異體。若變異體不分泌, 則其可自細胞溶胞物

回收。

可使用此項技術已知專用於變異體之方法偵測變異體。此等偵測方法可包括使用特異性抗體、形成酶產物或酶受質消失。舉例而言，可使用酶分析來測定變異體活性。

可藉由此項技術已知之方法回收變異體。舉例而言，可藉由包括（但不限於）收集、離心、過濾、萃取、噴霧乾燥、蒸發或沈澱之習知方法自營養培養基回收變異體。

變異體可藉由此項技術已知之多種方法純化，包括（但不限於）層析（例如離子交換、親和力、疏水、層析聚焦及尺寸排阻）、電泳方法（例如製備型等電聚焦）、差異溶解度（例如硫酸銨沈澱）、SDS-PAGE 或萃取（參看例如 *Protein Purification*, J.-C. Janson 及 Lars Ryden 編, VCH Publishers, New York, 1989）以獲得實質上純變異體。

在一替代性態樣中，不回收變異體，而是將表現變異體之本發明之宿主細胞用作變異體來源。

### 試管內合成

本發明之多肽亦可使用此項技術中已知之習知方法藉由試管內合成來製備。各種商業合成設備可獲得，例如 Applied Biosystems 公司，Beckman 之自動合成器等。藉由使用合成器，天然存在之胺基酸可用非天然胺基酸（特定言之 D 異構體（或 D 形式），例如 D-丙胺酸及 D-異白胺酸）、非對映異構體、具有不同長度或功能之側鏈及其類似物取代。製備之特定順序及方式將由便利性、經濟學、所需純度及其類似因素決定。

可向包含適宜鍵結官能基之各種胜肽或蛋白質提供化學連接，諸如胺基用於醯胺或經取代胺形成（例如還原性胺化）、硫醇基用於硫醚或二硫化物形成、羧基用於醯胺形成，及其類似物。

必要時可在合成期間或在表現期間將各種基團引入胜肽中，其允許連接至其他分子或表面。因此，半胱胺酸可用以產生硫醚、組胺酸用於連接至金屬離子錯合物、羧基用於形成醯胺或酯、胺基用於形成醯胺，及其類似情形。

多肽亦可根據習知重組合成方法來分離及純化。溶胞物可由表現宿主製備且使用 HPLC、排阻層析法、凝膠電泳、親和力層析或其他純化技術來純化溶胞物。相對於與產物製備及其純化之方法有關之污染物，所用組成物在最大程度上將包含至少 20 重量%所需產物、更通常至少約 75 重量%、較佳至少約 95 重量%，且出於治療目的，通常包含至少約 99.5 重量%所需產物。百分比通常以總蛋白質計。

### 植物

本發明亦關於植物，例如轉殖基因植物、植物部分或植物細胞，其包含本發明之多核苷酸以便表現及產生可回收量之變異體。可自植物或植物部分回收變異體。或者，含有變異體之植物或植物部分可按原樣用於改良食物或飼料品質，例如改良營養價值、適口性及流變性質，或破壞抗營養因子。

轉殖基因植物可為雙子葉（dicotyledonous/dicot）或單子葉（monocotyledonous/monocot）植物。單子葉植物之實

例為草，諸如草地早熟禾（meadow grass）（藍草（blue grass），*Poa*）、牧草（forage grass），諸如牛毛草屬（*Festuca*）、黑麥草屬（*Lolium*）、溫帶禾草類（temperate grass），諸如小糠草屬（*Agrostis*），及穀類，例如小麥、燕麥、黑麥、大麥、稻、高粱及玉蜀黍（玉米）。

雙子葉植物之實例為菸草、豆類，諸如羽扇豆（*lupin*）、馬鈴薯、甜菜、豌豆、蠶豆及大豆，及十字花科植物（十字花科（family *Brassicaceae*）），諸如花椰菜、油菜籽，及緊密相關之模型生物體阿拉伯芥（*Arabidopsis thaliana*）。

植物部分之實例為莖、癒合組織、葉、根、果實、種子及塊莖以及包含此等部分之個別組織，例如表皮、葉肉、薄壁組織、維管組織、分生組織。亦將諸如葉綠體、無生質體系（*apoplast*）、粒線體、液泡、過氧化體及細胞質之特定植物細胞隔區視為植物部分。此外，任何植物細胞無論組織來源如何均被視為植物部分。同樣，亦將諸如經分離以有助於利用本發明之特定組織及細胞之植物部分視為植物部分，例如胚胎、胚乳、糊粉粒及種皮。

本發明之範疇亦包括此等植物、植物部分及植物細胞之子代。

表現變異體之轉殖基因植物或植物細胞可根據此項技術中已知之方法構築。簡言之，如下構築植物或植物細胞：將一或多（若干）個編碼變異體之表現構築體併入植物宿主基因組或葉綠體基因組中，且將所得經修飾植物或植物細胞繁殖成轉殖基因植物或植物細胞。

表現構築體宜為包含編碼變異體之多核苷酸可操作地連接於在所選植物或植物部分中表現該多核苷酸所需之適當調節序列的核酸構築體。此外，表現構築體可包含適用於鑑別已整合有表現構築體之植物細胞及將構築體引入所討論植物中必需之 DNA 序列（後者視所用 DNA 引入方法而定）的可選擇標記。

調節序列（諸如啟動子及終止子序列及視情況選用之信號或轉運序列（transit sequence））之選擇例如根據需要變異體何時、何處及如何表現來決定。舉例而言，編碼變異體之基因的表現可為組成性或可誘導性表現，或可具有發育、階段或組織特異性，且基因產物可靶向特定組織或植物部分，諸如種子或葉。調節序列由例如 Tague 等人，1988, *Plant Physiol.* 86: 506 描述。

對於組成性表現，可使用 35S-CaMV、玉蜀黍泛素 1 及稻肌動蛋白 1 啟動子（Franck 等人，1980, *Cell* 21: 285-294；Christensen 等人，1992, *Plant Mol. Biol.* 18: 675-689；Zhang 等人，1991, *Plant Cell* 3: 1155-1165）。器官特異性啟動子可為例如來自儲存庫組織（storage sink tissue）（諸如種子、馬鈴薯塊莖及果實）（Edwards 及 Coruzzi, 1990, *Ann. Rev. Genet.* 24: 275-303）或代謝庫組織（metabolic sink tissue）（諸如分生組織）（Ito 等人，1994, *Plant Mol. Biol.* 24: 863-878）之啟動子、種子特異性啟動子（諸如來自稻之穀蛋白、醇溶穀蛋白、球蛋白或白蛋白啟動子（Wu 等人，1998, *Plant Cell Physiol.* 39: 885-889）、來自豆球蛋白 B4 及蠶豆

(*Vicia faba*)之未知種子蛋白質基因之蠶豆啟動子(Conrad 等人, 1998, *J. Plant Physiol.* 152: 708-711)、來自種子油體蛋白之啟動子(Chen 等人, 1998, *Plant Cell Physiol.* 39: 935-941)、來自甘藍型油菜(*Brassica napus*)之儲存蛋白 *napA* 啟動子, 或此項技術已知(例如 WO 91/14772 中所述)之任何其他種子特異性啟動子。此外, 啟動子可為葉特異性啟動子, 諸如稻或番茄之 *rbcs* 啟動子(Kyozuka 等人, 1993, *Plant Physiol.* 102: 991-1000)、綠藻病毒腺嘌呤甲基轉移酶基因啟動子(Mitra 及 Higgins, 1994, *Plant Mol. Biol.* 26: 85-93)、稻之 *aldP* 基因啟動子(Kagaya 等人, 1995, *Mol. Gen. Genet.* 248: 668-674), 或創傷誘導性啟動子, 諸如馬鈴薯 *pin2* 啟動子(Xu 等人, 1993, *Plant Mol. Biol.* 22: 573-588)。同樣, 啟動子可由非生物處理(諸如溫度、乾旱或鹽度變化)誘導, 或由外源應用之活化啟動子之物質(例如乙醇、雌激素、植物激素(諸如乙烯、離層酸及赤黴酸)及重金屬誘導。

啟動子增強子元件亦可用以達成植物中變異體之較高表現。舉例而言, 啟動子增強子元件可為安置於啟動子與編碼變異體之多核苷酸之間的內含子。舉例而言, Xu 等人, 1993, 前述揭示使用稻肌動蛋白 1 基因之第一內含子來增強表現。

可選擇標記基因及表現構築體之任何其他部分均可選自此項技術中可獲得者。

核酸構築體根據此項技術中已知之習知技術併入植物



基因組中，包括土壤桿菌 (*Agrobacterium*) 介導之轉型、病毒介導之轉型、微量注射、粒子轟擊、基因槍轉型 (biolistic transformation) 及電穿孔 (Gasser 等人, 1990, *Science* 244:1293; Potrykus, 1990, *Bio/Technology* 8: 535; Shimamoto 等人, 1989, *Nature* 338: 274)。

目前，根癌土壤桿菌 (*Agrobacterium tumefaciens*) 介導之基因轉移為選用於產生轉殖基因雙子葉植物之方法 (關於回顧，請參看 Hooykas 及 Schilperoort, 1992, *Plant Mol Biol.* 19: 15-38) 且亦可用於轉型單子葉植物，不過此等植物通常使用其他轉型方法。目前，選用於產生轉殖基因單子葉植物之方法為對胚性癒合組織或發育中之胚胎進行粒子轟擊(以轉型 DNA 塗佈之微觀金粒或鎢粒) (Christou, 1992, *Plant J.* 2: 275-281; Shimamoto, 1994, *Curr. Opin. Biotechnol.* 5: 158-162; Vasil 等人, 1992, *Bio/Technology* 10: 667-674)。單子葉植物轉型之替代方法基於如 Omirulleh 等人, 1993, *Plant Mol. Biol.* 21:415-428 所述之原生質體轉型。根據本發明使用之其他轉型方法包括美國專利第 6,395,966 號及第 7,151,204 號(其均以全文引用的方式併入本文中) 中所述之方法。

在轉型後，根據此項技術中熟知之方法選擇已併有表現構築體之轉型體且使其再生為完整植物。經常將轉型方法設計為用於在再生期間或在後代中藉由使用例如用兩種各別 T-DNA 構築體共轉型或由特異性重組酶位點特異性切除選擇基因來選擇性消除選擇基因。

除了以根據本發明製備之構築體直接轉型特定植物基因型外，轉殖基因植物亦可藉由使具有該構築體之植物與缺乏該構築體之第二植物雜交來產生。舉例而言，可藉由雜交將編碼變異體之構築體引入特定植物變種中，而不必總是直接轉型該指定變種之植物。因此，本發明不僅涵蓋自根據本發明轉型之細胞直接再生之植物，而且亦涵蓋此等植物之子代。如本文所用，子代可指根據本發明製備之親本植物的任何代之後代。此子代可包括根據本發明製備之 DNA 構築體，或根據本發明製備之 DNA 構築體之一部分。雜交使得轉殖基因藉由在起始株系與供體植物株系之間進行交叉授粉引入植物株系中。此等步驟之非限制性實例進一步表述於美國專利第 7,151,204 號中。

可經由回交轉換 (backcross conversion) 方法產生植物。舉例而言，植物包括稱為回交轉換基因型、株系、自交或雜交之植物。

遺傳標記可用以輔助本發明之一或多個轉殖基因自一種遺傳背景趨中雜交至另一者中。相對於習知育種，標記輔助選擇提供之優勢在於其可用以避免由表型變異引起之誤差。此外，遺傳標記可提供關於特定雜交之個別子代之優良胚質的相對程度之資料。舉例而言，當使具有所要性狀但另外亦具有農藝學上不合需要之遺傳背景的植物與優良親本雜交時，遺傳標記可用以選擇不僅具有相關性狀，而且亦具有相對大比例所需胚質之子代。以此方式，將一或多種性狀趨中雜交至特定遺傳背景中所需之代數減

至最少。

本發明亦關於製造本發明之變異體的方法，其包含 (a) 在有助於產生變異體之條件下培養包含編碼變異體之多核苷酸的轉殖基因植物或植物細胞；及 (b) 回收變異體。

#### 方法及用途

本發明亦關於使用具有抗微生物活性之多肽的方法。抗微生物多肽典型地適用於遭受微生物污染之任何場所。場所典型地處於水系統（諸如冷卻水系統）中，其中需要殺死微生物或其中需要控制其生長。然而，本發明亦可用於已知抗微生物組成物所適用之所有應用中，諸如保護木料、乳膠、黏著劑、膠、紙張、紙板、織物、皮革及飼料。

其他用途包括保存食物、飲料、化妝品，諸如洗劑、乳膏、凝膠、軟膏、肥皂、洗髮精、潤髮乳、抑制出汗劑、除臭劑、漱口劑、隱形眼鏡產品或食物成分。

一般而言，預期本發明之抗微生物多肽適用於清潔、消毒或抑制任何表面上之微生物生長。宜與本發明之抗微生物多肽接觸之表面的實例為例如牛奶場、化學或醫藥加工廠所用加工設備之表面。本發明之抗微生物多肽應以有效清潔、消毒或抑制所討論表面上之微生物生長之量使用。

本發明之抗微生物多肽另外可用於清潔食品加工廠及製備或供應食物之任何區域（諸如醫院、老人安養院及餐館）中的表面及廚具。

本發明亦關於本發明之抗微生物多肽或組成物作為醫藥品之用途。此外，本發明之抗微生物多肽或組成物亦可

用於製造用於控制或對抗微生物（諸如真菌生物體或細菌，較佳為革蘭氏陰性細菌）之醫藥品。

本發明之組成物及抗微生物多肽可用作抗微生物獸醫或人類治療劑或預防劑。因此，本發明之組成物及抗微生物多肽可用於製備用於治療微生物感染（諸如細菌或真菌感染，較佳為革蘭氏陽性細菌感染）之獸醫或人類治療劑或預防劑。特定言之，微生物感染可與以下相關：肺病，包括（但不限於）肺結核、肺炎及囊腫性纖維化；皮膚感染及眼睛或口腔感染；及性傳播疾病，包括（但不限於）淋病及披衣菌。

本發明亦關於創傷癒合組成物或產品，諸如繃帶、醫學裝置，諸如導管。

本發明之組成物包含有效量之本發明之抗微生物多肽。

術語「有效量」當在本文中使用时欲意謂足以抑制所討論之微生物生長的本發明抗微生物多肽之量。

本發明抗微生物多肽之調配物投予罹患或易患微生物感染之宿主。視特定微生物而定，投予可為表面、局部或全身性投予，其較佳將為局部投予。一般而言，本發明之抗微生物多肽的劑量將足以使微生物群體減少至少約50%，通常至少1 log，且可殺死2 log或2 log以上。本發明之化合物以減少微生物群體的同時將任何副作用減至最低之劑量投予。預期組成物將在醫師指導下獲得及使用以供活體內使用。本發明之抗微生物多肽尤其適用於殺死革

蘭氏陰性細菌，包括綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 及沙眼披衣菌 (*Chlamydia trachomatis*)；及革蘭氏陽性細菌，包括鏈球菌，諸如肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumonia*)、乳房鏈球菌 (*S. uberis*)、豚腸鏈球菌 (*S. hyointestinalis*)、化膿鏈球菌 (*S. pyogenes*) 及無乳鏈球菌 (*S. agalactiae*)；及葡萄球菌，諸如金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*)、模仿葡糖球菌 (*S. simulans*)、木糖葡萄球菌 (*S. xylosus*) 及肉葡萄球菌 (*S. carnosus*)。

本發明之抗微生物多肽的調配物可投予罹患或易患微生物肺部感染（諸如肺炎）；或微生物創傷感染（諸如細菌性創傷感染）之宿主。

本發明之抗微生物多肽的調配物亦可投予罹患或易患以下之宿主：皮膚感染，諸如痤瘡、異位性皮膚炎或脂溢性皮膚炎 (*seborrheic dermatitis*)；皮膚感染較佳為細菌性皮膚感染，例如由表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、金黃色葡萄球菌、痤瘡丙酸桿菌 (*Propionibacterium acnes*)、卵狀糠疹癬菌 (*Pityrosporum ovale*) 或糠秕馬拉色菌 (*Malassezia furfur*) 引起。

本發明之抗微生物多肽亦適用於試管內調配物以殺死微生物，尤其當不希望引入大量習知抗生素時。舉例而言，可將本發明之抗微生物多肽添加至動物及/或人類食物製劑中；或其可作為添加劑包括在內用於細胞之試管內培養以防止組織培養物中微生物之過度生長。

特定微生物對於以本發明之抗微生物多肽殺死的敏感性可利用試管內測試來測定，如實驗章節中所詳述。典型地將微生物培養物與不同濃度之抗微生物多肽組合歷時足以允許蛋白質起作用之時段，通常在約一小時與一日之間。接著計數活微生物，且確定殺死程度。

相關微生物包括（但不限於）革蘭氏陰性細菌，例如：檸檬酸桿菌屬（*Citrobacter sp.*）；腸內桿菌屬（*Enterobacter sp.*）；大腸桿菌屬（*Escherichia sp.*），例如大腸桿菌；克雷伯氏菌屬（*Klebsiella sp.*）；摩根菌屬（*Morganella sp.*）；變形菌屬（*Proteus sp.*）；普羅威登斯菌屬（*Providencia sp.*）；沙門氏菌屬（*Salmonella sp.*），例如傷寒沙門氏桿菌（*S. typhi*）、鼠傷寒沙門氏桿菌（*S. typhimurium*）；沙雷氏菌屬（*Serratia sp.*）；志賀氏菌屬（*Shigella sp.*）；假單胞菌屬（*Pseudomonas sp.*），例如綠膿桿菌（*P. aeruginosa*）；耶氏桿菌屬（*Yersinia sp.*），例如鼠疫耶氏桿菌（*Y. pestis*）、假結核性耶氏桿菌（*Y. pseudotuberculosis*）、小腸結腸炎耶氏桿菌（*Y. enterocolitica*）；弗氏菌屬（*Franciscella sp.*）；巴氏桿菌屬（*Pasturella sp.*）；弧菌屬（*Vibrio sp.*），例如霍亂弧菌（*V. cholerae*）、副溶血弧菌（*V. parahaemolyticus*）；曲桿菌屬（*Campylobacter sp.*），例如空腸彎曲菌（*C. jejuni*）；嗜血桿菌屬（*Haemophilus sp.*），例如流感嗜血桿菌（*H. influenzae*）、杜克嗜血桿菌（*H. ducreyi*）；鮑特菌屬（*Bordetella sp.*），例如百日咳鮑特菌（*B. pertussis*）、支

氣管炎鮑特菌 (*B. bronchiseptica*)、副百日咳鮑特菌 (*B. parapertussis*)；布氏桿菌屬 (*Brucella sp.*)；奈瑟菌屬 (*Neisseria sp.*)，例如淋病奈瑟菌 (*N. gonorrhoeae*)、腦膜炎奈瑟菌 (*N. meningitidis*)，等。其他相關細菌包括退伍軍人桿菌屬 (*Legionella sp.*)，例如嗜肺退伍軍人桿菌 (*L. pneumophila*)；李氏菌屬 (*Listeria sp.*)，例如單核球增多性李氏菌 (*L. monocytogenes*)；微漿菌屬 (*Mycoplasma sp.*)，例如人型微漿菌 (*M. hominis*)、肺炎微漿菌 (*M. pneumoniae*)；分枝桿菌屬 (*Mycobacterium sp.*)，例如結核分枝桿菌 (*M. tuberculosis*)、麻風分枝桿菌 (*M. leprae*)；密螺旋體屬 (*Treponema sp.*)，例如梅毒密螺旋體 (*T. pallidum*)；疏螺旋體屬 (*Borrelia sp.*)，例如伯氏疏螺旋體 (*B. burgdorferi*)；鉤端螺旋體屬 (*Leptospirae sp.*)；立克次氏體屬 (*Rickettsia sp.*)，例如落基山熱立克次氏體 (*R. rickettsii*)、傷寒立克次氏體 (*R. typhi*)；披衣菌屬 (*Chlamydia sp.*)，例如砂眼披衣菌 (*C. trachomatis*)、肺炎披衣菌 (*C. pneumoniae*)、鸚鵡熱披衣菌 (*C. psittaci*)；螺旋桿菌屬 (*Helicobacter sp.*)，例如幽門螺旋桿菌 (*H. pylori*)，等。

相關非細菌性病原體包括真菌及原蟲病原體，例如瘧原蟲屬 (*Plasmodia sp.*)，例如惡性瘧原蟲 (*P. falciparum*)；錐蟲屬 (*Trypanosoma sp.*)，例如布魯氏錐蟲 (*T. brucei*)；血吸蟲 (shistosomes)；內阿米巴屬 (*Entamoeba sp.*)；隱球菌屬 (*Cryptococcus sp.*)；念珠菌屬 (*Candida sp.*)，

例如白色念珠菌 (*C. albicans*) ; 等。

可採用各種投藥方法。多肽調配物可經口給予，或可以血管內、皮下、經腹膜、氣霧劑、經眼、膀胱內、表面等方式注射。舉例而言，此項技術中熟知藉由吸入投予之方法。治療性調配物之劑量將視待投予之特定抗微生物多肽、疾病性質、投藥頻率、投藥方式、藥劑自宿主之清除率及其類似因素而廣泛變化。初始劑量可較大，接著為較小維持劑量。劑量可以低至每週或每兩週之頻率投予，或分為較小劑量且每日、每半週等投予一次或若干次，以維持有效劑量濃度。在許多情況下，經口投予將需要高於靜脈內投予時之劑量。醯胺鍵以及胺基及羧基端可經修飾以便在經口投予時具有較高穩定性。舉例而言，可將羧基端醯胺化。

#### 調配物

可將本發明之化合物併入多種調配物中以便治療性投予。更特定言之，可將本發明之化合物藉由與醫藥學上可接受之適當載劑或稀釋劑組合而調配於醫藥組成物中，且可調配於呈固體、半固體、液體或氣體形式之製劑中，諸如錠劑、膠囊、散劑、顆粒、軟膏、乳膏、泡沫、溶液、栓劑、注射液、吸入劑、凝膠劑、微球體、洗劑及氣霧劑。因此，投予化合物可以各種方式達成，包括經口、經頰、經直腸、非經腸、腹膜內、皮內、經皮、氣管內等投予。本發明之抗微生物多肽在投予後可為全身性的或可藉由使用用以保持植入部位之活性劑量之植入物或其他調配物而



侷限於局部。

本發明之化合物可單獨投予、彼此組合投予，或其可與其他已知化合物（例如穿孔素、消炎劑、抗生素等）組合使用。在醫藥劑型中，化合物可以其醫藥學上可接受之鹽的形式投予。以下方法及賦形劑僅為例示性的且決不具有限制性。

對於經口製劑，化合物可單獨使用或與適當添加劑組合使用以製造錠劑、散劑、顆粒或膠囊，例如與諸如乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉之習知添加劑組合；與諸如結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠之黏合劑組合；與諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基纖維素鈉之崩解劑組合；與諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑組合；及必要時與稀釋劑、緩衝劑、潤濕劑、防腐劑及調味劑組合。

可藉由將化合物溶解、懸浮或乳化於水性或非水性溶劑（諸如植物油或其他類似油、合成脂族酸甘油酯、高碳脂族酸或丙二醇之酯）中；及必要時連同習知添加劑（諸如增溶劑、等張劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑及防腐劑）一起而將化合物調配成注射用製劑。

化合物可用於經由吸入投予之氣霧劑調配物中。可將本發明之化合物調配於可接受之加壓推進劑（諸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮氣及其類似物）中。

此外，可藉由與多種基劑（諸如乳化基劑或水溶性基劑）混合將化合物製成栓劑。本發明之化合物可經由栓劑

來經直腸投予。栓劑可包括媒劑，諸如可可脂、卡波蠟（carbowax）及聚乙二醇，其在體溫下熔融，然而在室溫下固化。

可提供用於經口或經直腸投予之單位劑型，諸如糖漿、酏劑及懸浮液，其中各劑量單位（例如一茶匙量、一湯匙量、錠劑或栓劑）含有預定量之含有一或多種本發明化合物之組成物。類似地，用於注射或靜脈內投予之單位劑型可包含本發明之化合物於組成物中，呈無菌水、生理鹽水或另一醫藥學上可接受之載劑中的溶液形式。

此項技術中熟知持續釋放調配物之植入物。植入物用可生物降解或不可生物降解之聚合物調配為微球體、板片等。舉例而言，乳酸及/或乙醇酸之聚合物形成宿主良好耐受之可侵蝕性聚合物。將含有本發明之抗微生物多肽的植入物安置於感染部位鄰近，以使活性劑之局部濃度相對於身體其餘部分較高。

如本文所用，術語「單位劑型」係指作為單元劑量適用於人類及動物個體之物理個別單元，各單元含有以足以產生所需作用之量計算的預定量之本發明化合物，與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或媒劑結合。本發明之單位劑型的規格視所用特定化合物及待達成之作用及宿主中與化合物相關之藥效學而定。

公眾可容易地獲得醫藥學上可接受之賦形劑，諸如媒劑、佐劑、載劑或稀釋劑。此外，公眾可容易地獲得醫藥學上可接受之輔助物質，諸如 pH 值調節劑及緩衝劑、張力

調節劑、穩定劑、潤濕劑及其類似物。

用於全身性投予之典型劑量在每次投予每公斤個體體重 0.1 皮克 (pg) 至 100 毫克之範圍內。典型劑量可為每日服用二至六次之一片錠劑，或一日一次服用且含有比例上較高含量活性成分之一片定時釋放膠囊或錠劑。定時釋放效果可藉由在不同 pH 值下溶解之膠囊材料、由滲透壓緩慢釋放之膠囊或藉由任何其他已知控制釋放手段來達成。

熟習此項技術者將容易瞭解，劑量濃度可作為特定化合物、症狀嚴重度及個體對副作用之敏感性的函數變化。一些特定化合物比其他更有效。指定化合物之較佳劑量可由熟習此項技術者藉由多種方式容易地確定。較佳方式為量測指定化合物之生理效能。

使用脂質體作為傳遞媒劑為一種相關方法。脂質體與目標部位之細胞融合且將內腔之內容物傳遞至細胞內。使用保持接觸之各種方式（諸如分離、結合劑及其類似方式）使脂質體保持與細胞接觸足夠時間以便融合。在本發明之一態樣中，將脂質體設計為氣霧劑化以便肺部投予。脂質體可與介導膜融合之經純化蛋白質或胜肽（諸如仙台病毒或流感病毒等）一起製備。脂質可為已知脂質體形成脂質（包括陽離子型或兩性離子型脂質，諸如磷脂醯膽鹼）之任何適用組合。其餘脂質將通常為中性或酸性脂質，諸如膽固醇、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯甘油及其類似物。

為製備脂質體，可使用 Kato 等人, (1991) *J. Biol. Chem.* 266:3361 所述之方法。簡言之，脂質及含有胜肽之內腔組

成組合於適當水性介質中，適當水性介質宜為鹽水介質，其中總固體將在約 1-10 重量%之範圍內。在短時間（約 5-60 秒）劇烈攪動後，將管置於約 25-40°C 之溫水浴中且重複此循環約 5-10 次。接著音波處理該組成物適宜時段，一般約 1-10 秒，且可藉由渦旋來進一步攪動。接著藉由添加水性介質來擴大體積，一般將體積增大約 1-2 倍；接著震盪及冷卻。此方法允許將高分子量分子併入內腔中。

#### 含其他活性劑之調配物

為用於標的方法，本發明之抗微生物多肽可與其他醫藥活性劑，特定言之其他抗微生物劑一起調配。其他相關醫藥品包括如此項技術中所已知之多種抗生素。抗生素類別包括青黴素，例如青黴素 G、青黴素 V、二甲氧苯青黴素（methicillin）、苯唑西林（oxacillin）、卡本西林（carbenicillin）、萘夫西林（nafcillin）、安比西林，等；青黴素與  $\beta$ -內醯胺酶抑制劑、頭孢菌素（cephalosporins）（例如頭孢克洛（cefaclor）、頭孢唑林（cefazolin）、頭孢呋辛（cefuroxime）、拉氧頭孢（moxalactam）等）之組合；碳青黴烯類（carbapenems）；單環  $\beta$ -內醯胺類（monobactams）；氨基糖苷（aminoglycosides）；四環素；巨環內酯（macrolides）；林可黴素（lincomycins）；多黏菌素（polymyxins）；磺醯胺（sulfonamides）；喹諾酮（quinolones）；氯黴素；甲硝噻唑（metronidazole）；觀黴素（spectinomycin）；甲氧苄啶（trimethoprim）；萬古黴素（vancomycin）；等。

抗微生物劑亦適用，其包括多烯，例如兩性黴素 B (amphotericin B)、制黴素 (nystatin)；5-氟胞嘧啶 (5-flucosyn)；及唑類，例如咪康唑 (miconazol)、酮康唑 (ketoconazol)、伊曲康唑 (itraconazol) 及氟康唑 (fluconazol)。抗結核藥物包括異菸酸胼、乙胺丁醇、鏈黴素及利福平 (rifampin)。細胞激素亦可包括於本發明之抗微生物多肽的調配物中，例如干擾素  $\gamma$ 、腫瘤壞死因子  $\alpha$ 、介白素 12 等。

本發明由以下實施例進一步說明，該等實施例不應解釋為限制本發明之範疇。

#### 實施例

NZ17074 為 SEQ ID NO: 70 之抗微生物胜肽。

#### 實施例 1

分離具有改良之抗微生物活性之 SEQ ID NO: 2 之變異體

使編碼 SEQ ID NO: 2 之 cDNA 與來自釀酒酵母的菌絲黴素 (plectasin) 之原區 (proregion) (參看 Mygind 等人; Nature, 437, 2005) 及交配因子  $\alpha$ -前導序列融合，且引入可誘導性釀酒酵母表現載體 pYES2 中，且轉型至釀酒酵母中。此系統利用 GAL1 啟動子，其由葡萄糖抑制且由半乳糖活化。

SEQ ID NO: 1 之多核苷酸的變異體產生使用若干策略。所得文庫選殖於釀酒酵母中且在其中表現。經轉型純系利用含有補充有 1.5% 半乳糖及 0.5% 葡萄糖及馬血液

(2.5-5%) 或血清 (5%) 之生長培養基且以目標生物體大腸桿菌 ATCC 10536 覆蓋的培養皿分析進行篩選 (參看 Raventos 等人 Comb Chem High Throughput Screen. 2005; 8:219-33)。

培養皿分析條件完全抑制 SEQ ID NO: 2 之抗微生物肽 (親本抗微生物肽) 的活性。挑選在 2.5% 血液、5% 血液或 5% 血清存在下顯示改良之抗微生物活性 (產生清除區 (clearing zone)) 之變異體且進行定序，且展示於表 1 中。

#### 培養皿分析篩選方法

使表現阿尼辛 (arenicin) 變異體之約 300 個釀酒酵母菌落散佈於含有馬血液 (2.5% 或 5%) 或 5% 馬血清 (參看下文培養皿之組成) 之篩選培養皿上。在攝氏 30 度下培育各培養皿 3 小時以使其乾燥。接著，將 25 ml 溫度為攝氏 42 度之上覆層添加至培養皿中。在培養基已固化後，在攝氏 30 度下培育該等培養皿 3 日。

在第 4 日，以在攝氏 42 度下預先溫熱之含有 2.5% 或 5% 馬血液或 5% 馬血清及目標細菌大腸桿菌 ATCC 10536 之培養基 (參見下文關於培養基組成之細節) 覆蓋各培養皿。在上覆層固化後，在攝氏 37 度下培育培養皿 16 小時。次日，藉由將 10 ml 1.5 mM MTT 添加至培養皿中使培養皿著色且在室溫下培育 30 分鐘。挑選產生清除區之純系且進行定序。

#### 培養皿及培養基組成

篩選中使用三種不同類型之篩選培養皿 a)、b) 及 c)：

a) 培養皿+2.5%馬血液

底層含有 50 ml 1.5%瓊脂糖+ $1/4$  SC 培養基+2.5%血液+1.5%半乳糖+0.5%葡萄糖。第一上覆層含有 25 ml 1%瓊脂糖+ $1/4$  SC 培養基+2.5%血液+1.5%半乳糖+0.5%葡萄糖。頂部上覆層含有 25 ml 0.2% MHB (#212322; BD) +1%瓊脂糖 (Sigma A-4718) +2.5%馬血液及  $1.25 \times 10^6$  菌落形成單位 (cfu) 大腸桿菌 ATCC 10536。

b) 培養皿+5%馬血液

底層含有 50 ml 1.5%瓊脂糖+ $1/4$  SC 培養基+5%血液+1.5%半乳糖+0.5%葡萄糖。第一上覆層含有 25 ml 1%瓊脂糖+ $1/4$  SC 培養基+5%血液+1.5%半乳糖+0.5%葡萄糖。頂部上覆層含有 25 ml 0.2% MHB (#212322; BD) +1%瓊脂糖 (Sigma A-4718)+5%馬血液及  $1.25 \times 10^6$  菌落形成單位 (cfu) 大腸桿菌 ATCC 10536。

c) 培養皿+5%馬血清

底層含有 50 ml 1.5%瓊脂糖+ $1/2$  SC 培養基+5%血清+1.5%半乳糖+0.5%葡萄糖。第一上覆層含有 25 ml 1%瓊脂糖+ $1/2$  SC 培養基+5%血清+1.5%半乳糖+0.5%葡萄糖。頂部上覆層含有 25 ml 0.2% MHB (#212322; BD) +1%瓊脂糖 (Sigma A-4718)+5%馬血清及  $1.25 \times 10^6$  菌落形成單位 (cfu) 大腸桿菌 ATCC 10536。

SC 培養基 (450 ml) 之組成

酵母氮鹼 w/o 胺基酸： 3.75 g

丁二酸： 5.65 g

- 氫氧化鈉：3.4 g
- 酪蛋白胺基酸維生素分析：2.8 g
- L-色胺酸：0.05 g
- 水：450 ml

將 pH 值調節至 6 且高壓釜處理培養基，且當製備血液培養皿時稀釋 <sup>1</sup>/<sub>4</sub>，且當製備血清培養皿時稀釋 <sup>1</sup>/<sub>2</sub>。

MTT：（溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基-2H-四唑鎘鹽，Sigma 13,503-8）

測定蛋白質結合

如下進行蛋白質結合分析。將經純化之胜肽與 90%血清混合且離心穿過 30 kDa 過濾器。藉由 HPLC 量測定量超濾及未經過濾之血清樣品且隨後計算蛋白質結合。

SEQ ID NO: 2 之抗微生物胜肽（親本抗微生物胜肽）在此分析中顯示 99.5%之蛋白質結合。如表 1 中所示，所有例示之變異體均顯示低於 SEQ ID NO: 2 之抗微生物胜肽的蛋白質結合。

表 1. 顯示改良之抗微生物活性及減少之蛋白質結合的變異體。符號「-」意謂「未經分析」。

| SEQ ID NO: | 取代  | 胺基酸序列                  | 蛋白質結合 (%) |
|------------|-----|------------------------|-----------|
| 3          | F2A | GACWYVCVYRNGVRVCYRRCN  | 86        |
| 4          | W4A | GFCA YVCVYRNGVRVCYRRCN | 89        |
| 5          | W4E | GFCE YVCVYRNGVRVCYRRCN | -         |
| 6          | W4G | GF CGYVCVYRNGVRVCYRRCN | -         |
| 7          | W4S | GFCS YVCVYRNGVRVCYRRCN | 68        |
| 8          | W4T | GFCT YVCVYRNGVRVCYRRCN | -         |



|    |      |                        |      |
|----|------|------------------------|------|
| 9  | W4Y  | GFCYYVCVYRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 10 | Y5K  | GFCWKVCVYRNGVRVCYRRCN  | 64   |
| 11 | Y5N  | GFCWNVCVYRNGVRVCYRRCN  | 73   |
| 12 | Y5R  | GFCWRVCVYRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 13 | V6A  | GFCWYACVYRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 14 | V6E  | GFCWYECVYRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 15 | V6G  | GFCWYGCVYRNGVRVCYRRCN  | 96   |
| 16 | V6L  | GFCWYLCVYRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 17 | V6N  | GFCWYNVCVYRNGVRVCYRRCN | -    |
| 18 | V6R  | GFCWYRCVYRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 19 | V6S  | GFCWYSCVYRNGVRVCYRRCN  | 89   |
| 20 | V6W  | GFCWYWCVYRNGVRVCYRRCN  | 99   |
| 21 | V8A  | GFCWYVCAYRNGVRVCYRRCN  | 98.5 |
| 22 | V8G  | GFCWYVCGYRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 23 | V8H  | GFCWYVCHYRNGVRVCYRRCN  | 98   |
| 24 | V8S  | GFCWYVCSYRNGVRVCYRRCN  | 85   |
| 25 | V8Y  | GFCWYVCYRNGVRVCYRRCN   | 98   |
| 26 | Y9I  | GFCWYVCVIRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 27 | Y9K  | GFCWYVCVKRNGVRVCYRRCN  | -    |
| 28 | Y9R  | GFCWYVCVRRNGVRVCYRRCN  | 92   |
| 29 | V13A | GFCWYVCVYRNGARVCYRRCN  | 99   |
| 30 | V13G | GFCWYVCVYRNGGRVCYRRCN  | 99   |
| 31 | V13K | GFCWYVCVYRNGKRVCYRRCN  | -    |
| 32 | V13L | GFCWYVCVYRNGLRVCYRRCN  | -    |
| 33 | V13P | GFCWYVCVYRNGPRVCYRRCN  | 99   |
| 34 | V13Q | GFCWYVCVYRNGQRVCYRRCN  | -    |
| 35 | V13R | GFCWYVCVYRNGRRVCYRRCN  | -    |
| 36 | V13S | GFCWYVCVYRNGSRVCYRRCN  | 60   |
| 37 | V15A | GFCWYVCVYRNGVRACYRRCN  | -    |
| 38 | V15G | GFCWYVCVYRNGVRGCYRRCN  | 93   |
| 39 | V15H | GFCWYVCVYRNGVRHCYRRCN  | 98   |
| 40 | V15K | GFCWYVCVYRNGVRKCYRRCN  | -    |
| 41 | V15N | GFCWYVCVYRNGVRNCYRRCN  | 97   |
| 42 | V15Q | GFCWYVCVYRNGVRQCYRRCN  | 96   |

|    |          |                        |    |
|----|----------|------------------------|----|
| 43 | V15R     | GFCWYVCVYRNGVRRRCYRRCN | -  |
| 44 | V15S     | GFCWYVCVYRNGVRSYRRCN   | 85 |
| 45 | V15T     | GFCWYVCVYRNGVRTCYRRCN  | 98 |
| 46 | Y17H     | GFCWYVCVYRNGVRVCHRRCN  | 88 |
| 47 | Y17K     | GFCWYVCVYRNGVRVCKRRCN  | 89 |
| 48 | Y17N     | GFCWYVCVYRNGVRVCNRRCN  | 68 |
| 49 | Y17R     | GFCWYVCVYRNGVRVCRRRCN  | -  |
| 50 | N21H     | GFCWYVCVYRNGVRVCYRRCH  | -  |
| 51 | N21K     | GFCWYVCVYRNGVRVCYRRCK  | -  |
| 52 | N21R     | GFCWYVCVYRNGVRVCYRRCR  | -  |
| 53 | N21S     | GFCWYVCVYRNGVRVCYRRCS  | 99 |
| 54 | N21T     | GFCWYVCVYRNGVRVCYRRCT  | 99 |
| 55 | G1R+N21R | RFCWYVCVYRNGVRVCYRRCR  | -  |
| 56 | W4F+Y17R | GFCFYVCVYRNGVRVCRRRCN  | 94 |
| 57 | W4A+Y5H  | GFCAHVCVYRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 58 | W4A+Y5R  | GFCARVCVYRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 59 | W4F+Y9R  | GFCFYVCVRRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 60 | W4G+Y5H  | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCN  | 64 |
| 61 | W4G+Y5R  | GFCGRVCVYRNGVRVCYRRCN  | 72 |
| 62 | W4S+V15A | GFCSYVCVYRNGVRACYRRCN  | -  |
| 63 | W4S+Y5R  | GFCSRVCVYRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 64 | W4Y+Y5R  | GFCYRVCVYRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 65 | Y5F+V15Q | GFCWFVCVYRNGVRQCYRRCN  | -  |
| 66 | Y5H+V15S | GFCWHVCVYRNGVRSYRRCN   | -  |
| 67 | Y5H+Y17R | GFCWHVCVYRNGVRVCRRRCN  | -  |
| 68 | Y5K+Y17S | GFCWKVCVYRNGVRVCSRRCN  | 87 |
| 69 | Y5N+V15S | GFCWNVCVYRNGVRSYRRCN   | -  |
| 70 | Y5N+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | 79 |
| 71 | Y5R+V15P | GFCWRVCVYRNGVRPCYRRCN  | -  |
| 72 | Y5R+V6A  | GFCWRACVYRNGVRVCYRRCN  | 97 |
| 73 | Y5R+V8G  | GFCWRVCGYRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 74 | Y5R+V8H  | GFCWRVCHYRNGVRVCYRRCN  | 99 |
| 75 | Y5R+V8S  | GFCWRVCSYRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 76 | Y5R+Y17H | GFCWRVCVYRNGVRVCHRRCN  | 92 |

|     |              |                        |    |
|-----|--------------|------------------------|----|
| 77  | Y5R+Y17N     | GFCWRVCVYRNGVRVCNRRCN  | -  |
| 78  | Y5S+V15S     | GFCWSVCVYRNGVRSCYRRCN  | -  |
| 79  | V6A+V13A     | GFCWYACVYRNGARVCYRRCN  | -  |
| 80  | V6A+V13K     | GFCWYACVYRNGKRV CYRRCN | 96 |
| 81  | V6A+V15A     | GFCWYACVYRNGVRACYRRCN  | -  |
| 82  | V6A+Y17H     | GFCWYACVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 83  | V6M+V8G      | GFCWYMCVYRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 84  | V8A+V15A     | GFCWYVCAYRNGVRACYRRCN  | -  |
| 85  | V8S+V13K     | GFCWYVCSYRNGKRV CYRRCN | -  |
| 86  | Y9K+V13A     | GFCWYVCVKRNGARVCYRRCN  | -  |
| 87  | Y9K+V15S     | GFCWYVCVKRNGVRSCYRRCN  | 93 |
| 88  | R10K+V15S    | GFCWYVCVYKNGVRSCYRRCN  | -  |
| 89  | R10K+Y17H    | GFCWYVCVYKNGVRVCHRRCN  | 90 |
| 90  | R10P+V13G    | GFCWYVCVYPNGGRVCYRRCN  | -  |
| 91  | N11R+V15Q    | GFCWYVCVYRRGVRQCYRRCN  | -  |
| 92  | V13A+Y17C    | GFCWYVCVYRNGARVCCR CN  | -  |
| 93  | V13G+V15K    | GFCWYVCVYRNGGRKCYRRCN  | -  |
| 94  | V15L+Y17H    | GFCWYVCVYRNGVRLCHRRCN  | -  |
| 95  | G1A+Y5N+Y17H | AFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 96  | G1D+Y5N+Y17H | DFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 97  | G1F+Y5N+Y17H | FFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 98  | G1H+Y5N+Y17H | HFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | 77 |
| 99  | G1I+Y5N+Y17H | IFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 100 | G1K+Y5N+Y17H | KFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | 78 |
| 101 | G1M+Y5N+Y17H | MFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | 81 |
| 102 | G1Q+Y5N+Y17H | QFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 103 | G1R+Y5N+Y17H | RFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 104 | G1S+Y5N+Y17H | SFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 105 | G1T+Y5N+Y17H | TFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 106 | G1V+Y5N+Y17H | VFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 107 | G1W+Y5N+Y17H | WFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 108 | G1Y+Y5N+Y17H | YFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 109 | F2G+Y5N+Y17H | GGCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 110 | F2H+Y5N+Y17H | GHCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |

|     |              |                       |    |
|-----|--------------|-----------------------|----|
| 111 | F2I+Y5N+Y17H | GICWNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 112 | F2L+Y5N+Y17H | GLCWNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 113 | F2M+Y5N+Y17H | GMCWNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 114 | F2P+Y5N+Y17H | GPCWNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 115 | F2V+Y5N+Y17H | GVCWNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 116 | F2W+Y5N+Y17H | GWCWNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 117 | F2Y+Y5N+Y17H | GYCWNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 118 | C3L+W4Q+Y17H | GFLQYVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 119 | W4A+V6A+Y9K  | GFCAYACVKRNGVRVCYRRCN | -  |
| 120 | W4A+Y5K+V15S | GFCAKVCVYRNGVRSCYRRCN | 69 |
| 121 | W4A+Y5R+V15A | GFCARVCVYRNGVRACYRRCN | -  |
| 122 | W4A+Y5R+V15S | GFCARVCVYRNGVRSCYRRCN | 81 |
| 123 | W4A+Y5R+V15T | GFCARVCVYRNGVRTCYRRCN | -  |
| 124 | W4A+Y5R+V8S  | GFCARVCSYRNGVRVCYRRCN | -  |
| 125 | W4A+Y5R+Y9K  | GFCARVCVKRNGVRVCYRRCN | 90 |
| 126 | W4A+Y5W+V15Q | GFCAWVCVYRNGVRQCYRRCN | -  |
| 127 | W4A+Y9R+V15S | GFCAYVCVRRNGVRSCYRRCN | -  |
| 128 | W4F+V8A+V15S | GFCFYVCAYRNGVRSCYRRCN | -  |
| 129 | W4F+Y5H+V15S | GFCFHVCVYRNGVRSCYRRCN | -  |
| 130 | W4F+Y5N+V15S | GFCFNVCVYRNGVRSCYRRCN | -  |
| 131 | W4F+Y5N+Y17H | GFCFNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 132 | W4F+Y5R+V15K | GFCFRVCVYRNGVRKCYRRCN | -  |
| 133 | W4F+Y5R+V15Q | GFCFRVCVYRNGVRQCYRRCN | -  |
| 134 | W4F+Y5R+V15S | GFCFRVCVYRNGVRSCYRRCN | -  |
| 135 | W4F+Y5R+Y17H | GFCFRVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 136 | W4F+Y5R+Y17Q | GFCFRVCVYRNGVRVCQRRCN | -  |
| 137 | W4F+Y9K+Y17H | GFCFYVCVKRNGVRVCHRRCN | 86 |
| 138 | W4G+Y5H+N21A | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCA | -  |
| 139 | W4G+Y5H+N21K | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCK | -  |
| 140 | W4G+Y5H+N21L | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCL | -  |
| 141 | W4G+Y5H+N21M | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCM | -  |
| 142 | W4G+Y5H+N21P | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCP | -  |
| 143 | W4G+Y5H+N21R | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCR | -  |
| 144 | W4G+Y5H+N21S | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCS | 68 |

|     |              |                        |    |
|-----|--------------|------------------------|----|
| 145 | W4G+Y5H+N21Y | GFCGHVCVYRNGVRVCYRRCY  | -  |
| 146 | W4G+Y5H+V15A | GFCGHVCVYRNGVRACYRRCN  | -  |
| 147 | W4G+Y5H+V15F | GFCGHVCVYRNGVRFCYRRCN  | -  |
| 148 | W4G+Y5H+V15G | GFCGHVCVYRNGVRGCVYRRCN | -  |
| 149 | W4G+Y5H+V15H | GFCGHVCVYRNGVRHCYRRCN  | -  |
| 150 | W4G+Y5H+V15I | GFCGHVCVYRNGVRICYRRCN  | -  |
| 151 | W4G+Y5H+V15L | GFCGHVCVYRNGVRLCYRRCN  | -  |
| 152 | W4G+Y5H+V15M | GFCGHVCVYRNGVRMCYRRCN  | -  |
| 153 | W4G+Y5H+V15N | GFCGHVCVYRNGVRNCYRRCN  | -  |
| 154 | W4G+Y5H+V15Q | GFCGHVCVYRNGVRQCYRRCN  | -  |
| 155 | W4G+Y5H+V15R | GFCGHVCVYRNGVRRCYRRCN  | 83 |
| 156 | W4G+Y5H+V15S | GFCGHVCVYRNGVRSCYRRCN  | -  |
| 157 | W4G+Y5H+V15T | GFCGHVCVYRNGVRTCYRRCN  | -  |
| 158 | W4G+Y5H+V15W | GFCGHVCVYRNGVRWCYRRCN  | -  |
| 159 | W4G+Y5H+V15Y | GFCGHVCVYRNGVRYCYRRCN  | -  |
| 160 | W4G+Y5H+Y17F | GFCGHVCVYRNGVRVCFRRCN  | -  |
| 161 | W4G+Y5H+Y17G | GFCGHVCVYRNGVRVCGRRCN  | -  |
| 162 | W4G+Y5H+Y17I | GFCGHVCVYRNGVRVCIRRCN  | -  |
| 163 | W4G+Y5H+Y17L | GFCGHVCVYRNGVRVCLRRCN  | -  |
| 164 | W4G+Y5H+Y17M | GFCGHVCVYRNGVRVCMRRCN  | -  |
| 165 | W4G+Y5H+Y17T | GFCGHVCVYRNGVRVCTRRCN  | -  |
| 166 | W4G+Y5H+Y17V | GFCGHVCVYRNGVRVCVRRCN  | -  |
| 167 | W4G+Y5H+Y17W | GFCGHVCVYRNGVRVCWRRCN  | -  |
| 168 | W4G+Y5K+V15H | GFCGKVCVYRNGVRHCYRRCN  | -  |
| 169 | W4G+Y5R+V15L | GFCGRVCVYRNGVRLCYRRCN  | -  |
| 170 | W4G+Y5R+V15R | GFCGRVCVYRNGVRRCYRRCN  | 87 |
| 171 | W4G+Y5R+V15T | GFCGRVCVYRNGVRTCYRRCN  | 84 |
| 172 | W4G+Y5R+Y9R  | GFCGRVCVRRNGVRVCYRRCN  | 88 |
| 173 | W4G+Y5S+V15A | GFCGSVCVYRNGVRACYRRCN  | -  |
| 174 | W4G+Y5S+V15K | GFCGSVCVYRNGVRKCYRRCN  | -  |
| 175 | W4G+Y5S+V15R | GFCGSVCVYRNGVRRCYRRCN  | -  |
| 176 | W4G+Y9R+V15S | GFCGYVCVRRNGVRSCYRRCN  | -  |
| 177 | W4I+Y5N+Y17H | GFCINVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 178 | W4L+Y5H+V15Q | GFCLHVCVYRNGVRQCYRRCN  | -  |

|     |              |                       |    |
|-----|--------------|-----------------------|----|
| 179 | W4L+Y5K+V15K | GFCLKVCVYRNGVRKCYRRCN | -  |
| 180 | W4L+Y5R+V15Q | GFCLRVCVYRNGVRQCYRRCN | -  |
| 181 | W4L+Y5R+V15S | GFCLRVCVYRNGVRSCYRRCN | -  |
| 182 | W4M+Y5E+Y17T | GFCMEVCVYRNGVRVCTRRCN | -  |
| 183 | W4M+Y5H+V15S | GFCMHVCVYRNGVRSCYRRCN | -  |
| 184 | W4M+Y5N+Y17H | GFCMNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 185 | W4M+Y5R+V15T | GFCMRVCVYRNGVRTCYRRCN | -  |
| 186 | W4M+Y5S+V15Q | GFCMSVCVYRNGVRQCYRRCN | -  |
| 187 | W4M+Y5S+V15R | GFCMSVCVYRNGVRRCYRRCN | -  |
| 188 | W4N+Y5R+V15I | GFCNRVCVYRNGVRICYRRCN | -  |
| 189 | W4S+Y5K+V15R | GFCSKVCVYRNGVRRCYRRCN | -  |
| 190 | W4S+Y5R+V15I | GFCSRVCVYRNGVRICYRRCN | -  |
| 191 | W4T+Y5N+V15A | GFCTNVCVYRNGVRACYRRCN | -  |
| 192 | W4T+Y5R+V15R | GFCTRVCVYRNGVRRCYRRCN | -  |
| 193 | W4T+Y5R+V15T | GFCTRVCVYRNGVRTCYRRCN | -  |
| 194 | W4T+Y5S+V15H | GFCTSVCVYRNGVRHCYRRCN | -  |
| 195 | W4T+Y9K+V15K | GFCTYVCVKRNGVRKCYRRCN | 95 |
| 196 | W4V+Y5H+V15P | GFCVHVCVYRNGVRPCYRRCN | -  |
| 197 | W4V+Y5H+Y17H | GFCVHVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 198 | W4V+Y5K+V15Q | GFCVKVCVYRNGVRQCYRRCN | -  |
| 199 | W4V+Y5N+Y17H | GFCVNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 200 | W4V+Y5R+V15G | GFCVRVCVYRNGVRGCYRRCN | -  |
| 201 | W4V+Y5R+V15P | GFCVRVCVYRNGVRPCYRRCN | -  |
| 202 | W4V+Y5R+V15Q | GFCVRVCVYRNGVRQCYRRCN | -  |
| 203 | W4V+Y5R+V15R | GFCVRVCVYRNGVRRCYRRCN | -  |
| 204 | W4V+Y5R+V15T | GFCVRVCVYRNGVRTCYRRCN | -  |
| 205 | W4Y+Y5H+V15Y | GFCYHVCVYRNGVRYCYRRCN | -  |
| 206 | W4Y+Y5K+V15S | GFCYKVCVYRNGVRSCYRRCN | 86 |
| 207 | W4Y+Y5N+V15R | GFCYNVCVYRNGVRRCYRRCN | 91 |
| 208 | W4Y+Y5N+Y17H | GFCYNVCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 209 | W4Y+Y5R+V15T | GFCYRVCVYRNGVRTCYRRCN | 89 |
| 210 | W4Y+Y5R+Y17H | GFCYRVCVYRNGVRVCHRRCN | 89 |
| 211 | W4Y+Y5R+Y17S | GFCYRVCVYRNGVRVCSRRCN | 96 |
| 212 | W4Y+Y5W+V15S | GFCYWVCVYRNGVRSCYRRCN | -  |

|     |               |                       |    |
|-----|---------------|-----------------------|----|
| 213 | Y5H+V13A+V15S | GFCWHVCVYRNGARSCYRRCN | 95 |
| 214 | Y5H+V13S+V15S | GFCWHVCVYRNGSRSCYRRCN | -  |
| 215 | Y5H+V15S+Y17S | GFCWHVCVYRNGVRSCSRRCN | -  |
| 216 | Y5H+V8A+V13K  | GFCWHVCAYRNGKRVCYRRCN | -  |
| 217 | Y5H+V8A+V15S  | GFCWHVCAYRNGVRSCYRRCN | -  |
| 218 | Y5H+V8A+Y9R   | GFCWHVCARRNGVRVCYRRCN | 99 |
| 219 | Y5H+V8H+G12S  | GFCWHVCHYRNSVRVCYRRCN | 99 |
| 220 | Y5H+Y9S+V15K  | GFCWHVCVSRNGVRKCYRRCN | -  |
| 221 | Y5K+Y9S+Y17S  | GFCWKVCVSRNGVRVCSRRCN | -  |
| 222 | Y5N+G12A+Y17H | GFCWNVCVYRNAVRVCHRRCN | -  |
| 223 | Y5N+G12D+Y17H | GFCWNVCVYRNDVRVCHRRCN | -  |
| 224 | Y5N+G12E+Y17H | GFCWNVCVYRNEVRVCHRRCN | -  |
| 225 | Y5N+G12F+Y17H | GFCWNVCVYRNFVRVCHRRCN | -  |
| 226 | Y5N+G12H+Y17H | GFCWNVCVYRNHVRVCHRRCN | -  |
| 227 | Y5N+G12K+Y17H | GFCWNVCVYRNKVRVCHRRCN | 80 |
| 228 | Y5N+G12R+Y17H | GFCWNVCVYRNRVRVCHRRCN | 86 |
| 229 | Y5N+G12Y+Y17H | GFCWNVCVYRNYVRVCHRRCN | 91 |
| 230 | Y5N+N11A+Y17H | GFCWNVCVYRAGVRVCHRRCN | 71 |
| 231 | Y5N+N11G+Y17H | GFCWNVCVYRGGVRVCHRRCN | 66 |
| 232 | Y5N+N11H+Y17H | GFCWNVCVYRHGVRVCHRRCN | 85 |
| 233 | Y5N+N11Q+Y17H | GFCWNVCVYRQGVRVCHRRCN | 78 |
| 234 | Y5N+N11R+Y17H | GFCWNVCVYRRGVRVCHRRCN | 86 |
| 235 | Y5N+V13A+Y17H | GFCWNVCVYRNGARVCHRRCN | 64 |
| 236 | Y5N+V13F+Y17H | GFCWNVCVYRNGFRVCHRRCN | -  |
| 237 | Y5N+V13H+Y17H | GFCWNVCVYRNGHRVCHRRCN | 40 |
| 238 | Y5N+V13Q+Y17H | GFCWNVCVYRNGQRVCHRRCN | -  |
| 239 | Y5N+V13R+Y17H | GFCWNVCVYRNGRRVCHRRCN | 65 |
| 240 | Y5N+V13T+Y17H | GFCWNVCVYRNGTRVCHRRCN | -  |
| 241 | Y5N+V13W+Y17H | GFCWNVCVYRNGWRVCHRRCN | -  |
| 242 | Y5N+V13Y+Y17H | GFCWNVCVYRNGYRVCHRRCN | 83 |
| 243 | Y5N+V15A+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRACHRRCN | -  |
| 244 | Y5N+V15C+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRCCHRRCN | -  |
| 245 | Y5N+V15F+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRFCHRRCN | 85 |
| 246 | Y5N+V15G+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRGCHRRCN | 79 |

|     |               |                        |    |
|-----|---------------|------------------------|----|
| 247 | Y5N+V15H+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRHCHRRCN  | -  |
| 248 | Y5N+V15I+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRICHRRCN  | 58 |
| 249 | Y5N+V15L+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRLCHRRCN  | 83 |
| 250 | Y5N+V15M+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRMCHRRCN  | -  |
| 251 | Y5N+V15N+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRNCHRRCN  | 71 |
| 252 | Y5N+V15R+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRRCHRRCN  | 76 |
| 253 | Y5N+V15W+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRWCHRRCN  | 94 |
| 254 | Y5N+V15Y+Y17H | GFCWNVCVYRNGVRYCHRRCN  | 77 |
| 255 | Y5N+V6A+V15N  | GFCWNACVYRNGVRNCYRRCN  | -  |
| 256 | Y5N+V6A+V15S  | GFCWNACVYRNGVRSYRRCN   | -  |
| 257 | Y5N+V6A+Y17H  | GFCWNACVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 258 | Y5N+V6A+Y9K   | GFCWNACVKRNGVRVCYRRCN  | 89 |
| 259 | Y5N+V6C+Y17H  | GFCWNCCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 260 | Y5N+V6F+Y17H  | GFCWNFCVYRNGVRVCHRRCN  | 84 |
| 261 | Y5N+V6H+Y17H  | GFCWNHCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 262 | Y5N+V6I+Y17H  | GFCWNICVYRNGVRVCHRRCN  | 88 |
| 263 | Y5N+V6L+Y17H  | GFCWNLCVYRNGVRVCHRRCN  | 80 |
| 264 | Y5N+V6M+Y17H  | GFCWNMCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 265 | Y5N+V6Q+Y17H  | GFCWNQCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 266 | Y5N+V6T+Y17H  | GFCWNTCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 267 | Y5N+V6W+Y17H  | GFCWNWCVYRNGVRVCHRRCN  | 85 |
| 268 | Y5N+V6Y+Y17H  | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 269 | Y5N+V8A+V13A  | GFCWNVCAYRNGARVCYRRCN  | -  |
| 270 | Y5N+V8A+V15S  | GFCWNVCAYRNGVRSYRRCN   | -  |
| 271 | Y5N+V8A+Y17H  | GFCWNVCAYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 272 | Y5N+V8F+Y17H  | GFCWNVCFYRNGVRVCHRRCN  | 74 |
| 273 | Y5N+V8G+Y17H  | GFCWNVCGYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 274 | Y5N+V8I+Y17H  | GFCWNVCIIYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 275 | Y5N+V8L+Y17H  | GFCWNVCLYRNGVRVCHRRCN  | 80 |
| 276 | Y5N+V8W+Y17H  | GFCWNVCWYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 277 | Y5N+V8Y+Y17H  | GFCWNVCYYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 278 | Y5N+Y17H+N21A | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCA  | -  |
| 279 | Y5N+Y17H+N21C | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCC  | -  |
| 280 | Y5N+Y17H+N21F | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCF  | -  |



|     |               |                        |    |
|-----|---------------|------------------------|----|
| 281 | Y5N+Y17H+N21G | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCG  | 66 |
| 282 | Y5N+Y17H+N21H | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCH  | 82 |
| 283 | Y5N+Y17H+N21I | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCI  | -  |
| 284 | Y5N+Y17H+N21K | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCK  | 72 |
| 285 | Y5N+Y17H+N21L | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCL  | -  |
| 286 | Y5N+Y17H+N21M | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCM  | -  |
| 287 | Y5N+Y17H+N21P | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCP  | -  |
| 288 | Y5N+Y17H+N21Q | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCQ  | -  |
| 289 | Y5N+Y17H+N21R | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCR  | 83 |
| 290 | Y5N+Y17H+N21S | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCS  | -  |
| 291 | Y5N+Y17H+N21W | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCW  | 99 |
| 292 | Y5N+Y17H+N21Y | GFCWNVCVYRNGVRVCHRRCY  | -  |
| 293 | Y5N+Y17H+R19D | GFCWNVCVYRNGVRVCHRD CN | -  |
| 294 | Y5N+Y17H+R19H | GFCWNVCVYRNGVRVCHRHCN  | -  |
| 295 | Y5N+Y17H+R19K | GFCWNVCVYRNGVRVCHRKCN  | -  |
| 296 | Y5N+Y17H+R19M | GFCWNVCVYRNGVRVCHRM CN | -  |
| 297 | Y5N+Y17H+R19T | GFCWNVCVYRNGVRVCHRTC N | -  |
| 298 | Y5N+Y17H+R19Y | GFCWNVCVYRNGVRVCHRYCN  | -  |
| 299 | Y5N+Y9A+Y17H  | GFCWNVCVARNGVRVCHRRCN  | 74 |
| 300 | Y5N+Y9D+Y17H  | GFCWNVCVDRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 301 | Y5N+Y9F+Y17H  | GFCWNVCVFRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 302 | Y5N+Y9G+Y17H  | GFCWNVCVGRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 303 | Y5N+Y9H+Y17H  | GFCWNVCVHRNGVRVCHRRCN  | 43 |
| 304 | Y5N+Y9I+Y17H  | GFCWNVCVIRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 305 | Y5N+Y9K+Y17H  | GFCWNVCVKRNGVRVCHRRCN  | 76 |
| 306 | Y5N+Y9M+Y17H  | GFCWNVCVMRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 307 | Y5N+Y9Q+Y17H  | GFCWNVCVQRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 308 | Y5N+Y9R+Y17H  | GFCWNVCVRRNGVRVCHRRCN  | 94 |
| 309 | Y5N+Y9S+Y17H  | GFCWNVCVSRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 310 | Y5N+Y9T+Y17H  | GFCWNVCVTRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 311 | Y5N+Y9V+Y17H  | GFCWNVCVVRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 312 | Y5N+Y9W+Y17H  | GFCWNVCVWRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 313 | Y5R+V13A+V15K | GFCWRVCVYRNGARKCYRRCN  | 98 |
| 314 | Y5R+V13A+Y17S | GFCWRVCVYRNGARVCSRRCN  | -  |

|     |               |                       |    |
|-----|---------------|-----------------------|----|
| 315 | Y5R+V15K+Y17H | GFCWRVCVYRNGVRKCHRRCN | 93 |
| 316 | Y5R+V15S+Y17H | GFCWRVCVYRNGVRSCHRRCN | 90 |
| 317 | Y5R+V15S+Y17S | GFCWRVCVYRNGVRSCHRRCN | -  |
| 318 | Y5R+V6A+G12S  | GFCWRACVYRNSVRVCYRRCN | -  |
| 319 | Y5R+V6A+V15A  | GFCWRACVYRNGVRACYRRCN | 40 |
| 320 | Y5R+V6A+V15S  | GFCWRACVYRNGVRSYRRCN  | 88 |
| 321 | Y5R+V6A+Y17H  | GFCWRACVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 322 | Y5R+V6A+Y9K   | GFCWRACVYRNGVRVCYRRCN | -  |
| 323 | Y5R+V6C+V15S  | GFCWRCCVYRNGVRSYRRCN  | -  |
| 324 | Y5R+V6S+Y17H  | GFCWRSCVYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 325 | Y5R+V8A+V15S  | GFCWRVCAYRNGVRSYRRCN  | -  |
| 326 | Y5R+V8G+Y17H  | GFCWRVCGYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 327 | Y5R+V8H+G12S  | GFCWRVCHYRNSVRVCYRRCN | 98 |
| 328 | Y5R+V8H+V13K  | GFCWRVCHYRNGKRVYRRCN  | -  |
| 329 | Y5R+V8S+V13A  | GFCWRVCSYRNGARVCYRRCN | -  |
| 330 | Y5R+V8S+V13S  | GFCWRVCSYRNGSRVCYRRCN | -  |
| 331 | Y5R+V8S+V15K  | GFCWRVCSYRNGVRKCYRRCN | 95 |
| 332 | Y5R+V8S+Y9R   | GFCWRVCSRRNGVRVCYRRCN | -  |
| 333 | Y5R+V8S+Y9S   | GFCWRVCSSRNGVRVCYRRCN | -  |
| 334 | Y5R+Y9R+V13A  | GFCWRVCVRRNGARVCYRRCN | -  |
| 335 | Y5R+Y9R+Y17H  | GFCWRVCVRRNGVRVCHRRCN | 95 |
| 336 | Y5R+Y9S+Y17H  | GFCWRVCVSRNGVRVCHRRCN | -  |
| 337 | Y5R+Y9S+Y17S  | GFCWRVCVSRNGVRVCSRRCN | -  |
| 338 | V6A+G12S+V13K | GFCWYACVYRNSKRVYRRCN  | -  |
| 339 | V6A+V13A+V15S | GFCWYACVYRNGARSCYRRCN | -  |
| 340 | V6A+V13K+V15A | GFCWYACVYRNGKRACYRRCN | 98 |
| 341 | V6A+V13K+Y17H | GFCWYACVYRNGKRVCHRRCN | -  |
| 342 | V6A+V15K+Y17H | GFCWYACVYRNGVRKCHRRCN | -  |
| 343 | V6A+V8A+V15A  | GFCWYACAYRNGVRACYRRCN | 74 |
| 344 | V6R+V8H+R10S  | GFCWYRCHYSNGVRVCYRRCN | -  |
| 345 | V6S+Y9R+V15S  | GFCWYSCVRRNGVRSYRRCN  | -  |
| 346 | V6T+Y9K+V13L  | GFCWYTCVKRNGLRVCYRRCN | 86 |
| 347 | V8A+R10K+Y17H | GFCWYVCAYKNGVRVCHRRCN | -  |
| 348 | V8A+V15A+Y17H | GFCWYVCAYRNGVRACHRRCN | -  |

|     |                   |                       |    |
|-----|-------------------|-----------------------|----|
| 349 | V8A+V15S+Y17H     | GFCWYVCAYRNGVRSCHRRCN | -  |
| 350 | V8A+Y9R+V13A      | GFCWYVCARRNGARVCYRRCN | -  |
| 351 | V8A+Y9R+V15S      | GFCWYVCARRNGVRSCYRRCN | -  |
| 352 | V8F+G12H+Y17H     | GFCWYVCFYRNHVRVCHRRCN | -  |
| 353 | Y9F+V15A+Y17H     | GFCWYVCVFRNGVRACHRRCN | -  |
| 354 | Y9K+V13A+Y17S     | GFCWYVCVKRNGARVCSRRCN | -  |
| 355 | Y9R+V15S+Y17S     | GFCWYVCVRRNGVRSCSRRCN | -  |
| 356 | R10K+V13K+V15S    | GFCWYVCVYKNGKRSCYRRCN | -  |
| 357 | V13K+V15A+Y17H    | GFCWYVCVYRNGKRACHRRCN | -  |
| 358 | G1R+Y5N+N11H+Y17H | RFCWNVCVYRHGVRVCHRRCN | -  |
| 359 | G1R+Y5N+Y17H+R19H | RFCWNVCVYRNGVRVCHRHCN | 80 |
| 360 | W4A+V6A+Y9K+V13A  | GFCAYACVKRNGARVCYRRCN | -  |
| 361 | W4A+Y5H+V13A+V15K | GFCAHVCVYRNGARKCYRRCN | -  |
| 362 | W4A+Y5H+Y9K+V13A  | GFCAHVCVKRNGARVCYRRCN | 76 |
| 363 | W4A+Y5R+V8A+Y9K   | GFCARVCAKRNGVRVCYRRCN | 80 |
| 364 | W4A+Y5R+Y9K+V15S  | GFCARVCVKRNGVRSCYRRCN | -  |
| 365 | W4A+Y5R+Y9R+V15K  | GFCARVCVRRNGVRKCYRRCN | -  |
| 366 | W4A+Y5R+Y9R+V15S  | GFCARVCVRRNGVRSCYRRCN | -  |
| 367 | W4F+V6A+Y9R+V15S  | GFCFYACVRRNGVRSCYRRCN | -  |
| 368 | W4F+V8A+Y9S+V15S  | GFCFYVCASRNGVRSCYRRCN | -  |
| 369 | W4F+Y5H+V8A+Y17H  | GFCFHVCAYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 370 | W4F+Y5H+V8S+V15K  | GFCFHVCSYRNGVRKCYRRCN | -  |
| 371 | W4F+Y5N+V6A+V15S  | GFCFNACVYRNGVRSCYRRCN | -  |
| 372 | W4F+Y5N+V8A+Y9R   | GFCFNVCARRNGVRVCYRRCN | -  |
| 373 | W4F+Y5R+V15K+Y17H | GFCFRVCVYRNGVRKCHRRCN | -  |
| 374 | W4F+Y5R+V15S+Y17S | GFCFRVCVYRNGVRSCSRRCN | -  |
| 375 | W4F+Y5R+V6A+Y9K   | GFCFRACVKRNGVRVCYRRCN | -  |
| 376 | W4F+Y5R+V6S+V13A  | GFCFRSCVYRNGARVCYRRCN | -  |
| 377 | W4F+Y5R+V6S+Y9R   | GFCFRSCVRRNGVRVCYRRCN | 65 |
| 378 | W4F+Y5R+V8A+V15K  | GFCFRVCAYRNGVRKCYRRCN | -  |
| 379 | W4F+Y5R+V8A+Y17H  | GFCFRVCAYRNGVRVCHRRCN | -  |
| 380 | W4F+Y5R+V8A+Y9S   | GFCFRVCASRNGVRVCYRRCN | -  |
| 381 | W4F+Y5R+Y9K+V15K  | GFCFRVCVKRNGVRKCYRRCN | 98 |
| 382 | W4F+Y9R+V15S+Y17H | GFCFYVCVRRNGVRSCHRRCN | -  |

|     |                    |                        |    |
|-----|--------------------|------------------------|----|
| 383 | W4G+Y5H+V15M+N21H  | GFCGHVCVYRNGVRMCYRRCH  | -  |
| 384 | W4G+Y5K+Y9R+V13L   | GFCGKVCVRRNGLRVCYRRCN  | -  |
| 385 | W4G+Y5R+V13K+V15A  | GFCGRVCVYRNGKRACYRRCN  | -  |
| 386 | W4G+Y5R+V13K+V15A  | GFCGRVCVYRNGKRACYRRCN  | 81 |
| 387 | W4G+Y5R+V13K+V15S  | GFCGRVCVYRNGKRSCYRRCN  | -  |
| 388 | W4G+Y5R+Y9R+V15K   | GFCGRVCVRRNGVRKCYRRCN  | -  |
| 389 | W4T+Y5R+Y9R+V13L   | GFCTRVCVRRNGLRVCYRRCN  | -  |
| 390 | Y5H+R10K+V13K+V15S | GFCWHVCVYKNGKRSCYRRCN  | 87 |
| 391 | Y5H+V6A+Y9R+V15S   | GFCWHACVRRNGVRSCYRRCN  | -  |
| 392 | Y5H+V8A+V13K+V15A  | GFCWHVCA YRNGKRACYRRCN | -  |
| 393 | Y5H+V8A+Y9K+V13L   | GFCWHVCAKRNGLRVCYRRCN  | -  |
| 394 | Y5H+V8A+Y9R+V13A   | GFCWHVCARRNGARVCYRRCN  | 80 |
| 395 | Y5H+V8A+Y9R+Y17H   | GFCWHVCARRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 396 | Y5H+V8S+Y9K+V13L   | GFCWHVCSKRNGLRVCYRRCN  | 92 |
| 397 | Y5H+Y9R+V13A+V15K  | GFCWHVCVRRNGARKCYRRCN  | -  |
| 398 | Y5H+Y9R+V13A+V15S  | GFCWHVCVRRNGARSCYRRCN  | -  |
| 399 | Y5H+Y9R+V13A+Y17S  | GFCWHVCVRRNGARVCSRRCN  | -  |
| 400 | Y5H+Y9S+V13L+V15K  | GFCWHVCVSRNGLRKCYRRCN  | -  |
| 401 | Y5K+V6A+R10K+Y17H  | GFCWKACVYKNGVRVCHRRCN  | -  |
| 402 | Y5K+V6A+V13A+V15S  | GFCWKACVYRNGARSCYRRCN  | -  |
| 403 | Y5K+V6A+V8A+V13A   | GFCWKACAYRNGARVCYRRCN  | -  |
| 404 | Y5K+Y9K+V13A+V15K  | GFCWKVCVKNRNGARKCYRRCN | -  |
| 405 | Y5K+Y9R+V13A+Y17S  | GFCWKVCVRRNGARVCSRRCN  | -  |
| 406 | Y5N+V6A+V8A+V13K   | GFCWNACAYRNGKRVCYRRCN  | -  |
| 407 | Y5N+V6A+V8A+Y9R    | GFCWNACARRNGVRVCYRRCN  | 88 |
| 408 | Y5N+V6A+Y9R+V15S   | GFCWNACVRRNGVRSCYRRCN  | -  |
| 409 | Y5N+V6F+N11Y+Y17H  | GFCWNFCVYRYGVRVCHRRCN  | -  |
| 410 | Y5N+V8A+N11Q+Y17H  | GFCWNVCAYRQGVRVCHRRCN  | -  |
| 411 | Y5N+V8A+V13K+V15A  | GFCWNVCAYRNGKRACYRRCN  | 86 |
| 412 | Y5N+Y9R+V13A+V15S  | GFCWNVCVRRNGARSCYRRCN  | -  |
| 413 | Y5R+G12S+V13K+Y17H | GFCWRVCVYRNSKR VCHRRCN | -  |
| 414 | Y5R+R10K+V13K+Y17H | GFCWRVCVYKNGKR VCHRRCN | -  |
| 415 | Y5R+V6A+V13K+V15S  | GFCWRACVYRNGKRSCYRRCN  | -  |
| 416 | Y5R+V6A+V15A+Y17H  | GFCWRACVYRNGVRACHRRCN  | -  |

|     |                   |                        |    |
|-----|-------------------|------------------------|----|
| 417 | Y5R+V6A+V8A+V13K  | GFCWRACAYRNGKRVCYRRCN  | 95 |
| 418 | Y5R+V6A+V8A+V15A  | GFCWRACAYRNGVRACYRRCN  | 92 |
| 419 | Y5R+V6A+V8A+Y17H  | GFCWRACAYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 420 | Y5R+V6A+V8A+Y9R   | GFCWRACARRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 421 | Y5R+V6A+V8H+V15S  | GFCWRACHYRNGVRSCYRRCN  | -  |
| 422 | Y5R+V6A+Y9R+V15K  | GFCWRACVRRNGVRKCYRRCN  | -  |
| 423 | Y5R+V6S+V13A+V15S | GFCWRSCVYRNGARSCYRRCN  | -  |
| 424 | Y5R+V8A+G12S+V15S | GFCWRVCAYRNSVRSCYRRCN  | -  |
| 425 | Y5R+V8A+R10S+V13K | GFCWRVCAYSNGKRVCYRRCN  | 69 |
| 426 | Y5R+V8A+V13A+Y17H | GFCWRVCAYRNGARVCHRRCN  | -  |
| 427 | Y5R+V8A+V13K+V15A | GFCWRVCAYRNGKRACYRRCN  | -  |
| 428 | Y5R+V8A+V13K+Y17H | GFCWRVCAYRNGKRVCCHRRCN | -  |
| 429 | Y5R+V8A+V15A+Y17H | GFCWRVCAYRNGVRACHRRCN  | -  |
| 430 | Y5R+V8A+V15S+Y17H | GFCWRVCAYRNGVRSCHRRCN  | -  |
| 431 | Y5R+V8A+Y9K+V15K  | GFCWRVCAKRNGVRKCYRRCN  | -  |
| 432 | Y5R+V8A+Y9K+V15S  | GFCWRVCAKRNGVRSCYRRCN  | -  |
| 433 | Y5R+V8A+Y9K+Y17H  | GFCWRVCAKRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 434 | Y5R+V8A+Y9R+V15S  | GFCWRVCARRNGVRSCYRRCN  | -  |
| 435 | Y5R+V8A+Y9S+V13L  | GFCWRVCASRNGLRVCYRRCN  | 85 |
| 436 | Y5R+V8G+G12S+V13K | GFCWRVCGYRNSKRVCYRRCN  | -  |
| 437 | Y5R+V8H+G12S+V13K | GFCWRVCHYRNSKRVCYRRCN  | -  |
| 438 | Y5R+V8H+R10K+V13K | GFCWRVCHYKNGKRVCYRRCN  | -  |
| 439 | Y5R+V8H+R10S+V13K | GFCWRVCHYSNGKRVCYRRCN  | 92 |
| 440 | Y5R+V8S+Y9K+V15K  | GFCWRVCSKRNGVRKCYRRCN  | -  |
| 441 | Y5R+Y9K+V13A+V15K | GFCWRVCVKRNGARKCYRRCN  | -  |
| 442 | Y5R+Y9K+V15S+Y17S | GFCWRVCVKRNGVRSCSRRCN  | -  |
| 443 | Y5R+Y9R+V13A+V15K | GFCWRVCVRRNGARKCYRRCN  | -  |
| 444 | Y5R+Y9R+V13A+V15S | GFCWRVCVRRNGARSCYRRCN  | -  |
| 445 | Y5R+Y9R+V13L+V15K | GFCWRVCVRRNGLRKCYRRCN  | -  |
| 446 | Y5R+Y9R+V13L+Y17H | GFCWRVCVRRNGLRVCHRRCN  | -  |
| 447 | Y5R+Y9R+V15S+Y17S | GFCWRVCVRRNGVRSCSRRCN  | -  |
| 448 | Y5R+Y9R+Y17S+R19H | GFCWRVCVRRNGVRVCSRHCN  | -  |
| 449 | Y5R+Y9S+V13A+Y17S | GFCWRVCVSRNGARVCSRRCN  | -  |
| 450 | V6A+V8A+Y9K+V13L  | GFCWYACAKRNGLRVCYRRCN  | 98 |

|     |                        |                        |    |
|-----|------------------------|------------------------|----|
| 451 | V6A+Y9S+V13L+V15S      | GFCWYACVSRNGLRSCYRRCN  | -  |
| 452 | V8A+R10S+V15S+Y17H     | GFCWYVCAYSNGVRSCHRRCN  | -  |
| 453 | V8A+Y9R+V13L+V15S      | GFCWYVCARRNGLRSCYRRCN  | 92 |
| 454 | Y9K+V13A+V15K+Y17H     | GFCWYVCVKRNGARKCHRRCN  | 90 |
| 455 | W4A+Y5R+Y9K+V13A+V15K  | GFCARVCVKRNGARKCYRRCN  | -  |
| 456 | W4A+Y5R+Y9K+V13A+Y17H  | GFCARVCVKRNGARVCHRRCN  | -  |
| 457 | W4A+Y5R+Y9S+V13L+V15K  | GFCARVCVSRNGLRKCYRRCN  | -  |
| 458 | W4A+Y9S+V13A+V15S+Y17H | GFCAYVCVSRNGARSCHRRCN  | -  |
| 459 | W4F+Y5H+V8A+Y9R+V15K   | GFCFHVCAARRNGVRKCYRRCN | -  |
| 460 | W4F+Y5H+V8A+Y9R+Y17H   | GFCFHVCAARRNGVRVCHRRCN | -  |
| 461 | W4F+Y5H+Y9K+V15K+Y17S  | GFCFHVCVKRNGVRKCSRRCN  | -  |
| 462 | W4F+Y5K+V8S+V13L+V15K  | GFCFKVCSYRNGLRKCYRRCN  | -  |
| 463 | W4F+Y5K+V8S+Y9K+V15K   | GFCFKVCSKRNGVRKCYRRCN  | -  |
| 464 | W4F+Y5N+V8A+Y9R+Y17S   | GFCFNVCARRNGVRVCSRRCN  | -  |
| 465 | W4F+Y5R+V13A+V15K+Y17S | GFCFRVCVYRNGARKCSRRCN  | -  |
| 466 | W4F+Y5R+V6A+V8A+Y17H   | GFCFRACAYRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 467 | W4F+Y5R+V6A+V8T+Y9S    | GFCFRACTSRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 468 | W4F+Y5R+V6A+Y9K+V13A   | GFCFRACVKRNGARVCYRRCN  | -  |
| 469 | W4F+Y5R+V6A+Y9R+Y17H   | GFCFRACVRRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 470 | W4F+Y5R+V6A+Y9S+V15S   | GFCFRACVSRNGVRSYRRCN   | -  |
| 471 | W4F+Y5R+V6S+V8A+Y9R    | GFCFRSCARRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 472 | W4F+Y5R+V6S+V8A+Y9S    | GFCFRSCASRNGVRVCYRRCN  | -  |
| 473 | W4F+Y5R+V8A+V13A+V15S  | GFCFRVCAYRNGARSCYRRCN  | -  |
| 474 | W4F+Y5R+V8A+V13A+Y17H  | GFCFRVCAYRNGARVCHRRCN  | -  |
| 475 | W4F+Y5R+V8A+V13A+Y17S  | GFCFRVCAYRNGARVCSRRCN  | -  |
| 476 | W4F+Y5R+V8A+V15K+Y17H  | GFCFRVCAYRNGVRKCHRRCN  | -  |
| 477 | W4F+Y5R+V8A+Y9K+V13A   | GFCFRVCAKRNGARVCYRRCN  | -  |
| 478 | W4F+Y5R+V8A+Y9K+V15K   | GFCFRVCAKRNGVRKCYRRCN  | -  |
| 479 | W4F+Y5R+V8A+Y9K+Y17H   | GFCFRVCAKRNGVRVCHRRCN  | -  |
| 480 | W4F+Y5R+V8A+Y9S+V15K   | GFCFRVCASRNGVRKCYRRCN  | -  |
| 481 | W4F+Y5R+V8S+V13A+V15S  | GFCFRVCSYRNGARSCYRRCN  | -  |
| 482 | W4F+Y5R+V8S+V13L+V15K  | GFCFRVCSYRNGLRKCYRRCN  | -  |
| 483 | W4F+Y5R+V8S+Y9K+V13A   | GFCFRVCSKRNGARVCYRRCN  | -  |
| 484 | W4F+Y5R+V8S+Y9K+Y17H   | GFCFRVCSKRNGVRVCHRRCN  | -  |

|     |                         |                       |    |
|-----|-------------------------|-----------------------|----|
| 485 | W4F+Y5R+V8S+Y9R+V13L    | GFCFRVCSRRNGLRVCYRRCN | -  |
| 486 | W4F+Y5R+V8S+Y9S+V13A    | GFCFRVCSSRNGARVCYRRCN | -  |
| 487 | W4F+Y5R+V8S+Y9S+V15K    | GFCFRVCSSRNGVRKCYRRCN | -  |
| 488 | W4F+Y5R+Y9K+V13A+V15S   | GFCFRVCVKRNGARSCYRRCN | -  |
| 489 | W4F+Y5R+Y9R+V15K+Y17S   | GFCFRVCVRRNGVRKCSRRCN | -  |
| 490 | W4F+Y9S+V13A+V15K+Y17H  | GFCFYVCVSRNGARKCHRRCN | -  |
| 491 | W4G+Y5K+Y9K+V13L+V15K   | GFCGKVCVKRNGLRKCYRRCN | -  |
| 492 | W4G+Y5R+G12S+V13K+V15S  | GFCGRVCVYRNSKRSCYRRCN | -  |
| 493 | W4G+Y5R+R10K+V13K+V15A  | GFCGRVCVYKNGKRACYRRCN | 77 |
| 494 | W4S+V6S+V8A+V13S+V15S   | GFCSYSCAYRNGSRSCYRRCN | -  |
| 495 | W4S+Y5N+V6S+Y9K+Y17S    | GFCSNSCVKRNGVRVCSRRCN | -  |
| 496 | W4T+Y5N+V8A+Y9K+V13A    | GFCTNVCAKRNGARVCYRRCN | -  |
| 497 | Y5H+V6A+Y9R+V13A+V15S   | GFCWHACVRRNGARSCYRRCN | -  |
| 498 | Y5H+V6A+Y9R+V13L+V15K   | GFCWHACVRRNGLRKCYRRCN | -  |
| 499 | Y5H+V6A+Y9R+V13L+Y17H   | GFCWHACVRRNGLRVCHRRCN | -  |
| 500 | Y5H+V8A+R10K+V15A+Y17H  | GFCWHVCAYKNGVRACHRRCN | -  |
| 501 | Y5H+V8A+Y9R+V13L+Y17S   | GFCWHVCARRNGLRVCSRRCN | -  |
| 502 | Y5K+V6R+V13L+V15K+Y17H  | GFCWKRCVYRNGLRKCHRRCN | -  |
| 503 | Y5K+V6S+Y9R+V13L+V15S   | GFCWKSCVRRNGLRSCYRRCN | -  |
| 504 | Y5K+V8A+Y9R+V13A+V15S   | GFCWKVCARRNGARSCYRRCN | 95 |
| 505 | Y5K+V8S+Y9S+V13L+V15S   | GFCWKVCSSRNGLRSCYRRCN | -  |
| 506 | Y5K+Y9S+V13A+V15K+Y17S  | GFCWKVCVSRNGARKCSRRCN | -  |
| 507 | Y5N+V8A+Y9R+V13L+Y17H   | GFCWNVCARRNGLRVCHRRCN | -  |
| 508 | Y5N+Y9R+V13L+V15K+Y17H  | GFCWNVCVRRNGLRKCHRRCN | -  |
| 509 | Y5R+R10S+V13K+V15S+Y17H | GFCWRVCVYSNGKRSCHRRCN | 87 |
| 510 | Y5R+V6A+R10K+G12S+V13K  | GFCWRACVYKNSKRVCYRRCN | -  |
| 511 | Y5R+V6A+R10K+V15A+Y17H  | GFCWRACVYKNGVRACHRRCN | -  |
| 512 | Y5R+V6A+V8A+V13K+V15A   | GFCWRACAYRNGKRACYRRCN | -  |
| 513 | Y5R+V6A+V8A+V13K+V15S   | GFCWRACAYRNGKRSCYRRCN | -  |
| 514 | Y5R+V6A+V8A+Y9S+Y17H    | GFCWRACASRNGVRVCHRRCN | -  |
| 515 | Y5R+V6A+V8S+Y9R+V13L    | GFCWRACSRRNGLRVCYRRCN | -  |
| 516 | Y5R+V6A+Y9K+V13A+Y17S   | GFCWRACVKRNGARVCSRRCN | -  |
| 517 | Y5R+V6A+Y9K+V13L+V15S   | GFCWRACVKRNGLRSCYRRCN | -  |

|     |                                                       |                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------|-----------------------|----|
| 518 | Y5R+V6A+Y9R+V13A+V15S                                 | GFCWRACVRRNGARSCYRRCN | -  |
| 519 | Y5R+V6A+Y9R+V13L+V15S                                 | GFCWRACVRRNGLRSCYRRCN | -  |
| 520 | Y5R+V6A+Y9S+V13A+V15S                                 | GFCWRACVSRNGARSCYRRCN | -  |
| 521 | Y5R+V6A+Y9S+V13L+Y17S                                 | GFCWRACVSRNGLRVCSRRCN | -  |
| 522 | Y5R+V6R+Y9R+V13A+V15S                                 | GFCWRRCVRRNGARSCYRRCN | -  |
| 523 | Y5R+V8A+R10K+V13K+V15S                                | GFCWRVCAYKNGKRSCYRRCN | 90 |
| 524 | Y5R+V8A+Y9R+V13L+Y17H                                 | GFCWRVCARRNGLRVCHRRCN | -  |
| 525 | Y5R+V8A+Y9S+V13A+Y17S                                 | GFCWRVCASRNGARVCSRRCN | -  |
| 526 | Y5R+V8G+R10K+V15A+Y17H                                | GFCWRVCGYKNGVRACHRRCN | -  |
| 527 | Y5R+V8G+V13K+V15A+Y17H                                | GFCWRVCGYRNGKRACHRRCN | -  |
| 528 | Y5R+V8S+R10S+G12S+V13K                                | GFCWRVCSYSNSKRVCYRRCN | -  |
| 529 | Y5R+V8S+Y9R+V13L+V15S                                 | GFCWRVCSRRNGLRSCYRRCN | -  |
| 530 | Y5R+Y9R+V13L+V15S+Y17S                                | GFCWRVCVRRNGLRSCSRRCN | -  |
| 531 | Y5R+Y9S+V13A+V15K+Y17S                                | GFCWRVCVSRNGARKCSRRCN | -  |
| 532 | Y5R+Y9S+V13L+V15S+Y17S                                | GFCWRVCVSRNGLRSCSRRCN | -  |
| 533 | F2L+Y5R+V8A+R10S+V13K+V15A                            | GLCWRVCAYSNGKRACYRRCN | -  |
| 534 | W4F+Y5N+Y9S+V13A+V15K+Y17H                            | GFCFNVCVSRNGARKCHRRCN | -  |
| 535 | W4F+Y5R+V6A+V8A+Y9R+V15S                              | GFCFRACARRNGVRSCYRRCN | -  |
| 536 | W4F+Y5R+V6A+V8S+Y9K+V13L                              | GFCFRACSKRNGLRVCYRRCN | -  |
| 537 | W4F+Y5R+V6A+Y9K+V13L+V15K                             | GFCFRACVKRNGLRKCYRRCN | -  |
| 538 | W4F+Y5R+V6A+Y9K+V13L+Y17H                             | GFCFRACVKRNGLRVCHRRCN | -  |
| 539 | W4F+Y5R+V8A+Y9K+V13A+V15S                             | GFCFRVCAKRNGARSCYRRCN | -  |
| 540 | W4F+Y5R+V8A+Y9S+V15K+Y17H                             | GFCFRVCASRNGVRKCHRRCN | -  |
| 541 | W4F+Y5R+V8S+Y9K+V13A+V15K                             | GFCFRVCSKRNGARKCYRRCN | -  |
| 542 | W4G+Y5H+V6R+V8S+Y9R+V15K                              | GFCGHRCSRRNGVRKCYRRCN | -  |
| 543 | W4S+Y5H+V6R+V8S+G12S+V15A                             | GFCSHRCSYRNSVRACYRRCN | -  |
| 544 | W4S+Y5R+V8S+V13S+V15A+Y17H                            | GFCSRVCSYRNGSRACHRRCN | -  |
| 545 | Y5R+V6A+V8A+Y9S+V13L+Y17S                             | GFCWRACASRNGLRVCSRRCN | -  |
| 546 | W4S+Y5N+V6R+V8H+R10S+V13S+<br>V15A+Y17H               | GFCSNRCHYSNGSRACHRRCN | -  |
| 547 | Y5G+V6A+C7V+V8N+R10T+N11S+<br>G12N+V13C+V15A+Y17K     | GFCWGAVNYTSNCRACKRRCN | -  |
| 548 | F2S+Y5G+V6A+C7V+V8N+R10T+N<br>11S+G12N+V13C+V15A+Y17K | GSCWGAVNYTSNCRACKRRCN | -  |



## 實施例 2

在中性白細胞減少性鼠類腹膜炎/敗血症模型中，NZ17074 針對大腸桿菌 AID#172 之功效，及 ED50 評估

### 引言

此研究之目的在於研究在靜脈內 (i.v.) 投予 0.16-12 mg/kg 範圍內之 NZ17074 單次劑量後之劑量反應關係。在中性白細胞減少性腹膜炎模型中測試針對大腸桿菌 AID#172 之作用。包括以 40 mg/kg 美羅培南 (meropenem) 處理作為陽性對照組。處理後 5 小時測定血液及腹膜液中之菌落計數。

鼠類腹膜炎/敗血症模型為研究抗微生物活性之公認模型，如以下所述：N. Frimodt-Møller 及 J.D. Knudsen, Handbook of Animal Models of Infection (1999), O. Zak 及 M. A. Sande 編, Academic Press, San Diego, US。

### 材料及方法

- 30 隻遠親雜交之 25-30 公克 NMRI 雌性小鼠 (Harlan Scandinavia)
- 來自 Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark 之大腸桿菌 AID#172。來自 2003 的人類創傷之臨床分離株。多重抗性 (安比西林、頭孢他啶 (Ceftazidime)、胺曲南 (Aztreonam)、建他黴素 (Gentamicin)、環丙沙星 (Ciprofloxacin))
- 林格氏乙酸鹽 (pH 6) 中之 NZ17074: 1.2 mg/ml,

6.0 ml。使用前溶液在 4°C 下儲存。在研究之存活期 (in-life phase) 完成後進行所用劑量調配物之分析且得到以下結果：

| 預定濃度        | 實測濃度        |
|-------------|-------------|
| 1.2 mg/ml   | 1.11 mg/ml  |
| 0.6 mg/ml   | 0.51 mg/ml  |
| 0.3 mg/ml   | 0.24 mg/ml  |
| 0.15 mg/ml  | 0.14 mg/ml  |
| 0.075 mg/ml | 0.043 mg/ml |
| 0.03 mg/ml  | 0.010 mg/ml |
| 0.016 mg/ml | 0.002 mg/ml |

- 媒劑 (林格氏乙酸鹽, pH 6)。使用前溶液在 4°C 下儲存

- Meronem<sup>®</sup> (AstraZeneca, 500 mg 輸注物質, 美羅培南)。批號 09466C

失效日期：08-2013

- 無菌水
- 0.9% 無菌鹽水
- 環磷醯胺, Apoda<sup>n</sup><sup>®</sup> (A-Pharma, 1 g) 批號：928491

失效日期：05-2012

- 5% 馬血液瓊脂培養皿
- 乳糖溴瑞香草酚藍瓊脂培養皿

實驗室動物設施及小鼠圈養

每日登記動物設施中之溫度及濕度。溫度為 21°C +/- 2°C 且可藉由加熱及冷卻來調節。濕度為 55 +/- 10%。每小時

換氣約 10-20 次，且在上午 6 點-下午 6 點/下午 6 點-上午 6 點之 12 小時間隔中為亮/暗期。

小鼠可隨意取食家用品質飲用水及食物（2016, Harlan）。將小鼠圈養於 3 型馬可隆籠（macrolone cage）中，每籠 3 隻小鼠。墊底為來自 Tapvei 之楊木。自 Sizzle-nest 進一步向動物提供紙繩（paper strand）作為築巢材料。標記小鼠之尾部作為籠內個體之標識。在給藥前一日將小鼠稱重。

#### 製備 NZ17074 溶液

將 1.2 mg/ml 溶液如下進一步稀釋於 PBS 媒劑中：

0.6 mg/ml~7.5 mg/kg : 1.5 ml 1.2 mg/ml

NZ17074+1.5 ml 媒劑

0.3 mg/ml~5.0 mg/kg : 1.5 ml 0.6 mg/ml

NZ17074+1.5 ml 媒劑

0.15 mg/ml~2.5 mg/kg : 1.5 ml 0.3 mg/ml

NZ17074+1.5 ml 媒劑

0.075 mg/ml~1.25 mg/kg : 1.5 ml 0.15 mg/ml

NZ17074+1.5 ml 媒劑

0.03 mg/ml~0.63 mg/kg : 1.5 ml 0.075 mg/ml

NZ17074+2.25 ml 媒劑

0.016 mg/ml~0.16 mg/kg : 1.5 ml 0.03 mg/ml

NZ17074+1.5 ml 媒劑

#### 製備美羅培南溶液

包括以 40 mg/kg 美羅培南處理作為陽性對照組。

將總共 500 mg 美羅培南（一安瓿）溶解於 10 ml 水中 ~50 mg/ml。將此儲備溶液進一步稀釋至 4 mg/ml (0.4 ml 50 mg/ml+4.6 ml 鹽水)。

#### 製備環磷醯胺

在使用之每日將總共 1 g 環磷醯胺（一安瓿 Apodan, 1 g）溶解於 50 ml 水中 ~20 mg/ml。將此儲備溶液進一步稀釋至 11 mg/ml (16.5 ml 20 mg/ml+13.5 ml 鹽水) 以供在第-4 日使用或稀釋至 5 mg/kg (8.25 ml 20 mg/ml+21.75 ml 鹽水) 以供在第-1 日使用。

#### 以環磷醯胺處理小鼠

藉由在接種前 4 日 (200 mg/kg) 及 1 日 (100 mg/kg) 腹膜內注射 0.5 ml 環磷醯胺溶液使小鼠變成中性白細胞減少。

#### 小鼠接種

將來自 5% 馬血液瓊脂培養皿之新鮮隔夜大腸桿菌 AID#172 菌落懸浮及稀釋於無菌鹽水中至約  $2 \times 10^6$  CFU/ml。在開始處理前一小時（時刻-1 小時），以 0.5 ml 大腸桿菌懸浮液在下腹部側向象限對小鼠進行腹膜內接種。處理後約  $1/2$ -1 小時，以 45  $\mu$ l 神經芬 (neurophen)（每毫升 20 mg 布洛芬 (ibuprofen)，對應於 30 mg/kg) 經口處理小鼠作為疼痛減輕。

#### 小鼠處理

在時刻 0 小時以 10 ml/kg 之 NZ17074、美羅培南或媒劑之單次劑量在側向尾靜脈中靜脈內處理小鼠約 30 秒（參

看表 1)。給藥基於 30 g 之平均體重。體重 28-32 g 之小鼠接收 0.30 ml 溶液。體重 27-28 g 之小鼠接收 0.25 ml 溶液且體重 32.1-36 g 之小鼠接收 0.35 ml 溶液。

表 1. 鼠類腹膜炎模型中之處理及取樣時程。

| 在-1 小時腹膜內接種                                        | 在 0 小時靜脈內處理        | 取樣及小鼠編號  |          |
|----------------------------------------------------|--------------------|----------|----------|
|                                                    |                    | 0 小時     | 5 小時     |
| 0.5 ml 大腸桿菌<br>AID#172<br>1×10 <sup>6</sup> CFU/ml | 媒劑，林格氏乙酸鹽          |          | 1-2-3    |
|                                                    | 0.16 mg/kg NZ17074 |          | 4-5-6    |
|                                                    | 0.30 mg/kg NZ17074 |          | 7-8-9    |
|                                                    | 0.75 mg/kg NZ17074 |          | 10-11-12 |
|                                                    | 1.5 mg/kg NZ17074  |          | 13-14-15 |
|                                                    | 3.0 mg/kg NZ17074  |          | 16-17-18 |
|                                                    | 6.0 mg/kg NZ17074  |          | 19-20-21 |
|                                                    | 12 mg/kg NZ17074   |          | 22-23-24 |
|                                                    | 40 mg/kg 美羅培南      |          | 25-26-27 |
|                                                    | 無處理                | 28-29-30 |          |

T 指示與處理有關之時刻。取樣欄中之編號為小鼠標識編號。

小鼠之臨床評分

在研究期間觀察小鼠且依據其行為及臨床症狀而評分為 0-5。

評分 0：健康。

評分 1：較少感染及炎症臨床症狀，例如觀察到較少痛苦或活動性改變症狀。

評分 2：明顯感染症狀，如社交退縮、好奇心缺乏、身體姿勢改變、豎毛或動作型態改變。

評分 3：嚴重感染症狀，如動作僵硬、好奇心缺乏、身體姿勢改變、豎毛、疼痛或動作型態改變。



評分 4：嚴重疼痛且將小鼠即刻處死以將動物痛苦減至最小。

評分 5：小鼠死亡。

#### 取樣

在 0 小時及 5 小時測定血液及腹膜液之菌落計數。以  $\text{CO}_2 + \text{O}_2$  使小鼠麻醉且自腋窩靜脈造口術(axillary cutdown)收集血液於 1.5 ml EDTA 塗佈之埃彭多夫管(eppendorf tube)中。在血液取樣後即刻處死小鼠且腹膜內注射總共 2 ml 無菌鹽水且溫和按摩腹部，隨後將其剖開且以吸管對流體進行取樣。接著將各樣品在鹽水中稀釋 10 倍且將 20- $\mu$ l 點塗覆於藍色瓊脂培養皿上。在 35°C 下在周圍空氣中培育所有瓊脂培養皿 18-22 小時。

#### 結果

在開始處理時及在處理後 5 小時進行菌落計數。小鼠之 CFU 計數及臨床評分展示於表 3 中。在進行計算之前將 CFU 數字進行  $\log_{10}$  轉換。

接種物中之 CFU/ml 測定為 6.29  $\log_{10}$ 。在開始處理時，腹膜液之平均  $\log_{10}$  CFU/ml 為 5.76 且血液之平均  $\log_{10}$  CFU/ml 為 5.13，且在處理後 5 小時，CFU 量保持與媒劑組中之量類似(腹膜及血液中分別為 5.72  $\log_{10}$  CFU/ml 及 4.65  $\log_{10}$  CFU/ml)。在以 0.16-3.0 mg/kg NZ17074 處理後在血液及腹膜液中觀察到稍低之 CFU 量。以 6 mg/kg 及 12 mg/kg NZ17074 處理使得 CFU 量顯著低於 ( $p < 0.001$ ) 腹膜液與血液中媒劑處理後之 CFU 量(表 3)。40 mg/kg 美羅培南處

理亦使得與媒劑處理小鼠相比，血液 ( $p<0.05$ ) 與腹膜液 ( $p<0.01$ ) 中均顯著降低。

在 GraphPad Prism 中使用 S 形劑量-反應 (可變斜率) 計算劑量-反應曲線 (資料未示)。此等 ED50 值在腹膜液中測定為  $3.09\pm 2.07$  mg/kg 且在血液中測定為  $3.17\pm 0.53$  mg/kg。

NZ17074 之最大作用  $E_{\max}$  定義為無反應與最大反應之間的  $\log$  CFU 差。無反應之特徵在於菌落計數量與對於媒劑處理小鼠所測定之量相同。在 GraphPad Prism 中使用 S 形劑量-反應， $E_{\max}$  計算為「頂部平線區」與「底部平線區」之間的差，對於腹膜液，其計算為  $4.72 \log_{10}$  CFU，且對於血液，其計算為  $3.15 \log_{10}$  CFU。

另外，使用 GraphPad Prism 來估算 1、2 及 3  $\log$  殺死 (定義為達成與開始處理時相比，細菌負荷減小 1、2 或 3  $\log$  所需之劑量)。NZ17074 之 1、2 及 3  $\log$  殺死在腹膜液中分別為 1.11 mg/kg、2.95 mg/kg 及 4.73 mg/kg，且在血液中分別為 0.25 mg/kg、2.75 mg/kg 及 3.78 mg/kg。

在所有處理組中均觀察到無或僅輕度臨床評分 (表 3)。

### 討論及總結

此研究之目的在於研究在靜脈內 (i.v.) 投予 0.16-12 mg/kg 範圍內之 NZ17074 單次劑量後之劑量反應關係。在中性白細胞減少性腹膜炎/敗血症模型中測試針對大腸桿菌 AID#172 之作用。

NZ17074 之 ED50 值在腹膜液中測定為  $3.09\pm 2.07$  mg/kg

且在血液中測定為  $3.17 \pm 0.53$  mg/kg。1 log 殺死在腹膜液中估算為 1.11 mg/kg 且在血液中估算為 0.25 mg/kg。2 log 殺死在腹膜液中估算為 2.95 mg/kg 且在血液中估算為 2.76 mg/kg。3 log 殺死在腹膜液中估算為 4.73 mg/kg 且在血液中估算為 3.78 mg/kg。

表 2. 在 Graph Pad Prism 中計算之 NZ17074 針對大腸桿菌 AID#172 之功效值。

| NZ17074          | 腹膜液           | 血液            |
|------------------|---------------|---------------|
| 頂部               | 0.325 CFU/ml  | -0.985 CFU/ml |
| 底部               | -4.486 CFU/ml | -4.138 CFU/ml |
| E <sub>max</sub> | 4.811 CFU/ml  | 3.153 CFU/ml  |
| ED <sub>50</sub> | 3.086 mg/kg   | 3.168 mg/kg   |
| R <sup>2</sup>   | 0.7524        | 0.6889        |
| 1 log 殺死         | 1.11 mg/kg    | 0.25 mg/kg    |
| 2 log 殺死         | 2.95 mg/kg    | 2.76 mg/kg    |
| 3 log 殺死         | 4.73 mg/kg    | 3.78 mg/kg    |

表 3. 來自以單次劑量 NZ17074、美羅培南或媒劑處理之中性白細胞減少小鼠的血液及腹膜液中之大腸桿菌 AID#172 之菌落計數。

| 處理<br>T = 0 小時        | 小鼠編號 | 時刻    | 臨床評分     |          | log <sub>10</sub> CFU |        |      |        |
|-----------------------|------|-------|----------|----------|-----------------------|--------|------|--------|
|                       |      |       | T = 0 小時 | T = 5 小時 | PF                    | PF 平均值 | 血液   | 血液 平均值 |
| 媒劑                    | 1    | T = 5 | 1        | 1        | 5.74                  | 5.72   | 5.05 | 4.65   |
|                       | 2    | T = 5 | 1        | 0        | 5.54                  |        | 4.78 |        |
|                       | 3    | T = 5 | 1        | 1        | 5.88                  |        | 4.11 |        |
| NZ17074<br>0.16 mg/kg | 4    | T = 5 | 1        | 1        | 5.16                  | 5.31   | 4.27 | 4.54   |
|                       | 5    | T = 5 | 1        | 1        | 4.78                  |        | 4.19 |        |
|                       | 6    | T = 5 | 1        | 0        | 5.98                  |        | 5.16 |        |
| NZ17074<br>0.30 mg/kg | 7    | T = 5 | 1        | 0        | 2.76                  | 4.26   | 1.40 | 2.88   |
|                       | 8    | T = 5 | 1        | 1        | 5.74                  |        | 4.63 |        |
|                       | 9    | T = 5 | 1        | 0        | 4.27                  |        | 2.60 |        |
| NZ17074<br>0.75 mg/kg | 10   | T = 5 | 1        | 0        | 5.74                  | 5.16   | 5.07 | 4.46   |
|                       | 11   | T = 5 | 1        | 1        | 4.95                  |        | 4.30 |        |
|                       | 12   | T = 5 | 1        | 1        | 4.78                  |        | 4.00 |        |



|                      |    |       |   |   |      |      |      |      |
|----------------------|----|-------|---|---|------|------|------|------|
| NZ17074<br>1.5 mg/kg | 13 | T = 5 | 1 | 0 | 3.33 |      | 3.51 |      |
|                      | 14 | T = 5 | 1 | 1 | 4.72 | 4.41 | 3.92 | 3.99 |
|                      | 15 | T = 5 | 1 | 0 | 5.18 |      | 4.54 |      |
| NZ17074<br>3.0 mg/kg | 16 | T = 5 | 1 | 1 | 4.74 |      | 3.86 |      |
|                      | 17 | T = 5 | 1 | 1 | 4.74 | 3.91 | 3.57 | 2.81 |
|                      | 18 | T = 5 | 1 | 0 | 2.24 |      | 1.00 |      |
| NZ17074<br>6.0 mg/kg | 19 | T = 5 | 1 | 1 | 2.18 |      | 1.00 |      |
|                      | 20 | T = 5 | 1 | 1 | 2.18 | 2.12 | 1.00 | 1.00 |
|                      | 21 | T = 5 | 1 | 1 | 2.00 | ***  | 1.00 | ***  |
| NZ17074<br>12 mg/kg  | 22 | T = 5 | 1 | 1 | 1.00 |      | 1.00 |      |
|                      | 23 | T = 5 | 1 | 0 | 1.69 | 1.36 | 1.00 | 1.00 |
|                      | 24 | T = 5 | 1 | 0 | 1.40 | ***  | 1.00 | ***  |
| 美羅培南<br>40 mg/kg     | 25 | T = 5 | 1 | 1 | 3.92 |      | 2.48 |      |
|                      | 26 | T = 5 | 1 | 1 | 1.70 | 2.64 | 1.70 | 2.38 |
|                      | 27 | T = 5 | 1 | 0 | 2.30 | **   | 2.95 | *    |
| 無                    | 28 | T = 0 | 1 |   | 5.84 |      | 5.08 |      |
|                      | 29 | T = 0 | 1 |   | 5.78 | 5.76 | 4.98 | 5.13 |
|                      | 30 | T = 0 | 1 |   | 5.65 |      | 5.34 |      |

星號指示顯著不同於媒劑組 (Anova; 多重比較)。

\*對應於  $p < 0.05$ ; \*\*對應於  $p < 0.01$ ; \*\*\*對應於  $p < 0.001$ 。

偵測極限：1.4  $\log_{10}$  CFU/ml。無可偵測細菌之樣品提供為 1.0  $\log_{10}$  CFU/ml。

### 實施例 3

腹膜炎/敗血症模型：在中性白細胞減少 NMRI 小鼠中 7.5 mg/kg NZ17074 隨時間針對大腸桿菌 AID#172 的作用

#### 引言

此研究之目的在於研究 NZ17074 在靜脈內 (i.v.) 投予 7.5 mg/kg 單次劑量後之活體內功效。在中性白細胞減少 NMRI 小鼠之腹膜炎模型中測試針對大腸桿菌 AID#172 之作用，以避免使用如常用於鼠類腹膜炎模型中之黏液素。藉由環磷醯胺注射使小鼠變成中性白細胞減少。包括以 40 mg/kg 美羅培南處理作為陽性對照組且包括以媒劑處理作

為陰性對照組。在處理後 2 小時及 5 小時測定腹膜液及血液中之菌落計數。

#### 材料及方法

- 30 隻遠親雜交之 28-32 公克 NMRI 雌性小鼠 (Harlan Scandinavia)
- 來自 Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark 之大腸桿菌 AID#172。來自 2003 的人類創傷之臨床分離株。多重抗性 (安比西林、頭孢他啶、胺曲南、建他黴素、環丙沙星)
- 林格氏乙酸鹽 (pH 6) 中之 NZ17074: 1.2 ml, 0.75 mg/ml。在研究後進行之劑量調配物分析顯示濃度為約 0.78 mg/ml。
- 3 ml 媒劑 (林格氏乙酸鹽, pH 6)。
- Meronem<sup>®</sup> (AstraZeneca, 500 mg 美羅培南輸注物質)。批號 09466C

失效日期: 08-2013

- Apodan<sup>®</sup> (A-Pharma, 1 g 環磷醯胺), 批號 928491

失效日期: 05-2012

- 無菌水
- 0.9% 無菌鹽水
- 5% 馬血液瓊脂培養皿
- 乳糖溴瑞香草酚藍瓊脂培養皿

實驗室動物設施及小鼠圈養

每日登記動物設施中之溫度及濕度。溫度為 21°C +/- 2

°C 且可藉由加熱及冷卻來調節。濕度為 55+/-10%。每小時換氣約 10-20 次，且在上午 6 點-下午 6 點/下午 6 點-上午 6 點之 12 小時間隔中為亮/暗期。小鼠可隨意取食家用品質飲用水及食物（2016, Harlan）。將小鼠圈養於 3 型馬可隆籠中，每籠 3 隻小鼠。墊底為來自 Tapvei 之楊木。自 Sizzle-nest 進一步向動物提供紙繩作為築巢材料。標記小鼠之尾部作為籠內個體之標識。

#### NZ17074 溶液

直到注射前一小時 0.75 mg/ml 將各測試化合物之溶液在 +4°C 下儲存，其後在室溫下儲存。

#### 製備美羅培南溶液

在使用之日將總共 500 mg 美羅培南（一安瓿）溶解於 10 ml 水中 ~50 mg/ml。將此儲備溶液進一步稀釋至 4 mg/ml（0.4 ml 50 mg/ml+4.6 ml 鹽水）。

#### 製備環磷醯胺

在使用之每日將總共 1 g 環磷醯胺（一安瓿，Apodan）溶解於 50 ml 水中 ~20 mg/ml。將此儲備溶液進一步稀釋至 11 mg/ml（16.5 ml 20 mg/ml+13.5 ml 鹽水）以供在第 -4 日使用或稀釋至 5.5 mg/kg（8.25 ml 20 mg/ml+21.75 ml 鹽水）以供在第 -1 日使用。

#### 以環磷醯胺處理小鼠

藉由在接種前 4 日（200 mg/kg）及 1 日（100 mg/kg）腹膜內注射 0.5 ml 環磷醯胺溶液使小鼠變成中性白細胞減少。

### 小鼠接種

將來自 5% 馬血液瓊脂培養皿之新鮮隔夜大腸菌 AID#172 菌落懸浮及稀釋於無菌鹽水中至約  $2 \times 10^6$  CFU/ml。

在開始處理前一小時（時刻-1 小時），以 0.5 ml 大腸桿菌懸浮液在下腹部側向象限對小鼠進行腹膜內接種。

在處理後約 2.5 小時，當臨床感染症狀顯著時，以 45 l 神經芬（每毫升 20 mg 布洛芬，對應於 30 mg/kg）經口處理小鼠作為疼痛減輕。

### 小鼠評分

在各次取樣時對小鼠進行感染症狀臨床評分。

評分 0：健康。

評分 1：較少感染及炎症臨床症狀，例如觀察到較少痛苦或活動性改變症狀。

評分 2：明顯感染症狀，如社交退縮、好奇心缺乏、身體姿勢改變、豎毛或動作型態改變。

評分 3：嚴重感染症狀，如動作僵硬、好奇心缺乏、強制換氣、身體姿勢改變、豎毛、疼痛或動作型態改變。

評分 4：嚴重疼痛且將小鼠即刻處死以將動物痛苦減至最小。

評分 5：小鼠死亡。

### 處理小鼠

在時刻 0 小時以 NZ17074、美羅培南或媒劑之單次劑量在側向尾靜脈中靜脈內處理小鼠約 30 秒（參看表 1）。給藥基於 30 g 之平均體重。體重 28-32 g 之小鼠接收 0.30 ml

溶液。體重 27-28 g 之小鼠接收 0.25 ml 溶液且體重 32.1-36 g 之小鼠接收 0.35 ml 溶液。小鼠 17 儘管其體重為 29.5 g 但偶然接收 0.35 ml。此似乎並不影響結果，因為此小鼠之 CFU 量極類似於組中之其他兩隻小鼠。

表 4. 鼠類腹膜炎模型中之處理及取樣時程。

| 接種<br>T=-1 小時                                    | 處理<br>T=0 小時   | 取樣<br>T=0 小時 | 取樣<br>T=2 小時 | 取樣<br>T=5 小時 |
|--------------------------------------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| 0.5 ml 大腸桿菌<br>AID#172<br>10 <sup>6</sup> CFU/ml | NZ17074        |              |              | 4,5,6        |
|                                                  | 美羅培南           |              |              | 7,8,9        |
|                                                  | 媒劑<br>(林格氏乙酸鹽) |              |              | 10,11,12     |
|                                                  | NZ17074        |              | 16,17,18     |              |
|                                                  | 美羅培南           |              | 19,20,21     |              |
|                                                  | 媒劑<br>(林格氏乙酸鹽) |              | 22,23,24     |              |
|                                                  | 無              |              | 25,26,27     |              |
|                                                  | 無              | 28,29,30     |              |              |

T 指示與處理有關之時刻。取樣欄中之編號為小鼠標識編號。

### 取樣

根據表 1 自處理後 0、2 及 5 小時所取之血液及腹膜液測定菌落計數。

以 O<sub>2</sub>+CO<sub>2</sub> 使小鼠麻醉且藉由腋窩靜脈造口術收集血液。藉由頸椎脫位術處死小鼠且腹膜內注射總共 2 ml 無菌鹽水，且溫和按摩腹部，隨後將其剖開且以吸管對流體進行取樣。將各樣品在鹽水中稀釋 10 倍且將 20-μl 點塗覆於血液瓊脂培養皿上。在 35°C 下在周圍空氣中培育所有瓊脂培養皿 18-22 小時。

## 結果

小鼠之菌落計數及臨床評分展示於表 2 中。CFU 數值進行  $\log_{10}$  轉換，隨後進行計算以獲得常態分佈。

接種物之 CFU/ml 測定為  $6.30 \log_{10}$ 。在開始處理時，腹膜液之平均  $\log_{10}$  CFU/ml 為 3.57 且血液之平均  $\log_{10}$  CFU/ml 為 3.54，且在媒劑處理動物中在 2 小時後腹膜液及血液之 CFU 量分別增至 5.43 及 4.58，且在媒劑處理小鼠中在 5 小時後腹膜液及血液之 CFU 量分別增至 5.72 及 4.74，如所預期。

在以 NZ17074 處理後 2 小時，與媒劑處理相比，在血液與腹膜液中均觀察到顯著較低之 CFU 量 ( $p < 0.001$ )。

在以 NZ17074 處理後 5 小時，在血液與腹膜液中均觀察到 CFU 量進一步降低 ( $p < 0.001$ ，與媒劑對照組相比)。CFU 量與媒劑處理後相比低  $3 \log_{10}$  CFU/ml 以上。

美羅培南處理亦與媒劑處理相比，在腹膜液中在處理後 2 小時與 5 小時，但在血液中僅在處理後 5 小時，CFU 量顯著 ( $p < 0.01$ ) 降低。在處理後 2 小時，血液缺乏顯著性可能反映媒劑組之較大可變性，而非美羅培南之不良效果。

與媒劑處理相比，NZ17074 或美羅培南處理後之 CFU 量的差異為：

|                    |                         |                    |
|--------------------|-------------------------|--------------------|
| NZ17074, 7.5 mg/kg | 2 小時：腹膜-1.63 log cfu/ml | 血液-2.50 log cfu/ml |
|                    | 5 小時：腹膜-3.76 log cfu/ml | 血液-3.74 log cfu/ml |
| 美羅培南, 40 mg/kg     | 2 小時：腹膜-1.51 log cfu/ml | 血液-0.82 log cfu/ml |
|                    | 5 小時：腹膜-1.51 log cfu/ml | 血液-1.64 log cfu/ml |

所有小鼠均僅具有輕度感染症狀或無感染症狀(表 2)。

討論及總結

此研究之目的在於研究在 NMRI 小鼠之中性白細胞減少性腹膜炎模型中，NZ17074 在靜脈內 (i.v) 投予 7.5 mg/kg 單次劑量後之功效。對於 NZ17074，在處理後 5 小時之血液及腹膜液中，觀察到與媒劑處理相比顯著 ( $p<0.001$ ) 降低 3  $\log_{10}$  CFU/ml 以上。亦在以 NZ17074 處理後 2 小時，觀察到在血液與腹膜液中均顯著降低 ( $p<0.001$ )。在血液與腹膜液中在處理後 5 小時，但僅在腹膜液中在處理後 2 小時，與媒劑組相比，美羅培南均顯示顯著降低 ( $p<0.01$ )。

表 5. 以單次劑量 NZ17074、媒劑或美羅培南處理之小鼠中的大腸桿菌 AID#172 之菌落計數

| 處理                   | 標識<br>編號 | 取樣時刻 | 評分          |             |             | log <sub>10</sub> CFU |             |      |             |
|----------------------|----------|------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|------|-------------|
|                      |          |      | T = 0<br>小時 | T = 2<br>小時 | T = 5<br>小時 | PF                    | PF 平均<br>值  | 血液   | 血液 平均<br>值  |
| NZ17074<br>7.5 mg/kg | 4        | T=5  | 0           |             | 0           | 2.18                  | 1.96<br>*** | 1.00 | 1.00<br>*** |
|                      | 5        | T=5  | 0           |             | 1           | 2.30                  |             | 1.00 |             |
|                      | 6        | T=5  | 0           |             | 1           | 1.40                  |             | 1.00 |             |
| 美羅培南<br>40 mg/kg     | 7        | T=5  | 0           |             | 0           | 4.38                  | 4.21<br>**  | 3.20 | 3.10<br>**  |
|                      | 8        | T=5  | 0           |             | 0           | 4.00                  |             | 2.85 |             |
|                      | 9        | T=5  | 0           |             | 0           | 4.26                  |             | 3.26 |             |
| 媒劑                   | 10       | T=5  | 0           |             | 0           | 5.39                  | 5.72        | 4.63 | 4.74        |
|                      | 11       | T=5  | 0           |             | 0           | 5.99                  |             | 5.24 |             |
|                      | 12       | T=5  | 0           |             | 0           | 5.78                  |             | 4.36 |             |
| NZ17074<br>7.5 mg/kg | 16       | T=2  | 0           | 1           |             | 4.24                  | 3.79<br>**  | 2.04 | 2.08<br>**  |
|                      | 17       | T=2  | 0           | 1           |             | 3.60                  |             | 2.20 |             |
|                      | 18       | T=2  | 0           | 1           |             | 3.54                  |             | 2.00 |             |
| 美羅培南<br>40 mg/kg     | 19       | T=2  | 0           | 1           |             | 4.12                  | 3.92<br>**  | 3.60 | 3.76        |
|                      | 20       | T=2  | 0           | 1           |             | 3.40                  |             | 3.57 |             |
|                      | 21       | T=2  | 0           | 1           |             | 4.24                  |             | 4.11 |             |
| 媒劑                   | 22       | T=2  | 0           | 0           |             | 4.89                  | 5.43        | 3.21 | 4.58        |
|                      | 23       | T=2  | 0           | 1           |             | 5.65                  |             | 5.39 |             |
|                      | 24       | T=2  | 0           | 0           |             | 5.74                  |             | 5.15 |             |
| 無                    | 25       | T=2  | 0           | 0           |             | 4.45                  | 5.08        | 4.39 | 4.33        |
|                      | 26       | T=2  | 0           | 0           |             | 5.42                  |             | 4.57 |             |



|   |    |     |   |   |  |      |      |      |      |
|---|----|-----|---|---|--|------|------|------|------|
|   | 27 | T=2 | 0 | 0 |  | 5.38 |      | 4.02 |      |
| 無 | 28 | T=0 | 0 |   |  | 1.88 |      | 1.00 |      |
|   | 29 | T=0 | 0 |   |  | 3.71 | 3.57 | 4.27 | 3.54 |
|   | 30 | T=0 | 0 |   |  | 5.13 |      | 5.35 |      |

PF：腹膜液。所用接種物： $1.97 \times 10^6$  CFU/ml。

#小鼠接收 0.35 ml 而非 0.30 ml 測試化合物

與媒劑組相比，\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 、\*\*\* $p < 0.001$ 。

#### 實施例 4

中性白細胞減少性大腿感染模型：NZ17074 針對大腸桿菌 AID#172 之功效及 ED50 評估

#### 引言

此研究之目的在於研究在靜脈內 (i.v) 投予 0.16-12 mg/kg 範圍內之 NZ17074 單次劑量後之劑量反應關係。在中性白細胞減少性大腿模型中測試針對大腸桿菌 AID#172 之作用。包括以 40 mg/kg 美羅培南處理作為陽性對照組。在處理後 5 小時測定大腿中之菌落計數。

大腿感染模型為研究抗微生物作用及組織滲透之公認模型，如以下所述：S. Gudmundsson 及 H. Erlensdóttir: Handbook of Animal Models of Infection (1999), O. Zak 及 M. A. Sande 編, Academic Press, San Diego, US 及若干出版物。由以下回顧：D. Andes 及 C. Craig: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 19(4): 261-268。

#### 材料及方法



- 40 隻遠親雜交之 25-30 公克 NMRI 雌性小鼠 (Harlan Scandinavia)

- 來自 Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark 之大腸桿菌 AID#172。來自 2003 的人類創傷之臨床分離株。多重抗性 (安比西林、頭孢他啶、胺曲南、建他黴素、環丙沙星)

- 林格氏乙酸鹽 (pH 6) 中之 NZ17074: 1.2 mg/ml, 6.0 ml。使用前溶液在 4°C 下儲存。在研究之存活期完成後進行所用劑量調配物之分析且得到以下結果:

| 預定濃度        | 實測濃度        |
|-------------|-------------|
| 1.2 mg/ml   | 1.11 mg/ml  |
| 0.6 mg/ml   | 0.51 mg/ml  |
| 0.3 mg/ml   | 0.24 mg/ml  |
| 0.15 mg/ml  | 0.14 mg/ml  |
| 0.075 mg/ml | 0.043 mg/ml |
| 0.03 mg/ml  | 0.010 mg/ml |
| 0.016 mg/ml | 0.002 mg/ml |

- 媒劑 (林格氏乙酸鹽, pH 6)。使用前溶液在 4°C 下儲存。

- Meronem® (AstraZeneca, 500 mg 輸注物質, 美羅培南)。批號 09466C

失效日期: 08-2013

- 無菌水

- 0.9% 無菌鹽水

- Sendoxan<sup>®</sup>(環磷醯胺, Baxter, 1 g), 批號 0A671C, 失效日期: 01-2013

- 5%馬血液瓊脂培養皿
- 乳糖溴瑞香草酚藍瓊脂培養皿

#### 實驗室動物設施及小鼠圈養

每日登記動物設施中之溫度及濕度。溫度為  $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  且可藉由加熱及冷卻來調節。濕度為  $55 \pm 10\%$ 。每小時換氣約 10-20 次, 且上午 6 點-下午 6 點/下午 6 點-上午 6 點之 12 小時間隔中為亮/暗期。

小鼠可隨意取食家用品質飲用水及食物 (2016, Harlan)。將小鼠圈養於 3 型馬可隆籠中, 每籠 4 隻小鼠。墊底為來自 Tapvei 之楊木。自 Sizzle-nest 進一步向動物提供紙繩作為築巢材料。標記小鼠之尾部作為籠內個體之標識。在給藥前一日將小鼠稱重。

#### 製備 NZ17074 溶液

將 1.2 mg/ml 溶液如下進一步稀釋於 PBS 媒劑中:

|                         |        |            |                   |
|-------------------------|--------|------------|-------------------|
| 0.6 mg/ml~7.5 mg/kg:    | 1.5 ml | 1.2 mg/ml  | NZ17074+1.5 ml 媒劑 |
| 0.3 mg/ml~5.0 mg/kg:    | 1.5 ml | 0.6 mg/ml  | NZ17074+1.5 ml 媒劑 |
| 0.15 mg/ml~2.5 mg/kg:   | 1.5 ml | 0.3 mg/ml  | NZ17074+1.5 ml 媒劑 |
| 0.075 mg/ml~1.25 mg/kg: | 1.5 ml | 0.15 mg/ml | NZ17074+1.5 ml 媒劑 |

0.03 mg/ml~0.63 mg/kg : 1.5 ml 0.075 mg/ml  
NZ17074+2.25 ml 媒劑

0.016 mg/ml~0.16 mg/kg : 1.5 ml 0.03 mg/ml  
NZ17074+1.5 ml 媒劑

#### 製備美羅培南溶液

包括以 40 mg/kg 美羅培南處理作為陽性對照組。

將總共 500 mg 美羅培南（一安瓿）溶解於 10 ml 水中  
~50 mg/ml。將此儲備溶液進一步稀釋至 4 mg/ml（0.4 ml 50  
mg/ml+4.6 ml 鹽水）。

#### 製備環磷醯胺

在使用之每日將總共 1 g 環磷醯胺（一安瓿，  
Sendoxan<sup>®</sup>，1 g）溶解於 50 ml 水中~20 mg/ml。將此儲備  
溶液進一步稀釋至 11 mg/ml（16.5 ml 20 mg/ml+13.5 ml 鹽  
水）以供在第-4 日使用或稀釋至 5 mg/kg（8.25 ml 20  
mg/ml+21.75 ml 鹽水）以供在第-1 日使用。

#### 以環磷醯胺處理小鼠

藉由在接種前 4 日（200 mg/kg）及 1 日（100 mg/kg）  
腹膜內注射 0.5 ml 環磷醯胺溶液使小鼠變成中性白細胞減  
少。

#### 小鼠接種

將來自 5%馬血液瓊脂培養皿之新鮮隔夜大腸桿菌  
AID#172 菌落懸浮及稀釋於無菌鹽水中至約  $2 \times 10^7$   
CFU/ml。在開始處理前一小時（時間-1 小時），以 0.05 ml  
大腸桿菌懸浮液在左後腿對小鼠進行肌肉內接種。在接種

前約  $1/2$  小時，以 45  $\mu$ l 神經芬（20 mg 布洛芬/ml，對應於 30 mg/kg）經口處理小鼠作為疼痛減輕。

#### 處理小鼠

在時刻 0 小時以 10 ml/kg 之 NZ17074、美羅培南或媒劑之單次劑量在側向尾靜脈中靜脈內處理小鼠約 30 秒（參看表 1）。給藥基於 30 g 之平均體重。體重 28-32 g 之小鼠接收 0.30 ml 溶液。體重 27-28 g 之小鼠接收 0.25 ml 溶液且體重 32.1-36 g 之小鼠接收 0.35 ml 溶液。

表 6. 鼠類大腿模型中之處理及取樣時程

| 在 -1 小時肌內接種                                    | 在 0 小時靜脈內處理        | 取樣及小鼠編號     |             |
|------------------------------------------------|--------------------|-------------|-------------|
|                                                |                    | 0 小時        | 5 小時        |
| 0.05 ml 大腸桿菌 AID#172<br>$2 \times 10^7$ CFU/ml | 媒劑，林格氏乙酸鹽          |             | 1-2-3-4     |
|                                                | 0.16 mg/kg NZ17074 |             | 5-6-7-8     |
|                                                | 0.30 mg/kg NZ17074 |             | 9-10-11-12  |
|                                                | 0.75 mg/kg NZ17074 |             | 13-14-15-16 |
|                                                | 1.5 mg/kg NZ17074  |             | 17-18-19-20 |
|                                                | 3.0 mg/kg NZ17074  |             | 21-22-23-24 |
|                                                | 6.0 mg/kg NZ17074  |             | 25-26-27-28 |
|                                                | 12 mg/kg NZ17074   |             | 29-30-31-32 |
|                                                | 40 mg/kg 美羅培南      |             | 33-34-35-36 |
|                                                | 無處理                | 37-38-39-40 |             |

T 指示與處理有關之時刻。取樣欄中之編號為小鼠標識編號。

#### 小鼠之臨床評分

在研究期間觀察小鼠且依據其行為及臨床症狀而評分為 0-5。

評分 0：健康。

評分 1：較少感染及炎症臨床症狀，例如觀察到較少痛

苦或活動性改變症狀。

評分 2：明顯感染症狀，如社交退縮、好奇心缺乏、身體姿勢改變、豎毛或動作型態改變。

評分 3：嚴重感染症狀，如動作僵硬、好奇心缺乏、身體姿勢改變、豎毛、疼痛或動作型態改變。

評分 4：嚴重疼痛且將小鼠即刻處死以將動物痛苦減至最小。

評分 5：小鼠死亡。

#### 取樣

在 0 小時及 5 小時測定大腿之菌落計數。以  $\text{CO}_2 + \text{O}_2$  使小鼠麻醉且處死。之後即刻移除皮膚且收集左後腿且在  $-70^\circ\text{C}$  下冷凍。在解凍後，使用 Dispomix<sup>®</sup> Drive 使大腿均質化。接著將各樣品在鹽水中稀釋 10 倍且將  $20\text{-}\mu\text{l}$  點塗覆於藍色瓊脂培養皿上。在  $35^\circ\text{C}$  下在周圍空氣中培育所有瓊脂培養皿 18-22 小時。

#### 結果

在處理開始時及處理後 5 小時進行菌落計數。CFU 計數展示於表 3 中。在進行計算之前將 CFU 數值進行  $\log_{10}$  轉換。

接種物之 CFU/ml 測定為  $7.35 \log_{10}$ ，對應於每隻小鼠  $6.05 \log_{10}$  CFU。所觀察到之高可變性可由一些小鼠之次最佳接種且產生過低 CFU 值所引起。因此將各組中之最低值自圖及計算中排除（參看表 3）。在媒劑組中，在開始處理時，平均  $\log_{10}$  CFU/ml 為 4.93，且在處理後 5 小時增至 6.49

log<sub>10</sub> CFU/ml。在以 0.16-3.0 mg/kg NZ17074 處理後觀察到稍低之 CFU 量。與媒劑處理相比，在以 6 mg/kg (p<0.05) 及 12 mg/kg (p<0.01) NZ17074 處理後觀察到顯著較低之 CFU 量 (表 3)。與媒劑處理小鼠相比，40 mg/kg 美羅培南處理產生輕微而不顯著之降低。

在 GraphPad Prism 中使用 S 形劑量-反應 (可變斜率) 計算劑量-反應曲線 (未展示)。據此，ED50 值測定為 5.9 mg/kg。然而，未獲得底部平線區且此值因此可能低估。

NZ17074 之最大作用 E<sub>max</sub> 定義為無反應與最大反應之間的 log CFU 差。無反應之特徵在於菌落計數之量與對於媒劑處理小鼠所測定之量相同。在 GraphPad Prism 中使用 S 形劑量-反應，E<sub>max</sub> 計算為「頂部平線區」與「底部平線區」之間的差，其計算為 2.4 Δlog<sub>10</sub> CFU/ml。另外，使用 GraphPad Prism 估算 1 log 殺死 (定義為獲得與開始處理時相比，細菌負荷減小 1 log 所需之劑量)，得到 6.1 mg/kg。未獲得 2 及 3 log 殺死。

在任何時點，在任何小鼠中均未觀察到臨床感染症狀。

表 7. 在 Graph Pad Prism 中計算之 NZ17074 針對大腸桿菌 AID#172 之功效值

|                  |                                |
|------------------|--------------------------------|
| 頂部               | 1.1 Δlog <sub>10</sub> CFU/ml  |
| 底部               | -1.3 Δlog <sub>10</sub> CFU/ml |
| E <sub>max</sub> | 2.4 Δlog <sub>10</sub> CFU/ml  |
| ED50             | 5.9 mg/kg                      |
| R <sup>2</sup>   | 0.46                           |
| 1 log 殺死         | 6.1 mg/kg                      |



表 8. 來自以單次劑量 NZ17074、美羅培南或媒劑處理之中性白細胞減少小鼠的大腿中之大腸桿菌 AID#172 之菌落計數。

| 處理<br>T = 0 小時        | 小 鼠<br>編號 | 取 樣 時<br>刻 | log <sub>10</sub><br>CFU<br>大腿 | 平 均<br>值 | 處理<br>T = 0 小時       | 小 鼠<br>編號 | 取 樣 時<br>刻 | log <sub>10</sub><br>CFU<br>大腿 | 平 均<br>值   |
|-----------------------|-----------|------------|--------------------------------|----------|----------------------|-----------|------------|--------------------------------|------------|
| 媒劑                    | 1         | T = 5      | 5.16□                          | 6.49     | NZ17074<br>3.0 mg/kg | 21        | T = 5      | 5.30                           | 6.07       |
|                       | 2         | T = 5      | 6.47                           |          |                      | 22        | T = 5      | 6.03                           |            |
|                       | 3         | T = 5      | 6.13                           |          |                      | 23        | T = 5      | 4.85□                          |            |
|                       | 4         | T = 5      | 6.86                           |          |                      | 24        | T = 5      | 6.89                           |            |
| NZ17074<br>0.16 mg/kg | 5         | T = 5      | 3.18□                          | 5.16     | NZ17074<br>6.0 mg/kg | 25        | T = 5      | 2.75                           | 4.10<br>*  |
|                       | 6         | T = 5      | 6.03                           |          |                      | 26        | T = 5      | 4.54                           |            |
|                       | 7         | T = 5      | 3.30                           |          |                      | 27        | T = 5      | 1.48□                          |            |
|                       | 8         | T = 5      | 6.15                           |          |                      | 28        | T = 5      | 5.01                           |            |
| NZ17074<br>0.30 mg/kg | 9         | T = 5      | 2.00□                          | 5.09     | NZ17074<br>12 mg/kg  | 29        | T = 5      | 2.48□                          | 3.32<br>** |
|                       | 10        | T = 5      | 5.40                           |          |                      | 30        | T = 5      | 3.27                           |            |
|                       | 11        | T = 5      | 3.10                           |          |                      | 31        | T = 5      | 3.19                           |            |
|                       | 12        | T = 5      | 6.78                           |          |                      | 32        | T = 5      | 3.51                           |            |
| NZ17074<br>0.75 mg/kg | 13        | T = 5      | 2.9□                           | 6.33     | 美羅培南<br>40 mg/kg     | 33        | T = 5      | 3.08□                          | 4.25       |
|                       | 14        | T = 5      | 5.72                           |          |                      | 34        | T = 5      | 3.81                           |            |
|                       | 15        | T = 5      | 7.27                           |          |                      | 35        | T = 5      | 4.99                           |            |
|                       | 16        | T = 5      | 6.00                           |          |                      | 36        | T = 5      | 3.94                           |            |
| NZ17074<br>1.5 mg/kg  | 17        | T = 5      | 2.56□                          | 5.62     | 無                    | 37        | T = 0      | 4.98                           | 4.93       |
|                       | 18        | T = 5      | 6.23                           |          |                      | 38        | T = 0      | 3.81□                          |            |
|                       | 19        | T = 5      | 4.93                           |          |                      | 39        | T = 0      | 4.79                           |            |
|                       | 20        | T = 5      | 5.70                           |          |                      | 40        | T = 0      | 5.01                           |            |

□將此值自計算中排除，因為認為其為離群值。

星號指示顯著不同於媒劑組（Annova；多重比較）。

\*對應於 p<0.05；\*\*對應於 p<0.01。

偵測極限：1.4 log<sub>10</sub> CFU/ml。

本文中描述及主張之發明的範疇不限於本文揭示之特定態樣，因為此等態樣意欲作為本發明之若干態樣的說明。意欲任何等效態樣均處於本發明之範疇內。實際上，自前述說明，除本文所示及所述外的本發明之各種修改亦將變得對熟習此項技術者而言顯而易知。意欲此等修改亦



處於隨附申請專利範圍之範疇內。在抵觸之情況下，將以包括定義在內之本揭示為準。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無



序列表

<110> 諾佛酵素公司 (Novozymes A/S)  
<120> 抗微生物胜肽變異體及編碼其之多核苷酸  
<130> 11526-WO-PCT  
<160> 548  
<170> PatentIn 3.5版  
<210> 1  
<211> 63  
<212> DNA  
<213> 馬里納海蚯蚓  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(63)  
  
<220>  
<221> mat\_胜肽  
<222> (1)..(63)  
  
<400> 1  
ggt ttc tgc tgg tac gtc tgc gtc tac agg aac gga gtc cgc gtc tgc 48  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
tac cga cgg tgc aac 63  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 2  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 馬里納海蚯蚓  
  
<400> 2  
  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 3  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 3  
  
Gly Ala Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 4  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 4  
Gly Phe Cys Ala Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 5  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 5

Gly Phe Cys Glu Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 6  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 6

Gly Phe Cys Gly Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 7  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 7

Gly Phe Cys Ser Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 8  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 8

Gly Phe Cys Thr Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys



1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 9  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 9

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 10  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 10

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 11  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 11

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 12  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 12

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

Tyr Arg Arg Cys Asn

20

<210> 13  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 13

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 14  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 14

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 15  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 15

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 16  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 16

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 17



<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 17  
Gly Phe Cys Trp Tyr Asn Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 18  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 18

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 19  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 19

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 20  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 20

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 21  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 21  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 22  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 22  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Gly Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 23  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 23  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys His Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 24  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 24  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ser Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 25  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 25



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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 26  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 26

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 27  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 27

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 28  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 28

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 29  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 29

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 30  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 30

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 31  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 31

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 32  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 32

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 33  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 33

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20





<210> 34  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 34  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Gln Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 35  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 35  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Arg Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 36  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 36  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ser Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 37  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 37  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 38  
<211> 21  
<212> PRT

<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 38  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gly Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 39  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 39  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg His Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 40  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 40  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 41  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 41  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Asn Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 42  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽



<400> 42  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gln Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 43  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 43  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Arg Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 44  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 44  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 45  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 45  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Thr Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 46  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 46  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys

1

5

10

15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 47

<211> 21

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 47

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

Lys Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 48

<211> 21

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 48

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

Asn Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 49

<211> 21

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 49

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

Arg Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 50

<211> 21

<212> PRT

<213> 人造

<220>

<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 50

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

Tyr Arg Arg Cys His



20

<210> 51  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 51

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

Tyr Arg Arg Cys Lys  
20

<210> 52  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 52

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

Tyr Arg Arg Cys Arg  
20

<210> 53  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 53

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

Tyr Arg Arg Cys Ser  
20

<210> 54  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 54

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

Tyr Arg Arg Cys Thr  
20

<210> 55

<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 55  
Arg Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Arg  
20

<210> 56  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 56  
Gly Phe Cys Phe Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Arg Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 57  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 57  
Gly Phe Cys Ala His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 58  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 58  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 59  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造



<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 59  
Gly Phe Cys Phe Tyr Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 60  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 60  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 61  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 61  
Gly Phe Cys Gly Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 62  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 62  
Gly Phe Cys Ser Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 63  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 63

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 64  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 64

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 65  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 65

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 66  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 66

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 67  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 67

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





Arg Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 68  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 68

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 69  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 69

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 70  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 70

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 71  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 71

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 72  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 72  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 73  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 73  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Gly Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 74  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 74  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys His Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 75  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 75  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Ser Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 76  
<211> 21  
<212> PRT



<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 76

Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 77  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 77

Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Asn Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 78  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 78

Gly Phe Cys Trp Ser Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 79  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 79

Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 80  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 80  
Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 81  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 81

Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 82  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 82

Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 83  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 83

Gly Phe Cys Trp Tyr Met Cys Gly Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 84  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 84

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys



1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 85  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 85

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 86  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 86

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 87  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 87

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 88  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 88

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

Tyr Arg Arg Cys Asn

20

<210> 89  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 89  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Lys Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 90  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 90  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Pro Asn Gly Gly Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 91  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 91  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Arg Gly Val Arg Gln Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 92  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 92  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Cys Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 93



<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 93  
  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Gly Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 94  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 94  
  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Leu Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 95  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 95  
  
Ala Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 96  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 96  
  
Asp Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 97  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 97  
Phe Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 98  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 98  
His Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 99  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 99  
Ile Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 100  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 100  
Lys Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 101  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 101





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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 102  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 102

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 103  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 103

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 104  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 104

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 105  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 105

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 106  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 106

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 107  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 107

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 108  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 108

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 109  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 109

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

His Arg Arg Cys Asn  
20



<210> 110  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 110  
Gly His Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 111  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 111  
Gly Ile Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 112  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 112  
Gly Leu Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 113  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 113  
Gly Met Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 114  
<211> 21  
<212> PRT

<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 114  
Gly Pro Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 115  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 115  
Gly Val Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 116  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 116  
Gly Trp Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 117  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 117  
Gly Tyr Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 118  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽



<400> 118  
Gly Phe Leu Gln Tyr Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 119  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 119  
Gly Phe Cys Ala Tyr Ala Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 120  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 120  
Gly Phe Cys Ala Lys Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 121  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 121  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 122  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 122  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys

|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
|---|---|----|----|

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 123  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 123

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Thr Cys |  |
| 1 5 10 15                                                       |  |

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 124  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 124

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Ser Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys |  |
| 1 5 10 15                                                       |  |

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 125  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 125

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Val Cys |  |
| 1 5 10 15                                                       |  |

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 126  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 126

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| Gly Phe Cys Ala Trp Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gln Cys |  |
| 1 5 10 15                                                       |  |

Tyr Arg Arg Cys Asn



20

<210> 127  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 127

Gly Phe Cys Ala Tyr Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 128  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 128

Gly Phe Cys Phe Tyr Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 129  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 129

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 130  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 130

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 131

<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 131  
Gly Phe Cys Phe Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 132  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 132  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 133  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 133  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gln Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 134  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 134  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 135  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造





<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 135  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 136  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 136  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Gln Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 137  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 137  
Gly Phe Cys Phe Tyr Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 138  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 138  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Ala  
20  
  
<210> 139  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 139

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

Tyr Arg Arg Cys Lys  
20

<210> 140  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 140

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

Tyr Arg Arg Cys Leu  
20

<210> 141  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 141

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

Tyr Arg Arg Cys Met  
20

<210> 142  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 142

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

Tyr Arg Arg Cys Pro  
20

<210> 143  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 143

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



Tyr Arg Arg Cys Arg  
20

<210> 144  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 144

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

Tyr Arg Arg Cys Ser  
20

<210> 145  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 145

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

Tyr Arg Arg Cys Tyr  
20

<210> 146  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 146

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 147  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 147

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 148  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 148  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gly Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 149  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 149  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg His Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 150  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 150  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ile Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 151  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 151  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Leu Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 152  
<211> 21  
<212> PRT



<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 152  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Met Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 153  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 153  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Asn Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 154  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 154  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gln Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 155  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 155  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Arg Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 156  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 156  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 157  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 157

Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Thr Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 158  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 158

Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Trp Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 159  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 159

Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Tyr Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 160  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 160

Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys



1 5 10 15

Phe Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 161  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 161

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

Gly Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 162  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 162

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

Ile Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 163  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 163

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

Leu Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 164  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 164

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

Met Arg Arg Cys Asn

20

<210> 165  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 165

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

Thr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 166  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 166

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

Val Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 167  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 167

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

Trp Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 168  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 168

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 169





<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 169  
  
Gly Phe Cys Gly Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Leu Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 170  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 170  
  
Gly Phe Cys Gly Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Arg Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 171  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 171  
  
Gly Phe Cys Gly Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Thr Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 172  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 172  
  
Gly Phe Cys Gly Arg Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 173  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 173

Gly Phe Cys Gly Ser Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 174  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 174

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 175  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 175

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 176  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 176

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 177  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 177



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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 178  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 178

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 179  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 179

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 180  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 180

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 181  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 181

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 182  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 182

Gly Phe Cys Met Glu Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

Thr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 183  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 183

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 184  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 184

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 185  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 185

Gly Phe Cys Met Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Thr Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20



<210> 186  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 186  
Gly Phe Cys Met Ser Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gln Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 187  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 187  
Gly Phe Cys Met Ser Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Arg Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 188  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 188  
Gly Phe Cys Asn Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ile Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 189  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 189  
Gly Phe Cys Ser Lys Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Arg Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 190  
<211> 21  
<212> PRT



<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 190  
Gly Phe Cys Ser Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ile Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 191  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 191  
Gly Phe Cys Thr Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 192  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 192  
Gly Phe Cys Thr Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Arg Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 193  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 193  
Gly Phe Cys Thr Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Thr Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 194  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽



<400> 194

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 195  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 195

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 196  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 196

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 197  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 197

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 198  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 198

Gly Phe Cys Val Lys Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gln Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 199  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 199

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 200  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 200

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 201  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 201

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 202  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 202

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

Tyr Arg Arg Cys Asn





20

<210> 203  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 203

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 204  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 204

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 205  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 205

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 206  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 206

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 207

<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 207  
  
Gly Phe Cys Tyr Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Arg Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 208  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 208  
  
Gly Phe Cys Tyr Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 209  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 209  
  
Gly Phe Cys Tyr Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Thr Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 210  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 210  
  
Gly Phe Cys Tyr Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 211  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造



<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 211  
Gly Phe Cys Tyr Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 212  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 212  
Gly Phe Cys Tyr Trp Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 213  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 213  
Gly Phe Cys Trp His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 214  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 214  
Gly Phe Cys Trp His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ser Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 215  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 215

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 216  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 216

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 217  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 217

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 218  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 218

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 219  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 219

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



Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 220  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 220

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 221  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 221

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 222  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 222

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 223  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 223

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 224  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 224  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Glu Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 225  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 225  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Phe Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 226  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 226  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn His Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 227  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 227  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Lys Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 228  
<211> 21  
<212> PRT



<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 228  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Arg Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 229  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 229  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Tyr Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 230  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 230  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Ala Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 231  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 231  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Gly Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 232  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 232  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg His Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 233  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 233

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Gln Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 234  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 234

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Arg Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 235  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 235

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 236  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 236

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Phe Arg Val Cys





1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 237  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 237

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 238  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 238

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 239  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 239

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 240  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 240

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

His Arg Arg Cys Asn

20

<210> 241  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 241

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 242  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 242

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 243  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 243

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 244  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 244

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 245



<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 245  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Phe Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 246  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 246  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Gly Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 247  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 247  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg His Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 248  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 248  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ile Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 249  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 249

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 250  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 250

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 251  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 251

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 252  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 252

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 253  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 253



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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 254  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 254

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 255  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 255

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 256  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 256

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 257  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 257

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 258  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 258

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 259  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 259

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 260  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 260

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 261  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 261

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

His Arg Arg Cys Asn  
20



<210> 262  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 262  
Gly Phe Cys Trp Asn Ile Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 263  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 263  
Gly Phe Cys Trp Asn Leu Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 264  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 264  
Gly Phe Cys Trp Asn Met Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 265  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 265  
Gly Phe Cys Trp Asn Gln Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 266  
<211> 21  
<212> PRT

<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 266  
Gly Phe Cys Trp Asn Thr Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 267  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 267  
Gly Phe Cys Trp Asn Trp Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 268  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 268  
Gly Phe Cys Trp Asn Tyr Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 269  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 269  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 270  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽





<400> 270  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 271  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 271  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 272  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 272  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Phe Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 273  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 273  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Gly Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 274  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 274  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Ile Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys

15

10

5

1

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 275  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 275  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Leu Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 276  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 276  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Trp Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 277  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 277  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Tyr Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 278  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 278  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Ala



20

<210> 279  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 279

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

His Arg Arg Cys Cys  
20

<210> 280  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 280

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

His Arg Arg Cys Phe  
20

<210> 281  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 281

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

His Arg Arg Cys Gly  
20

<210> 282  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 282

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

His Arg Arg Cys His  
20

<210> 283

<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 283  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Ile  
20

<210> 284  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 284  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Lys  
20

<210> 285  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 285  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Leu  
20

<210> 286  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 286  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Met  
20

<210> 287  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造



<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 287  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Pro  
20

<210> 288  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 288  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Gln  
20

<210> 289  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 289  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Arg  
20

<210> 290  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 290  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Ser  
20

<210> 291  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 291

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

His Arg Arg Cys Trp  
20

<210> 292  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 292

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

His Arg Arg Cys Tyr  
20

<210> 293  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 293

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

His Arg Asp Cys Asn  
20

<210> 294  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 294

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

His Arg His Cys Asn  
20

<210> 295  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 295

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



His Arg Lys Cys Asn  
20

<210> 296  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 296

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

His Arg Met Cys Asn  
20

<210> 297  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 297

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

His Arg Thr Cys Asn  
20

<210> 298  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 298

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

His Arg Tyr Cys Asn  
20

<210> 299  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 299

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 300  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 300  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Asp Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 301  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 301  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Phe Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 302  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 302  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Gly Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 303  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 303  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val His Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 304  
<211> 21  
<212> PRT





<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 304  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Ile Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 305  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 305  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 306  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 306  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Met Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 307  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 307  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Gln Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 308  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 308  
Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 309  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 309

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Ser Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 310  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 310

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Thr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 311  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 311

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Val Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 312  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 312

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Trp Arg Asn Gly Val Arg Val Cys



1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 313  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 313

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 314  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 314

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 315  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 315

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 316  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 316

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

His Arg Arg Cys Asn

20

<210> 317  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 317

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 318  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 318

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 319  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 319

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 320  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 320

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 321



<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 321  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 322  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 322  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 323  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 323  
Gly Phe Cys Trp Arg Cys Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 324  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 324  
Gly Phe Cys Trp Arg Ser Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 325  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造



<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 325  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 326  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 326  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Gly Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 327  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 327  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys His Tyr Arg Asn Ser Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 328  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 328  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys His Tyr Arg Asn Gly Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 329  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 329



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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 330  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 330

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 331  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 331

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 332  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 332

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 333  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 333

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 334  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 334

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 335  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 335

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 336  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 336

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 337  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 337

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20



<210> 338  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 338  
Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Ser Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 339  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 339  
Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 340  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 340  
Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Lys Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 341  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 341  
Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 342  
<211> 21  
<212> PRT

<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 342  
Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 343  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 343  
Gly Phe Cys Trp Tyr Ala Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 344  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 344  
Gly Phe Cys Trp Tyr Arg Cys His Tyr Ser Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 345  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 345  
Gly Phe Cys Trp Tyr Ser Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 346  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽



<400> 346  
Gly Phe Cys Trp Tyr Thr Cys Val Lys Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 347  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 347

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ala Tyr Lys Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 348  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 348

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 349  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 349

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 350  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 350

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ala Arg Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 351  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 351

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 352  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 352

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 353  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 353

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 354  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 354

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

Ser Arg Arg Cys Asn



20

<210> 355  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 355

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 356  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 356

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 357  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 357

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 358  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 358

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 359

<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 359  
  
Arg Phe Cys Trp Asn Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg His Cys Asn  
20

<210> 360  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 360  
  
Gly Phe Cys Ala Tyr Ala Cys Val Lys Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 361  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 361  
  
Gly Phe Cys Ala His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 362  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 362  
  
Gly Phe Cys Ala His Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 363  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造



<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 363  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Ala Lys Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
<210> 364  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 364  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
<210> 365  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 365  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
<210> 366  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 366  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
<210> 367  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 367

Gly Phe Cys Phe Tyr Ala Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 368  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 368

Gly Phe Cys Phe Tyr Val Cys Ala Ser Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 369  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 369

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 370  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 370

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 371  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 371

Gly Phe Cys Phe Asn Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15





Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 372  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 372

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 373  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 373

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 374  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 374

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 375  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 375

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 376  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 376  
Gly Phe Cys Phe Arg Ser Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 377  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 377  
Gly Phe Cys Phe Arg Ser Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 378  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 378  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 379  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 379  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 380  
<211> 21  
<212> PRT



<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 380  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Ser Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 381  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 381  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 382  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 382  
Gly Phe Cys Phe Tyr Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 383  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 383  
Gly Phe Cys Gly His Val Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Met Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys His  
20

<210> 384  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 384

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 385  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 385

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 386  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 386

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 387  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 387

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 388  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 388

Gly Phe Cys Gly Arg Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys



1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 389  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 389

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 390  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 390

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 391  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 391

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 392  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 392

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

Tyr Arg Arg Cys Asn

20

<210> 393  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 393

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 394  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 394

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 395  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 395

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 396  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 396

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 397



<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 397  
  
Gly Phe Cys Trp His Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Ala Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 398  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 398  
  
Gly Phe Cys Trp His Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 399  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 399  
  
Gly Phe Cys Trp His Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 400  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 400  
  
Gly Phe Cys Trp His Val Cys Val Ser Arg Asn Gly Leu Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 401  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 401

Gly Phe Cys Trp Lys Ala Cys Val Tyr Lys Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 402  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 402

Gly Phe Cys Trp Lys Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 403  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 403

Gly Phe Cys Trp Lys Ala Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 404  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 404

Gly Phe Cys Trp Lys Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Ala Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 405  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 405





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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 406  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 406

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 407  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 407

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 408  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 408

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 409  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 409

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 410  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 410

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 411  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 411

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 412  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 412

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 413  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 413

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

His Arg Arg Cys Asn  
20



<210> 414  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 414  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Val Tyr Lys Asn Gly Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 415  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 415  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Lys Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 416  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 416  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 417  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 417  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 418  
<211> 21  
<212> PRT

<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 418  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 419  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 419  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 420  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 420  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ala Arg Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 421  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 421  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys His Tyr Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 422  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽



<400> 422  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Arg Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 423  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 423

Gly Phe Cys Trp Arg Ser Cys Val Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 424  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 424

Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Ser Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 425  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 425

Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Ala Tyr Ser Asn Gly Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 426  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 426

Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys

第 102 頁

20

<210> 431  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 431

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 432  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 432

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 433  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 433

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 434  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 434

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 435

<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 435  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Ala Ser Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 436  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 436  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Gly Tyr Arg Asn Ser Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 437  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 437  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys His Tyr Arg Asn Ser Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 438  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 438  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys His Tyr Lys Asn Gly Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 439  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造





-

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 439

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 440  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 440

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 441  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 441

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 442  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 442

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 443  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 443



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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 444  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 444

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 445  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 445

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 446  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 446

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 447  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 447

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



Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 448  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 448

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

Ser Arg His Cys Asn  
20

<210> 449  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 449

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 450  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 450

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 451  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 451

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 452  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 452  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ala Tyr Ser Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 453  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 453  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Ala Arg Arg Asn Gly Leu Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 454  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 454  
Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Ala Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 455  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 455  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Ala Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 456  
<211> 21  
<212> PRT



<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 456  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 457  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 457  
Gly Phe Cys Ala Arg Val Cys Val Ser Arg Asn Gly Leu Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 458  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 458  
Gly Phe Cys Ala Tyr Val Cys Val Ser Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 459  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 459  
Gly Phe Cys Phe His Val Cys Ala Arg Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 460  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 460  
Gly Phe Cys Phe His Val Cys Ala Arg Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 461  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 461

Gly Phe Cys Phe His Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 462  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 462

Gly Phe Cys Phe Lys Val Cys Ser Tyr Arg Asn Gly Leu Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 463  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 463

Gly Phe Cys Phe Lys Val Cys Ser Lys Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 464  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 464

Gly Phe Cys Phe Asn Val Cys Ala Arg Arg Asn Gly Val Arg Val Cys



1 5 10 15

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 465  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 465

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 466  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 466

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 467  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 467

Gly Phe Cys Phe Arg Ala Cys Thr Ser Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 468  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 468

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

Tyr Arg Arg Cys Asn

20

<210> 469  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 469

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 470  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 470

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 471  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 471

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 472  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 472

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 473





<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 473  
  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 474  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 474  
  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 475  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 475  
  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 476  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 476  
  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 477  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 477  
  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Lys Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 478  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 478  
  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Lys Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 479  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 479  
  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Lys Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 480  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 480  
  
Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Ser Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 481  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 481



-

-

Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ser Tyr Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 482  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 482

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 483  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 483

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 484  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 484

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 485  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 485

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 486  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 486

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 487  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 487

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 488  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 488

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 489  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 489

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20



<210> 490  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 490  
Gly Phe Cys Phe Tyr Val Cys Val Ser Arg Asn Gly Ala Arg Lys Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 491  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 491  
Gly Phe Cys Gly Lys Val Cys Val Lys Arg Asn Gly Leu Arg Lys Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 492  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 492  
Gly Phe Cys Gly Arg Val Cys Val Tyr Arg Asn Ser Lys Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 493  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 493  
Gly Phe Cys Gly Arg Val Cys Val Tyr Lys Asn Gly Lys Arg Ala Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 494  
<211> 21  
<212> PRT

<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 494  
Gly Phe Cys Ser Tyr Ser Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Ser Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 495  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 495  
Gly Phe Cys Ser Asn Ser Cys Val Lys Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 496  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 496  
Gly Phe Cys Thr Asn Val Cys Ala Lys Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 497  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 497  
Gly Phe Cys Trp His Ala Cys Val Arg Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 498  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽



<400> 498  
Gly Phe Cys Trp His Ala Cys Val Arg Arg Asn Gly Leu Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 499  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 499  
Gly Phe Cys Trp His Ala Cys Val Arg Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 500  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 500  
Gly Phe Cys Trp His Val Cys Ala Tyr Lys Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 501  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 501  
Gly Phe Cys Trp His Val Cys Ala Arg Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 502  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 502  
Gly Phe Cys Trp Lys Arg Cys Val Tyr Arg Asn Gly Leu Arg Lys Cys

His Arg Arg Cys Asn  
20

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<220>  
<223> 合成抗微生物肽

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

第 120 頁



20

<210> 507  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 507

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 508  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 508

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 509  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 509

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 510  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 510

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 511

<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 511  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Tyr Lys Asn Gly Val Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 512  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 512  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Lys Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 513  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 513  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ala Tyr Arg Asn Gly Lys Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 514  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 514  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ala Ser Arg Asn Gly Val Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 515  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造



<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 515  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ser Arg Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 516  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 516  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Lys Arg Asn Gly Ala Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 517  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 517  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Lys Arg Asn Gly Leu Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 518  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 518  
Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Arg Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20  
  
<210> 519  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 519

Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Arg Arg Asn Gly Leu Arg Ser Cys  
1 5 10 15

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 520  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 520

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 521  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 521

Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Val Ser Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 522  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 522

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 523  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 523

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



Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 524  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 524

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 525  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 525

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

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 526  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 526

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 527  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 527

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

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 528  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 528  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Ser Tyr Ser Asn Ser Lys Arg Val Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 529  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 529  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Ser Arg Arg Asn Gly Leu Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 530  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 530  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Val Arg Arg Asn Gly Leu Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 531  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 531  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Val Ser Arg Asn Gly Ala Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 532  
<211> 21  
<212> PRT



<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 532  
Gly Phe Cys Trp Arg Val Cys Val Ser Arg Asn Gly Leu Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 533  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 533  
Gly Leu Cys Trp Arg Val Cys Ala Tyr Ser Asn Gly Lys Arg Ala Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 534  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 534  
Gly Phe Cys Phe Asn Val Cys Val Ser Arg Asn Gly Ala Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 535  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
<400> 535  
Gly Phe Cys Phe Arg Ala Cys Ala Arg Arg Asn Gly Val Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 536  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 536  
Gly Phe Cys Phe Arg Ala Cys Ser Lys Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 537  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 537

Gly Phe Cys Phe Arg Ala Cys Val Lys Arg Asn Gly Leu Arg Lys Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 538  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 538

Gly Phe Cys Phe Arg Ala Cys Val Lys Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15  
His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 539  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 539

Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Lys Arg Asn Gly Ala Arg Ser Cys  
1 5 10 15  
Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 540  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造  
  
<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽  
  
<400> 540

Gly Phe Cys Phe Arg Val Cys Ala Ser Arg Asn Gly Val Arg Lys Cys





1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 541  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 541

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 542  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 542

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 543  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 543

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

Tyr Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 544  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 544

Gly Phe Cys Ser Arg Val Cys Ser Tyr Arg Asn Gly Ser Arg Ala Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn

20

<210> 545  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 545

Gly Phe Cys Trp Arg Ala Cys Ala Ser Arg Asn Gly Leu Arg Val Cys  
1 5 10 15

Ser Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 546  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 546

Gly Phe Cys Ser Asn Arg Cys His Tyr Ser Asn Gly Ser Arg Ala Cys  
1 5 10 15

His Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 547  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 547

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

Lys Arg Arg Cys Asn  
20

<210> 548  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人造

<220>  
<223> 合成抗微生物胜肽

<400> 548

Gly Ser Cys Trp Gly Ala Val Asn Tyr Thr Ser Asn Cys Arg Ala Cys  
1 5 10 15

Lys Arg Arg Cys Asn  
20



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100119540

※ 申請日：100/06/03

※IPC 分類：A01N 63/00 (2006.01)  
C07K 2/00 (2006.01)  
A01P 1/00 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

抗微生物胜肽變異體及編碼其之多核苷酸

ANTIMICROBIAL PEPTIDE VARIANTS AND

POLYNUCLEOTIDES ENCODING SAME

## 二、中文發明摘要：

本發明係關於親本抗微生物胜肽之變異體。本發明亦關於編碼該等變異體之多核苷酸；包含該等多核苷酸之核酸構築體、載體及宿主細胞；及使用該等變異體之方法。

## 三、英文發明摘要：

The present invention relates to variants of a parent antimicrobial peptide. The present invention also relates to polynucleotides encoding the variants; nucleic acid constructs, vectors, and host cells comprising the polynucleotides; and methods of using the variants.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

## 七、申請專利範圍：

1.一種包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的抗微生物胜肽之經分離之變異體，其中

(a) 相較於包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的抗微生物胜肽，該變異體具有改良的抗微生物活性或對血清或血液蛋白質減少的蛋白質結合，

(b) 該變異體具有選自 F2A; Y5N 或 Y5R; V6A; V8A; Y9R; V13A; 及 Y17H 中的一、二或三個取代，且

(c) 該變異體包含 SEQ ID NO: 72、87、248、308、319、350、435 或 450 之胺基酸序列。

2.如申請專利範圍第 1 項之變異體，其中該變異體由 SEQ ID NO: 72、87、248、308、319、350、435 及 450 中任一者之胺基酸序列組成。

3.如申請專利範圍第 1 項之變異體，其中該變異體包含 SEQ ID NO: 72 及 350 中任一者之胺基酸序列。

4.如申請專利範圍第 1 項之變異體，其中該變異體由 SEQ ID NO: 72 及 350 中任一者之胺基酸序列組成。

5.一種經分離之多核苷酸，其編碼如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之變異體。

6.一種核酸構築體，其包含如申請專利範圍第 5 項之多核苷酸。

7.一種表現載體，其包含如申請專利範圍第 5 項之多核苷酸。

8.一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 5 項之多核

甘酸。

9.一種製造具有 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的抗微生物胜肽之變異體的方法，其包含：

a) 在適於表現該變異體之條件下培養如申請專利範圍第 8 項之宿主細胞；及

b) 回收該變異體。

10.一種用作為醫藥品之如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之變異體。

11.一種如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之變異體的用途，其係用於製造用於治療微生物感染之醫藥品。

八、圖式：

(無)