



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



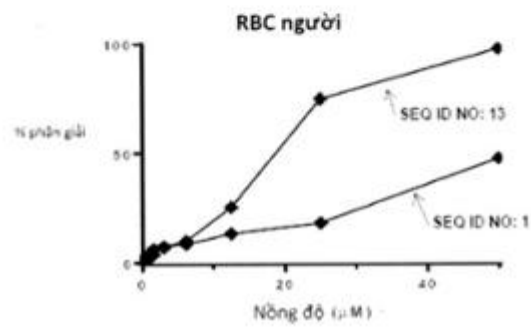
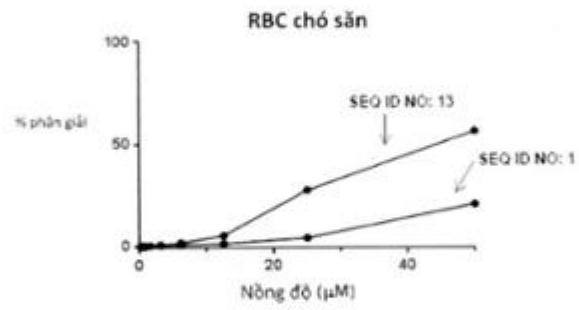
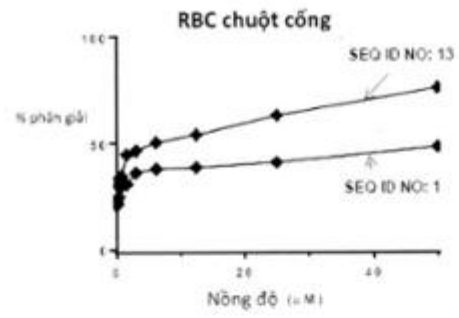
1-0038388

(51)^{2020.01} C07K 14/00; C07K 7/08; A61K 38/00; (13) B
A61P 31/04

(21) 1-2020-03502 (22) 05/12/2018
(86) PCT/US2018/064029 05/12/2018 (87) WO2019/113181 13/06/2019
(30) 62/595,725 07/12/2017 US
(45) 25/01/2024 430 (43) 25/02/2021 395
(73) ZOETIS SERVICES LLC (US)
10 Sylvan Way, Parsippany, NJ 07054, United States of America
(72) KUHN, Michael (US); EWIN, Richard, Andrew (US); SHEEHAN, Derek, James
(US); BAIMA, Eric (US); ZOOK, Christopher, A. (US); PHELPS, Hilary (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) TRÌNH TỰ AXIT AMIN KHÁNG VI SINH VẬT VÀ CHẾ PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề xuất peptit kháng vi sinh vật có công thức chung $X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$. Sáng chế đề xuất trình tự axit amin có chiều dài gồm 18-21 axit amin và chứa, ở đầu tận cùng N của nó, SEQ ID NO: 1 (KWCFRVCYRGICYRRCRD) hoặc SEQ ID NO: 29 (PKWCFRVCYRGICYRRCRD) hoặc peptit khác với SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 29 ở một, hai, ba hoặc bốn axit amin. Sáng chế cũng đề xuất multime bao gồm nhiều đoạn lặp của trình tự axit amin này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực peptit kháng vi sinh vật và sử dụng các peptit này để điều trị nhiễm trùng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất kháng sinh là các chất hóa học ở dạng dung dịch pha loãng có khả năng tiêu diệt hoặc ức chế sự sinh trưởng của vi sinh vật. Các chất kháng sinh không độc hại một cách thích đáng đối với vật chủ được sử dụng làm các chất hóa trị liệu để điều trị các bệnh nhiễm trùng ở người, động vật và thực vật. Thuật ngữ này thường giới hạn ở các chất được sản sinh bởi vi sinh vật, nhưng đã được mở rộng để bao gồm các hợp chất tổng hợp và bán tổng hợp có hoạt tính hóa học tương tự.

Việc sử dụng rộng rãi và phổ biến của các thuốc kháng vi sinh vật dẫn đến sự xuất hiện các chủng vi sinh vật kháng thuốc. Các vi sinh vật này không còn nhạy với các thuốc kháng vi sinh vật sẵn có hiện nay. Để làm giảm hoặc ngăn ngừa các bệnh nhiễm trùng gây chết người và duy trì sức khỏe cộng đồng, cần có các thuốc kháng vi sinh vật mới.

Peptit kháng vi sinh vật (Antimicrobial Peptide - AMP) là thành phần thiết yếu của hệ phòng thủ vật chủ của các sinh vật trong tự nhiên và bảo vệ khỏi mầm bệnh xâm nhập. Chúng thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật tiềm năng đối với vi khuẩn, nấm mốc, vật ký sinh và virus Gram dương và Gram âm. Các AMP nhỏ hơn (thường khoảng 15-40 axit amin) tác động chủ yếu bằng cách phá vỡ cấu trúc hoặc chức năng của màng tế bào vi sinh vật, chúng không hướng đích các cấu trúc phân tử xác định đơn lẻ. Vì vậy, ngược với các chất kháng sinh thông thường, chúng hữu hiệu bất kể hoạt tính chuyển hóa của vi khuẩn. Các AMP người như defensin và cathelicidin (LL-37) có mặt trong bạch cầu và được tiết bởi các biểu mô khác nhau trên bề mặt da và niêm mạc. Ngoài hoạt tính kháng vi sinh vật của chúng, các AMP là các phân tử tác động quan trọng trong quá trình viêm, hoạt hóa miễn dịch, và làm lành vết thương. Các AMP khá đa dạng về trình tự và cấu trúc bậc hai, nhưng cùng có một số đặc tính chung. Chúng thường là cation, lưỡng tính và phát huy tác

động diệt vi sinh vật của chúng bằng cách gây tổn hại đến tính nguyên vẹn của màng vi khuẩn. Sự tương tác giữa các AMP với bề mặt màng anion của các vi sinh vật đích dẫn đến khả năng thấm qua màng, sự phân giải tế bào và sự tử vong.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất trình tự axit amin có chiều dài gồm 17-22 axit amin và bao gồm, ở đầu tận cùng N của nó, SEQ ID NO:12 ($X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$) trong đó X_0 không có mặt hoặc là prolin; X_1 là lysin, arginin, glyxin, hoặc prolin; X_2 là phenylalanin, tryptophan, hoặc arginin; X_3 là phenylalanin, valin hoặc tryptophan; X_4 là arginin, tyrosin hoặc phenylalanin; X_5 là valin hoặc alanin; X_6 là tyrosin hoặc arginin hoặc lysin hoặc tryptophan; X_7 là arginin, phenylalanin, hoặc glyxin; X_8 là arginin, phenylalanin hoặc glyxin; X_9 là isoleuxin, alanin, phenylalanin, tyrosin hoặc valin; X_{10} là arginin hoặc histidin; X_{11} là arginin hoặc lysin; X_{12} là arginin, lysin, hoặc asparagin; X_{13} là polypeptit có chiều dài 0-4 axit amin; với điều kiện là nếu X_0 là prolin, thì X_1 không là prolin; nếu trình tự axit amin đã nêu bao gồm SEQ ID NO: 13 (KWCFRVCYRGICYRRCR), hoặc SEQ ID NO: 28 (KWCFRVCYRGICYRKCR) thì X_{13} có chiều dài 1-4 axit amin; nếu X_{13} có chiều dài 1 axit amin hoặc dài hơn, thì axit amin đầu tận cùng N trong X_{13} là axit aspartic hoặc axit glutamic; nếu axit amin ở vị trí tương ứng với vị trí 1 của SEQ ID NO: 1 là glyxin, thì glyxin đã nêu không được cải biến axyl- hoặc axit palmitic; nếu axit amin là X_{11} lysin thì $X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 14) không là RRRF (SEQ ID NO: 15); và nếu axit amin này là GFCWYVCYRGICYRRCN (SEQ ID NO: 16) thì asparagin đầu tận cùng C được amit hóa.

Theo các phương án nhất định, X_0 không có mặt và X_6 là arginin hoặc lysin; và/hoặc X_7 là arginin hoặc lysin; $X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 14) được chọn từ nhóm gồm YRGI (SEQ ID NO: 17), YRGV (SEQ ID NO: 18), YRGF (SEQ ID NO: 19); và/hoặc X_{10} là arginin; và/hoặc $X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 20) là FRV (SEQ ID NO: 21), WYV (SEQ ID NO: 22); và/hoặc X_{13} có chiều dài 1 axit amin hoặc dài hơn, axit amin đầu tận cùng N trong X_{13} là axit aspartic.

Theo một tập hợp các phương án cụ thể, trình tự axit amin có chiều dài gồm 17-21 axit amin và bao gồm, ở đầu tận cùng N của nó, SEQ ID NO:12 ($X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$) trong đó X_0 không có mặt; X_1 là lysin, arginin hoặc glyxin; X_2 là phenylalanin, tryptophan, hoặc arginin; X_3 là phenylalanin, valin hoặc tryptophan; X_4 là tyrosin hoặc phenylalanin; X_5 là valin hoặc alanin; X_6 là tyrosin hoặc arginin; X_7 là arginin hoặc glyxin; X_8 là arginin, phenylalanin hoặc glyxin; X_9 là alanin, phenylalanin, tyrosin hoặc valin; X_{10} là arginin hoặc histidin; X_{11} là arginin hoặc lysin X_{12} là arginin, lysin, hoặc asparagin; X_{13} là polypeptit có chiều dài 0-4 axit amin.

Theo một tập hợp khác gồm các phương án theo khía cạnh thứ nhất, trình tự axit amin có chiều dài 18-21 axit amin và bao gồm, ở đầu tận cùng N của nó, SEQ ID NO: 1 (KWCFRVCYRGICYRRCRD) hoặc peptit khác với SEQ ID NO: 1 ở một, hai, ba hoặc bốn axit amin, trong đó các axit amin khác với các axit amin của SEQ ID NO: 1 độc lập được chọn từ nhóm gồm arginin hoặc glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 1 của SEQ ID NO: 1; phenylalanin hoặc arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 2 của SEQ ID NO: 1; valin hoặc tryptophan ở vị trí tương ứng với vị trí 4 của SEQ ID NO: 1; tyrosin ở vị trí tương ứng với vị trí 5 của SEQ ID NO: 1; arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 8 của SEQ ID NO: 1; glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 9 của SEQ ID NO: 1; arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 10 của SEQ ID NO: 1; alanin, phenylalanin, hoặc valin ở vị trí tương ứng với vị trí 11 của SEQ ID NO: 1; histidin ở vị trí tương ứng với vị trí 14 của SEQ ID NO: 1; lysin ở vị trí tương ứng với vị trí 15 của SEQ ID NO: 1; asparagin ở vị trí tương ứng với vị trí 17 của SEQ ID NO: 1.

Cụ thể hơn, trình tự axit amin bao gồm axit aspartic ở vị trí tương ứng với vị trí 18 của SEQ ID NO: 1; và/hoặc asparagin ở vị trí tương ứng với vị trí 17 của SEQ ID NO: 1; và/hoặc glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 1 của SEQ ID NO: 1; alanin ở vị trí tương ứng với vị trí 11 của SEQ ID NO: 1; và/hoặc arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 14 của SEQ ID NO: 1, ở vị trí tương ứng với vị trí 15 của SEQ ID NO: 1, hoặc cả hai.

Theo một tập hợp các phương án, trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm trình tự axit amin bao gồm, ở các đầu tận cùng N tương ứng, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2

(RWCFRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 3 (GWCFRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 4 (KFCFRVCYRGICYRRCRD); SEQ ID NO: 5 (KWCFYVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 6 (KWCFRVCRRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 7 (KWCFRVCYRGVCYRRCRD), SEQ ID NO: 8 (KWCFRVCYRGACYRRCRD), SEQ ID NO: 9 (KWCFRVCYRGFCYRRCRD), SEQ ID NO: 10 (KWCFRVCYRGICYHRCD), hoặc SEQ ID NO: 11 (KWCFRVCYRGICYRRCND).

Theo các phương án khác, trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 97 (KRCFRVCYRGICYRRCRD); SEQ ID NO: 98 (KWCVRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 99 (KWCFYVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 100 (KWCFWVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 102 (KWCFRACYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 104 (KWCFRVCYFGICYRRCRD), SEQ ID NO: 105 (KWCFRVCYRGICYRRCRN), SEQ ID NO: 106 (KWCWRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 107 (KWCFRVCWRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 108 (KWCFRVCYGGICYRRCRD), SEQ ID NO: 109 (KWCFRVCYRRICYRRCRD), SEQ ID NO: 110 (KWCFRVCYRGYCYRRCRD), SEQ ID NO: 112 (KWCFRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 113 (KWCFRVCYRGICYRRCAD), SEQ ID NO: 114 (KWCFRVCYRGICYRRCRR), SEQ ID NO: 115 (GWCFRVCYRGICYRRCND), SEQ ID NO: 116 (KWCFYVCYRGICYRRCND), SEQ ID NO: 117 (GWCFYVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 118 (GWCFYVCYRGICYRRCND).

Theo các phương án khác nữa, trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 28, 29, 30, 31.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất multime bao gồm nhiều đoạn lặp trình tự axit amin theo khía cạnh trước đây của sáng chế, ngoài ra trong đó, axit amin đầu tận cùng N của trình tự đã nêu là prolin, và axit amin đầu tận cùng C của trình tự đã nêu là axit aspartic. Có lợi là, các đoạn lặp trình tự axit amin được nối với nhau trực tiếp, nhờ đó tạo thành các liên kết D-P. Theo các phương án nhất định, nhiều là nằm trong khoảng từ 2 đến 20.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo ra trình tự axit amin thích hợp để tạo ra multime như được mô tả theo khía cạnh thứ hai của sáng chế. Phương pháp này bao gồm bước tổng hợp multime và bước cho multime tiếp xúc với axit yếu (chẳng hạn, axit formic) nhờ đó các liên kết D-P bị phá vỡ.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm trùng ở động vật cần điều trị, bao gồm bước cho động vật sử dụng hỗn hợp phối chế chứa trình tự axit amin theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Theo các phương án nhất định, nhiễm trùng là nhiễm trùng da. Theo các phương án khác, nhiễm trùng là viêm vú, nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng tai, nhiễm trùng đường tiết niệu, hoặc nhiễm trùng đường sinh sản.

Theo các phương án nhất định, động vật là động vật bầu bạn, chẳng hạn, chó, mèo, hoặc ngựa. Theo một phương án cụ thể, động vật là chó. Theo các phương án nhất định, hỗn hợp phối chế được bào chế để dùng cục bộ. Theo một số phương án, hỗn hợp phối chế là gel, kem, nhũ tương, hoặc dạng phun xịt.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig. 1 minh họa tính độc của các SEQ ID NO: 1 và 13 ở các tế bào hồng cầu ở người, chó săn và chuột cống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Để hiểu rõ hơn sáng chế, các định nghĩa không giới hạn sau đây được đề xuất:

"Khoảng" hoặc "xấp xỉ," khi được sử dụng cùng với biến số bằng số có thể đo được, dùng để chỉ trị số được chỉ ra của biến số này và để chỉ tất cả các trị số của biến số này mà thuộc sai số thí nghiệm của trị số đã được chỉ ra (chẳng hạn, thuộc khoảng tin cậy 95% đối với giá trị trung bình) hoặc thuộc khoảng 10 phần trăm của trị số đã được chỉ ra, bất kể giá trị nào lớn hơn, trừ khi khoảng được sử dụng đối với các khoảng thời gian tính bằng tuần ở đó "khoảng 3 tuần" là từ 17 đến 25 ngày, và khoảng 2 đến khoảng 4 tuần là từ 10 đến 40 ngày.

"Nhũ tương" có nghĩa là chế phẩm gồm hai chất lỏng không thể trộn lẫn được trong đó các giọt nhỏ của một chất lỏng được tạo huyền phù trong pha liên tục của một chất lỏng khác.

"Dùng ngoài đường tiêu hóa" dùng để chỉ việc đưa một chất, như là vắc xin, vào cơ thể của đối tượng qua hoặc theo đường mà không bao gồm đường tiêu hóa. Dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng dưới da, trong cơ, qua da, trong da, trong màng bụng, trong nhãn cầu, và trong tĩnh mạch.

"Vị trí [trong trình tự quan tâm] tương ứng với" vị trí nhất định của trình tự tham chiếu được xác định bằng cách sắp thẳng hàng trình tự tham chiếu và trình tự quan tâm theo cách sao cho gốc xystein của trình tự quan tâm và trình tự tham chiếu được khớp với nhau, và sau đó xác định vị trí trong trình tự quan tâm mà khớp với vị trí mong muốn trên trình tự tham chiếu.

"Dược dụng" dùng để chỉ các chất, mà thuộc phạm vi phán quyết y khoa có căn cứ, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của đối tượng mà không gây ra tính độc, sự kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức, và các vấn đề tương tự, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý, và hữu hiệu đối với việc sử dụng được dự định.

"Lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu" dùng để chỉ lượng trình tự axit amin và/hoặc hỗn hợp phối chế chứa chúng mà sẽ gây ra đáp ứng ở đối tượng nhận axit amin hoặc hỗn hợp phối chế mà thích hợp để ngăn ngừa hoặc làm giảm các biểu hiện hoặc triệu chứng nhiễm trùng.

"Điều trị" dùng để chỉ việc ngăn ngừa rối loạn, tình trạng bệnh, hoặc bệnh, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhiễm trùng, mà thuật ngữ này được áp dụng cho nó, hoặc để ngăn ngừa hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, tình trạng bệnh, hoặc bệnh này.

"Việc điều trị" dùng để chỉ hoạt động "điều trị" như được định nghĩa trên đây.

Peptit

Nói chung, sáng chế đề xuất trình tự axit amin có chiều dài gồm 17-22 axit amin và bao gồm, ở đầu tận cùng N của nó, SEQ ID NO:12 ($X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$) trong đó

X_0 không có mặt hoặc là prolin;

X_1 là lysin, arginin, glyxin, hoặc prolin;

X_2 là phenylalanin, tryptophan, hoặc arginin;

X_3 là phenylalanin, valin hoặc tryptophan;

X_4 là arginin, tyrosin hoặc phenylalanin;

X_5 là valin hoặc alanin;

X_6 là tyrosin hoặc arginin;

X_7 là arginin, phenylalanin, hoặc glyxin;

X_8 là arginin, phenylalanin hoặc glyxin;

X_9 là isoleuxin, alanin, phenylalanin, tyrosin hoặc valin;

X_{10} là arginin hoặc histidin;

X_{11} là arginin hoặc lysin;

X_{12} là arginin, lysin, hoặc asparagin;

X_{13} là polypeptit có chiều dài 0-4 axit amin;

với điều kiện là nếu X_0 là prolin, thì X_1 không là prolin; nếu trình tự axit amin đã nêu bao gồm SEQ ID NO: 13 (KWCFRVCYRGICYRRCR), hoặc SEQ ID NO: 28 (KWCFRVCYRGICYRKCR) thì X_{13} có chiều dài 1-4 axit amin; nếu X_{13} có chiều dài 1 axit amin hoặc dài hơn, thì axit amin đầu tận cùng N trong X_{13} là axit aspartic hoặc axit glutamic; nếu axit amin ở vị trí tương ứng với vị trí 1 của SEQ ID NO: 1 là glyxin, thì glyxin đã nêu không được cải biến axyl- hoặc axit palmitic; nếu axit amin là X_{11} lysin thì $X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 14) không là RRRF (SEQ ID NO: 15); và nếu axit amin này là

GFCWYVCYRGICYRRCN (SEQ ID NO: 16) thì asparagin đầu tận cùng C được amit hóa.

Theo các phương án nhất định, X_0 không có mặt và X_6 là arginin hoặc lysin; và/hoặc X_7 là arginin hoặc lysin; $X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 14) được chọn từ nhóm gồm YRGI (SEQ ID NO: 17), YRGV (SEQ ID NO: 18), YRGF (SEQ ID NO: 19); và/hoặc X_{10} là arginin; và/hoặc $X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 20) là FRV (SEQ ID NO: 21), WYV (SEQ ID NO: 22); và/hoặc X_{13} có chiều dài 1 axit amin hoặc dài hơn (chẳng hạn, có chiều dài 1, 2, 3, hoặc 4 axit amin), và axit amin đầu tận cùng N trong X_{13} là axit aspartic.

Theo một tập hợp các phương án cụ thể theo khía cạnh thứ nhất, trình tự axit amin có chiều dài là 18-21 axit amin và bao gồm, ở đầu tận cùng N của nó, SEQ ID NO: 1 (KWCFRV CYRGICYRRCRD) hoặc peptit khác với SEQ ID NO: 1 ở một, hai, ba hoặc bốn axit amin, trong đó các axit amin khác với các axit amin của SEQ ID NO: 1 độc lập được chọn từ nhóm gồm arginin hoặc glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 1 của SEQ ID NO: 1; phenylalanin hoặc arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 2 của SEQ ID NO: 1; valin hoặc tryptophan ở vị trí tương ứng với vị trí 4 của SEQ ID NO: 1; tyrosin ở vị trí tương ứng với vị trí 5 của SEQ ID NO: 1; arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 8 của SEQ ID NO: 1; glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 9 của SEQ ID NO: 1; arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 10 của SEQ ID NO: 1; alanin, phenylalanin, hoặc valin ở vị trí tương ứng với vị trí 11 của SEQ ID NO: 1; histidin ở vị trí tương ứng với vị trí 14 của SEQ ID NO: 1; lysin ở vị trí tương ứng với vị trí 15 của SEQ ID NO: 1; asparagin ở vị trí tương ứng với vị trí 17 của SEQ ID NO: 1.

Theo các phương án khác nhau, trình tự axit amin khác với SEQ ID NO: 1 ở một, hai hoặc ba axit amin.

Theo các phương án nhất định, trình tự axit amin bao gồm axit aspartic ở vị trí tương ứng với vị trí 18 của SEQ ID NO: 1; và/hoặc asparagin ở vị trí tương ứng với vị trí 17 của SEQ ID NO: 1; và/hoặc glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 1 của SEQ ID NO: 1; alanin ở vị trí tương ứng với vị trí 11 của SEQ ID NO: 1; và/hoặc arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 14 của SEQ ID NO: 1, ở vị trí tương ứng với vị trí 15 của SEQ ID NO: 1, hoặc cả hai.

Theo một tập hợp các phương án, trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm trình tự axit amin bao gồm, ở các đầu tận cùng N tương ứng, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 (RWCFRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 3 (GWCFRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 4 (KFCFRVCYRGICYRRCRD); SEQ ID NO: 5 (KWCFYVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 6 (KWCFRVCRRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 7 (KWCFRVCYRGVCYRRCRD), SEQ ID NO: 8 (KWCFRVCYRGACYRRCRD), SEQ ID NO: 9 (KWCFRVCYRGFCYRRCRD), SEQ ID NO: 10 (KWCFRVCYRGICYHRCD), hoặc SEQ ID NO: 11 (KWCFRVCYRGICYRRCND).

Các trình tự axit amin khác có thể được tìm thấy trong số SEQ ID NO: 97 (KRCFRVCYRGICYRRCRD); SEQ ID NO: 98 (KWCVRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 99 (KWCFFVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 100 (KWCFWVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 101 (KWCFRVYCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 102 (KWCFRACYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 103 (KWCFRVCKRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 104 (KWCFRVCYFGICYRRCRD), SEQ ID NO: 105 (KWCFRVCYRGICYRRCRN), SEQ ID NO: 106 (KWCWRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 107 (KWCFRVCWRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 108 (KWCFRVCYGGICYRRCRD), SEQ ID NO: 109 (KWCFRVCYRRICYRRCRD), SEQ ID NO: 110 (KWCFRVCYRGYCYRRCRD), SEQ ID NO: 111 (KWCFRVCYRGICRYRRCRD), SEQ ID NO: 112 (KWCFRVCYRGICYRRCKD), SEQ ID NO: 113 (KWCFRVCYRGICYRRCAD), SEQ ID NO: 114 (KWCFRVCYRGICYRRCRR), SEQ ID NO: 115 (GWCFRVCYRGICYRRCND), SEQ ID NO: 116 (KWCFYVCYRGICYRRCND), SEQ ID NO: 117 (GWCFYVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 118 (GWCFYVCYRGICYRRCND).

Vì vậy, trình tự axit amin có thể được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 97 (KRCFRVCYRGICYRRCRD); SEQ ID NO: 98 (KWCVRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 99 (KWCFFVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 100 (KWCFWVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 102 (KWCFRACYRGICYRRCRD), SEQ

ID NO: 104 (KWCVRVCYFGICYRRCRD), SEQ ID NO: 105 (KWCVRVCYRGICYRRCRN), SEQ ID NO: 106 (KWCVRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 107 (KWCVRVCWRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 108 (KWCVRVCYGGICYRRCRD), SEQ ID NO: 109 (KWCVRVCYRRICYRRCRD), SEQ ID NO: 110 (KWCVRVCYRGYCYRRCRD), SEQ ID NO: 112 (KWCVRVCYRGICYRRCKD), SEQ ID NO: 113 (KWCVRVCYRGICYRRCAD), SEQ ID NO: 114 (KWCVRVCYRGICYRRCRR), SEQ ID NO: 115 (GWCVRVCYRGICYRRCND), SEQ ID NO: 116 (KWCFYVCYRGICYRRCND), SEQ ID NO: 117 (KWCFYVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 118 (KWCFYVCYRGICYRRCND).

Các peptit theo sáng chế có thể được sản xuất theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tổng hợp peptit pha rắn. Các peptit cũng có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật công nghệ sinh học (chẳng hạn, lên men) ở các hệ nấm, vi khuẩn hoặc sinh vật nhân điển hình.

Theo các phương án nhất định, ở đó axit amin đầu tận cùng N của peptit kháng vi sinh vật là prolin, và axit amin đầu tận cùng C là axit aspartic, phương pháp sản xuất peptit kháng vi sinh vật có thể gây ra việc tổng hợp multime gồm peptit kháng vi sinh vật. Theo các phương án khác, số lượng các monome trong multime có thể là từ 1 đến khoảng 20, chẳng hạn, khoảng 5, khoảng 10, hoặc khoảng 15. Thuận tiện là, các monome của peptit kháng vi sinh vật sẽ được liên kết qua một liên kết peptit giữa axit aspartic đầu tận cùng C của monome nằm ngược chiều và prolin đầu tận cùng N của monome nằm xuôi chiều (liên kết D-P). Liên kết D-P này có thể được tách ra nhờ sự thủy phân bằng axit yếu (chẳng hạn, axit formic hoặc xitric). Vì vậy, phân tử được bao hàm bởi mô tả, ví dụ như là, (SEQ ID NO: 29)_n hoặc (SEQ ID NO: 31)_n, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 20, có thể được sử dụng trong chế phẩm và phương pháp theo sáng chế.

Hỗn hợp phối chế

Peptit theo các phương án trên đây có thể được phối chế để phân phối đến vị trí đích (nghĩa là, vị trí bị nhiễm trùng hoặc vị trí có nguy cơ bị nhiễm trùng do vết thương, sự kích

ứng, do các nguyên nhân tương tự). Không bị giới hạn, các vị trí bao gồm da, mắt, tai, tuyến vú, đường sinh sản, bàng quang, mũi và khoang miệng. Chế phẩm chứa peptit theo sáng chế này được phối chế tùy thuộc vào vị trí quan tâm.

Các chế phẩm có thể được điều chế bằng cách kết hợp một hoặc nhiều peptit kháng vi sinh vật được mô tả ở đây, với chất mang, tá dược, chất kết dính, chất pha loãng được dụng hoặc các chất tương tự, để điều trị hoặc cải thiện nhiều quá trình nhiễm vi khuẩn. Liều lượng hoặc lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu dùng để chỉ lượng của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này đủ để tạo ra sự cải thiện triệu chứng lây nhiễm. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực như các phương pháp tạo hạt, trộn, hòa tan, bao nang, đông khô hoặc nhũ hóa thông thường, trong số các phương pháp khác. Các chế phẩm có thể ở dạng, chẳng hạn, hạt, bột, viên nén, viên nang, xi-rô, thuốc đạn, thuốc tiêm, nhũ tương, cốm ngọt, hỗn dịch hoặc dung dịch. Chế phẩm theo sáng chế có thể được phối chế để dùng cho các đường dùng khác nhau, chẳng hạn, bằng cách dùng qua đường miệng, bằng cách dùng khu trú, bằng cách dùng qua niêm mạc, bằng cách dùng qua trực tràng, hoặc dùng dưới da cũng như tiêm trong ống thần kinh, trong tĩnh mạch, trong vú, trong cơ, trong màng bụng, trong mũi, trong nhãn cầu hoặc trong não thất. Hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng theo cách cục bộ, như tiêm ở dạng hỗn hợp phối chế giải phóng kéo dài. Các dạng liều lượng sau đây được nêu làm ví dụ và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

Để dùng qua đường miệng, trong má, và dưới lưỡi, bột, hỗn dịch, hạt, viên nén, viên tròn, viên nang, viên nang gelatin, và viên nén bao phim là chấp nhận được làm dạng liều rắn. Các dạng này có thể được bào chế, chẳng hạn, bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc các chất hỗ biến của chúng, với ít nhất một chất hỗ trợ hoặc tá dược như tinh bột hoặc chất hỗ trợ khác. Chất hỗ trợ hoặc tá dược thích hợp là sucroza, lactoza, đường xenluloza, manitol, maltitol, dextran, sorbitol, tinh bột, aga, alginat, chitin, chitosan, pectin, gôm tragacanth, gôm arabic, gelatin, collagen, casein, albumin, các polyme hoặc glyxerit tổng hợp hoặc bán tổng hợp, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidon. Tùy ý, dạng liều qua đường

miệng có thể chứa các thành phần khác để trợ giúp cho quá trình dùng, như chất pha loãng bất hoạt, hoặc chất làm trơn như magie stearat, hoặc chất bảo quản như paraben hoặc axit sorbic, hoặc chất chống oxy hóa như axit ascorbic, tocopherol hoặc xystein, chất phân rã, chất kết dính, chất làm đặc, chất đệm, chất làm ngọt, chất tạo mùi hoặc chất làm thơm. Ngoài ra, thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được bổ sung để nhận biết. Viên nén và viên tròn có thể được xử lý tiếp bằng nguyên liệu bao thích hợp đã biết trong lĩnh vực.

Dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng có thể ở dạng được dụng nhũ tương, xi-rô, cốm ngọt, hỗn dịch, huyền phù đặc và dung dịch, mà có thể chứa chất pha loãng bất hoạt, như nước. Dược phẩm có thể được điều chế ở dạng hỗn dịch lỏng hoặc dung dịch bằng cách sử dụng dung dịch tiệt trùng, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu, nước, rượu, và tổ hợp của chúng. Chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa được dụng, có thể được bổ sung để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Như đã chỉ ra trên đây, hỗn dịch có thể bao gồm dầu. Dầu như vậy bao gồm dầu lạc, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu oliu và hỗn hợp của các dầu này. Chế phẩm dạng hỗn dịch cũng có thể chứa các este của các axit béo như etyl oleat, isopropyl myristat, glyxerit của axit béo và glyxerit của axit béo đã được axetyl hóa. Hỗn hợp phối chế ở dạng hỗn dịch có thể bao gồm các rượu, như, nhưng không giới hạn ở, etanol, rượu isopropyl, rượu hexadexyl, glyxerol và propylen glycol. Các ete, như nhưng không giới hạn ở, poly (etylglycol), hydrocacbon dầu mỏ như dầu khoáng và vazolin vàng; và nước cũng có thể được sử dụng trong hỗn hợp phối chế dạng huyền phù.

Đối với các đường dùng nhất định, dược phẩm có thể là dạng phun xịt hoặc sol khí chứa các dung môi phù hợp và tùy ý các hợp chất khác như, nhưng không giới hạn ở, chất ổn định, chất kháng vi sinh vật, chất chống oxy hóa, chất cải biến độ pH, chất hoạt động bề mặt, chất cải biến độ sinh khả dụng và tổ hợp của các chất này. Tác nhân đẩy dùng cho chế phẩm dạng sol khí có thể bao gồm khí nén, nitơ, cacbon dioxit, hoặc dung môi có điểm sôi thấp trên cơ sở hydrocacbon. Hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế thường được phân phối ở dạng xịt sol khí từ máy khí dung hoặc các dụng cụ tương tự.

Dạng liều tiêm được thường bao gồm hỗn dịch dạng nước hoặc hỗn dịch dầu có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt thích hợp và chất tạo huyền phù. Dạng tiêm được có thể ở pha dung dịch hoặc ở dạng hỗn dịch, mà được điều chế với dung môi hoặc chất pha loãng. Dung môi hoặc chất dẫn thuốc chấp nhận được bao gồm nước tiệt trùng, dung dịch Ringer, hoặc dung dịch nước muối đẳng trương. Theo cách khác, dầu vô trùng có thể được dùng làm dung môi hoặc chất tạo hỗn dịch. Thông thường, dầu hoặc axit béo là không bay hơi, bao gồm dầu, axit béo, mono-, di- hoặc tri-glyxerit tự nhiên hoặc tổng hợp.

Để tiêm, dược phẩm có thể là bột thích hợp để hoàn nguyên với dung dịch thích hợp như được mô tả trên đây. Ví dụ về các dược phẩm này bao gồm bột được sấy đông khô, bột được sấy quay hoặc sấy phun, bột vô định hình, hạt, chất kết tủa, hoặc các hạt nhỏ. Để tiêm, các dược phẩm có thể tùy ý chứa chất ổn định, chất cải biến độ pH, chất hoạt động bề mặt, chất cải biến độ sinh khả dụng và tổ hợp của các chất này. Các hợp chất có thể được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm như bằng cách tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục. Dạng liều đơn vị có thể ở trong các am-pun hoặc trong các đồ chứa đa liều.

Để dùng qua đường trực tràng, dược phẩm có thể ở dạng thuốc đạn, thuốc mỡ, thuốc thụt, viên nén hoặc kem để giải phóng hợp chất trong ruột, ruột kết và/hoặc trực tràng. Thuốc đạn dùng cho trực tràng được bào chế bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dùng hoặc chất hỗ biến của hợp chất này, với tá dược lỏng chấp nhận được, chẳng hạn, bơ ca cao hoặc polyetylen glycol, mà có mặt trong pha rắn ở nhiệt độ bảo quản thông thường, và có mặt trong pha lỏng ở các nhiệt độ thích hợp để giải phóng thuốc trong cơ thể, như trong trực tràng. Dầu cũng có thể được sử dụng trong bào chế chế phẩm thuộc loại gelatin mềm và thuốc đạn. Nước, nước muối, dung dịch nước dextroza và dung dịch đường liên quan, và glyxerol có thể được dùng trong bào chế chế phẩm dạng hỗn dịch mà cũng có thể chứa các tác nhân tạo hỗn dịch như pectin, carbomer, methyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza hoặc carboxymetyl xenluloza, cũng như dung dịch đệm và các chất bảo quản.

Bên cạnh các dạng liều điển hình được mô tả trên đây, các tá dược và chất mang được dụng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và do đó thuộc phạm vi của sáng chế. Các tá dược và chất mang như vậy được mô tả, ví dụ, trong "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

Các dạng bào chế theo sáng chế có thể được thiết kế để hoạt động trong thời gian ngắn, giải phóng nhanh, hoạt động trong thời gian dài, và giải phóng kéo dài. Do đó, các dược phẩm cũng có thể được bào chế để giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng chậm.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm, chẳng hạn, mixen hoặc liposom, hoặc một số dạng bao nang khác, hoặc có thể được dùng ở dạng giải phóng kéo dài để tạo ra tác dụng bảo quản và/hoặc phân phối kéo dài. Vì vậy, dược phẩm có thể được nén thành viên tròn hoặc viên hình trụ và được cấy trong cơ hoặc dưới da ở dạng thuốc tiêm depot hoặc ở dạng mô cấy như stent. Các mô cấy như vậy có thể sử dụng các nguyên liệu đã biết như silicon và polyme có khả năng phân hủy sinh học.

Chế phẩm cũng có thể chứa các thuốc chống ngứa, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oclatinib và các muối của nó (chẳng hạn, APOQUEL® và các kháng thể kháng-IL-31 (chẳng hạn, CYTOPOINT™).

Chế phẩm cũng có thể bao gồm steroid hoặc thuốc chống nấm. Các steroid thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, betamethason, triamcinolon acetonid, hydrocortison aceponat, hydrocortison, triamcinolon, metylprednisolon axetat, và các chất tương tự. Các thuốc chống nấm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở chlotrimazol, econazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol.

Chế phẩm này có thể chứa, chẳng hạn, peptit kháng vi sinh vật với lượng từ khoảng 0,1% khối lượng, đến khoảng 90% khối lượng hoặc nhiều hơn, tùy thuộc vào phương pháp sử dụng. Khi chế phẩm chứa các đơn vị liều, mỗi đơn vị có thể chứa, chẳng hạn, peptit kháng vi sinh vật với lượng từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 10 mg trên một liều. Chẳng hạn, một liều chế phẩm có thể chứa khoảng 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 6 mg, 6,5 mg, 7mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg. Chế phẩm

có thể chứa khoảng 1 đến khoảng 5 mg peptit kháng vi sinh vật trên một liều, hoặc khoảng 1,5 đến khoảng 5 mg peptit kháng vi sinh vật trên một liều, hoặc khoảng 2,5 mg đến khoảng 7,5 mg trên một liều, hoặc khoảng 1,5 mg đến khoảng 2,5 mg trên một liều, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của vết thương và kích thước của động vật.

Các phương pháp

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sự nhiễm khuẩn ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Các đối tượng thích hợp mà có thể được điều trị bao gồm chó, mèo, ngựa, gia súc, cừu, lợn, gia cầm, động vật linh trưởng (chẳng hạn, khỉ nâu Ấn Độ và khỉ cynomolgus (còn được biết đến như là ăn cua hoặc đuôi dài), khỉ đuôi sóc, tamarind, tinh tinh, khỉ đuôi ngắn), thỏ, và bộ gặm nhấm (chuột cống, chuột nhắt, chuột lang và các loại tương tự). Theo phương án nhất định, đối tượng là chó, và peptit kháng vi sinh vật của sáng chế được phân phối cục bộ, trong mũi, trong nhãn cầu, hoặc trong tai. Peptit kháng vi sinh vật có thể được phân phối ở dạng nhỏ giọt, phun xịt, kem, gel, thuốc mỡ và các dạng tương tự.

Nhiễm trùng có thể được điều trị bằng các hợp chất được mô tả bao gồm nhiễm trùng tai ngoài, nhiễm trùng tai giữa, như viêm tai giữa cấp tính, nhiễm trùng xoang sọ, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng khoang miệng, như nhiễm trùng răng, lợi và niêm mạc, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường hô hấp dưới, nhiễm trùng đường niệu-sinh dục, nhiễm trùng dạ dày-ruột, nhiễm trùng phụ khoa, nhiễm trùng máu, nhiễm trùng xương và khớp, nhiễm trùng da và cấu trúc da, bỏng, phòng ngừa kháng khuẩn khi phẫu thuật, và phòng ngừa kháng khuẩn ở các đối tượng bị ức chế miễn dịch, như các bệnh nhân đang hóa trị liệu ung thư, hoặc các bệnh nhân được cấy ghép cơ quan. Các nhiễm trùng này có thể được điều trị trong môi trường bệnh viện hoặc cộng đồng qua các đường dùng khác nhau như được mô tả trong bản mô tả này.

Các hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng nhằm mục đích phòng ngừa. Theo đó, một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng được cho là có nguy cơ phát triển nhiễm vi sinh vật. Đối tượng

có nguy cơ phát triển nhiễm vi sinh vật bao gồm các cá nhân mà đã bị tiếp xúc với vi sinh vật cụ thể, như các loài vi khuẩn gây bệnh; các cá nhân có hệ miễn dịch bị tổn hại, hoặc các đối tượng mà dễ bị tấn công đặc biệt bởi sự nhiễm khuẩn do sự phòng vệ tự nhiên bị tổn hại (chẳng hạn, ở nơi da bị tổn hại do vết bỏng hoặc vết cắt).

Peptit kháng vi sinh vật được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn nhiễm khuẩn được gây ra bởi các vi khuẩn khác nhau, bao gồm các nhiễm khuẩn bởi các loài vi khuẩn gây bệnh. Ví dụ không giới hạn của sự nhiễm khuẩn bao gồm các vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm, như Staphylococci, chẳng hạn, *S. aureus*; Enterococci, chẳng hạn, *E. faecalis*; Streptococci, chẳng hạn, *S. pyogenes* và *S. pneumoniae*; các loài Escherichia, chẳng hạn, *E. coli*, bao gồm các chủng enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic và enteroaggregative *E. coli*; các chủng Propionibacterium, chẳng hạn, *P. acnes*; Haemophilus, chẳng hạn, *H. influenza*; Moraxella, chẳng hạn, *M. catarrhalis*. Các ví dụ khác bao gồm Mycobacteria, chẳng hạn, *M. tuberculosis*, *M. avian-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. genavense*, *M. leprae*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. fortuni* và *M. marinum*; Corynebacteria, chẳng hạn, *C. diphtheriae*; các loài Pseudomonas, chẳng hạn, *P. aeruginosa*; các loài Borrelia, chẳng hạn, *B. burgdorferi*; các loài Listeria, chẳng hạn, *L. monocytogenes*; các loài Bacillus, chẳng hạn, *B. cereus*; các loài Bordetella, chẳng hạn, *B. bronchiseptica*; các loài Klebsiella, các loài Clostridium, chẳng hạn, *C. perfringens*, *C. tetani*; các loài Chlamydia, chẳng hạn, *C. psittaci*; các loài Rickettsia, chẳng hạn, *R. rickettsii* và *R. prowazekii*; các loài Salmonella, chẳng hạn, *S. typhimurium*; các loài Yersinia, chẳng hạn, *Y. enterocolitica* và *Y. pseudotuberculosis*; các loài Klebsiella, chẳng hạn, *K. pneumoniae*; và Mycoplasma, chẳng hạn, *M. pneumonia*, các loài Actinobacillus, *H. parasuis*; và Trueperella pyogenes.

Theo các khía cạnh nhất định, vi khuẩn được chọn từ Staphylococci, chẳng hạn, *S. pseudintermedius*, *S. aureus*, *S. schleiferi*, *S. chromogenes*, *S. simulans*, *S. xylosus*. Vi khuẩn cũng có thể được chọn từ Streptococci, chẳng hạn, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S.*

dysgalactiae, *S. suis*. Ngoài ra, vi khuẩn thuộc họ Pasteurellaceae thích hợp để điều trị bằng các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Vi khuẩn Pasteurellaceae thích hợp bao gồm *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni*, các loài *Escherichia*, chẳng hạn, *E. coli*, và các loài *Klebsiella*.

Theo các phương án nhất định, vi khuẩn là *S. pseudintermedius* và/hoặc *P. aeruginosa*.

Các chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng theo phác đồ tần xuất khác nhau. Chẳng hạn, các phác đồ thích hợp bao gồm 4 lần mỗi ngày đến một lần mỗi tuần, chẳng hạn, ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày, hai ngày một lần, ba ngày một lần, hai lần mỗi tuần, năm ngày một lần, v.v. Tương tự, sáng chế được mô tả ở đây có thể được sử dụng theo các phác đồ khoảng thời gian khác nhau, chẳng hạn, một lần dùng duy nhất, trong hai ngày, trong ba ngày, trong bốn ngày, trong một tuần, trong hai tuần, trong một tháng, trong sáu tuần, v.v. Khoảng thời gian, tần số và lượng peptit kháng vi sinh vật trên một liều, cũng như các loài và tình trạng vết thương và/hoặc tình trạng nhiễm trùng, có thể được xem xét cùng nhau khi xác định phác đồ liều lượng-thời gian-tần số thích hợp để dùng chế phẩm kháng vi sinh vật được yêu cầu bảo hộ.

Các ví dụ sau đây được đưa ra ở dạng các phương án minh họa, mà không nên được xem như là giới hạn phạm vi của sáng chế. Nhiều sự thay đổi, biến đổi, cải biến, và các phương pháp sử dụng và các ứng dụng khác của sáng chế này sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Hoạt tính kháng vi sinh vật và độ an toàn *in vitro*

Các peptit theo các SEQ ID NO như được liệt kê trong bảng 1 được điều chế bởi nhà sản xuất thương mại (CS Bio, Menlo Park, California) bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp pha rắn. Hoạt tính kháng vi sinh vật được đánh giá bằng cách xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimal Inhibitory Concentration - MIC) kháng lại *S. aureus* và *E. coli*. Tóm lại, Microbroth MIC được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp luận CLSI

(VET01-S2). Đối với các chủng *S. aureus* và *E. coli* ATCC, TSA với 5% aga huyết ngựa được phân giải được sử dụng để nuôi cấy qua đêm ở môi trường xung quanh 37°C. Dung dịch gốc 0,5 mM đối với mỗi peptit được tạo ra với nước nuôi cấy tế bào, 0,01% axit axetic và được pha loãng theo dãy nồng độ và được bố trí (10 µL) trong đĩa 96 lỗ đối với nồng độ chuẩn độ liều lượng trong thử nghiệm là từ 50 µM đến 0,05 µM. Chất chuẩn 0,5 McFarland Standard của mỗi chủng được pha loãng theo tỷ lệ 1:250 trong canh trường Mueller-Hinton Broth (MHB). Sau đó, 90 µL hỗn dịch nuôi cấy được bổ sung ngay khi bổ sung thuốc trong đĩa 96 lỗ để ủ qua đêm trong 18-20 giờ. MIC được xác định bằng mắt thường ở lỗ đầu tiên không có sự sinh trưởng có thể nhìn thấy ở nồng độ tương ứng.

Kết quả của các thí nghiệm này được đưa ra trong bảng 1.

Bảng 1

SEQ	Cấu trúc	<i>S.aureus</i> ATCC 29213 µM	<i>E.coli</i> ATCC 25922 µM
SEQ ID NO: 23	KFCVYVCYRGICYRRCK	1,6	0,4
SEQ ID NO: 24	KWCFRVCYRGVCYRRCR	1,6	0,4
SEQ ID NO: 1	KWCFRVCYRGICYRRCRD	1,6	0,4
SEQ ID NO: 13	KWCFRVCYRGICYRRCR	3,1	0,8
SEQ ID NO: 91	GFCWYVCYRGFCYRRCN	3,1	0,8
SEQ ID NO: 92	RGGRLCYCRRRFCVCVGR	3,1	3,1
SEQ ID NO: 93	RRWCFRVCYRGFCYRKCR	3,1	1,6
SEQ ID NO: 28	KWCFRVCYRGICYRKCR	3,1	1,6
SEQ ID NO: 94	GFCWYVCRRRFCYRRCN	3,1	0,4
SEQ ID NO: 25	KWCFRVCRRRFCYRRCR	3,1	0,8
SEQ ID NO: 26	GFCWYVCYRGICYRRCN-NH ₂	3,1	0,8

SEQ ID NO: 27	GFCWYVCYRGFCYRRCN-NH2	3,1	0,8
SEQ ID NO: 95	GFCWYVCRRRFCYRRCN	6,2	0,4
SEQ ID NO: 33	PGFCWYVCRRRFCYRRCN	6,2	0,4
SEQ ID NO: 34	PFCWYVCRRRFCYRRCN	6,2	0,4
SEQ ID NO: 35	GFCWYVCRRRFCHRRCN	6,2	0,4
SEQ ID NO: 36	GVCVYVCRRRFCYRRCN	6,2	0,4
SEQ ID NO: 37	GVCVYVCRRRFCYRRCN	6,2	0,4
SEQ ID NO: 38	GFCWYVCRRRFCYRRCN-NH2	6,2	0,4
SEQ ID NO: 39	PGFCWYVCRRRFCYRRCND	6,2	0,4
SEQ ID NO: 40	GFCWYVCRRRH CYRRCN	6,2	0,8
SEQ ID NO: 41	KFCVYVCRRRFCYRRCK	6,2	0,8
SEQ ID NO: 42	GHCWYVCRRRFCYRRCN	6,2	0,4
SEQ ID NO: 43	GFCWYVCRRRFCYRRCS	6,2	0,4
SEQ ID NO: 44	*GFCWYVCYRGICYRRCN-NH2	6,2	0,4
SEQ ID NO: 45	*GFCWYVCYRGFCYRRCN-NH2	6,2	0,8
SEQ ID NO: 16	GFCWYVCYRGICYRRCN	6,25	0,4
SEQ ID NO: 46	GFCWYVCYRGFCYRRCN	6,25	0,4
SEQ ID NO: 47	KFCWRVCRRRFCRRRCN	12,5	0,8
SEQ ID NO: 48	GFCWYVCRRGFCYRRCN	12,5	0,4
SEQ ID NO: 49	KWCFRVCRRNGVCYRRCR	12,5	0,2
SEQ ID NO: 50	GFCWYTCRRRFCYRRCN	12,5	0,4
SEQ ID NO: 51	GFCWYVCYRGFCHRRCN	25	6,2
SEQ ID NO: 52	GFCWYVCRRRFCHRRCN	25	0,8
SEQ ID NO: 53	**GFCWYVCRRRFCYRRCN	25	50

SEQ ID NO: 54	KFCWNVCRRRFCHRRCK	25	0,4
SEQ ID NO: 55	GFCWYVCRRGICYRRCN	25	0,8
SEQ ID NO: 56	GFCWYVCRRGICYRRCN	25	0,8
SEQ ID NO: 57	GFCWNVCRRRFCRRRCN	25	0,4
SEQ ID NO: 58	KFCVNV CYRGICHRRCK	25	0,2
SEQ ID NO: 59	KFCVNVCRRRFCHRRCK	25	0,8
SEQ ID NO: 60	KFCVNVCRRRFCRRRCK	25	0,4
SEQ ID NO: 61	GFCWYVCYRGFCYQQCN	25	6,2
SEQ ID NO: 62	GFCWYVCYRGFCYDDCN	25	50
SEQ ID NO: 63	GFCWYVCPKGYCYRRCN	50	50
SEQ ID NO: 64	GFCWYVCKNGFCYRRCN	50	3,1
SEQ ID NO: 65	RKGCKCKNGFCVCR-NH2	50	6,25
SEQ ID NO: 66	GFCWNVCRRRFCHRRCN	50	3,1
SEQ ID NO: 67	GFCWNVCRRRFCHRRCN	50	1,6
SEQ ID NO: 68	GFCWNV CYRGICHRRCN	50	1,6
SEQ ID NO: 69	KVCVNVCKQGICRKRCK	50	50
SEQ ID NO: 70	GCWYVCRNGVCYRRCN	50	25
SEQ ID NO: 71	GFCWYVCRNGVCYRRCN	50	3,1
SEQ ID NO: 72	GFCWNV CYRGFCHRRCN	50	3,1
SEQ ID NO: 73	GFCWYVCYRGFCYHHCN	50	3,1
SEQ ID NO: 74	NVCVVR CRRGFCNRRCK	50	12,5
SEQ ID NO: 75	KCVRVCRRRACRRRCK	50	50
SEQ ID NO: 76	KCVRVCRRGFCNRRCK	50	50
SEQ ID NO: 77	GFCWYVCKNGYCYRRCN	50	3,1
SEQ ID NO: 78	GFCWYVCRNGYCYRRCN	50	3,1
SEQ ID NO: 79	GFCWYVCRNGYCHRRCN	50	6,2
SEQ ID NO: 80	GFCWYVCYRGICHRRCN	50	1,6
SEQ ID NO: 81	KCVRVCRRGFCNRRCK	50	50

SEQ ID NO: 82	GFCRYVCYRGICRRRCN	50	6,2
SEQ ID NO: 83	KFCVNVCRNGICRRRCK	50	1,6
SEQ ID NO: 84	GVCVNVCRRRFCHRRCN	50	3,1
SEQ ID NO: 85	KKVCVNVCKQGICHKRCK	50	50
SEQ ID NO: 86	KKVCVNVCRQGICHRRCK	50	50
SEQ ID NO: 87	GFCRYVCRRGICRRRCN	50	12,5
SEQ ID NO: 88	KFCVNVCYRGICRRRCK	50	0,4
SEQ ID NO: 89	KCRRVCRRGFCYVVCN	50	25
SEQ ID NO: 90	GHCHHVCRRRHCHRRCN	50	50

* dùng để chỉ N-acetyl hóa

** dùng để chỉ sự cải biến axit N-palmitic

SEQ ID NO: 1 được chọn để nghiên cứu tiếp. Tính độc của SEQ ID NO: 1 đối với tế bào máu sinh vật nhân chuẩn được so sánh với tính độc của tachyplesin (SEQ ID NO: 13). Thử nghiệm dung huyết tế bào hồng cầu tiêu chuẩn đã được đề cập đến rõ ràng được sử dụng đối với nhiều loài để kiểm tra khả năng ly giải của các peptit. Tế bào hồng cầu (Red blood cell - RBC) được điều chế và được phân lập bằng vài bước ly tâm và rửa để loại bỏ phân đoạn huyết tương. Chuẩn độ liều lượng (50 μ M đến 0,05 μ M) peptit thử nghiệm và peptit đối chứng melittin được bố trí từ dung dịch gốc 50 mM trong đĩa 384 lỗ. RBC được điều chế được ủ với peptit trong một giờ ở 37°C. Tỷ lệ phần trăm dung huyết được đo bởi mật độ quang ở 405nm và sử dụng 1% TritonX100 ở dạng liều lực 100% (hundred percent effect - HPE) và dung dịch đệm phosphat đơn độc ở dạng hiệu lực 0% (zero percent effect - ZPE).

Các tác giả đã bất ngờ khám phá ra rằng SEQ ID NO: 1 không chỉ có hoạt tính kháng vi sinh vật được cải thiện mà còn có tính độc giảm đối với các tế bào hồng cầu. Kết quả của các thí nghiệm sử dụng các tế bào hồng cầu ở người, chó săn và chuột cống được minh

họa trên Fig. 1. Tóm lại, SEQ ID NO: 1 có tính độc đối với các tế bào hồng cầu ở người, chó săn hoặc chuột cống kém hơn 2-4 lần so với SEQ ID NO: 13. Ở các tế bào hồng cầu chuột nhắt hoặc bò, sự khác biệt này là không đáng kể.

Các dẫn xuất khác của SEQ ID NO: 1 đã được tổng hợp với phương pháp tổng hợp pha rắn như được mô tả trên đây. Hoạt tính kháng vi sinh vật được đánh giá bằng cách xác định MIC kháng lại *S. aureus* và *E. coli*, như được mô tả trên đây. Kết quả của các thí nghiệm này được đưa ra trong bảng 2.

Bảng 2

SEQ ID	Trình tự	S.aureus ATCC 29213 μM	E.coli 2 ATCC 5922 μM
SEQ ID NO: 3	GWCFRVCYRGICYRRCRD	6,2	3,1
SEQ ID NO: 4	KFCFRVCYRGICYRRCRD	3,1	1,6
SEQ ID NO: 5	KWCFYVCYRGICYRRCRD	6,2	1,6
SEQ ID NO: 2	RWCFRVCYRGICYRRCRD	12,5	0,8
SEQ ID NO: 6	KWCFRVCRRGICYRRCRD	12,5	3,1
SEQ ID NO: 96	KWCFRVCYGRICYRRCRD	3,1	1,6
SEQ ID NO: 7	KWCFRVCYRGVCYRRCRD	6,2	1,6
SEQ ID NO: 8	KWCFRVCYRGACYRRCRD	3,1	1,6
SEQ ID NO: 9	KWCFRVCYRGFCYRRCRD	6,2	3,1
SEQ ID NO: 10	KWCFRVCYRGICYHRCRD	6,2	1,6
SEQ ID NO: 11	KWCFRVCYRGICYRRCND	6,2	0,8
SEQ ID NO: 1	KWCFRVCYRGICYRRCRD	3,1	0,8

Hoạt tính kháng vi sinh vật của các peptit được liệt kê trong bảng 2 kháng lại các chủng MSSP khác nhau (*Staphylococcus pseudintermedius* nhạy Methicillin) và MRSP

(*Staphylococcus pseudintermedius* kháng Methicillin) được đánh giá tiếp. Các kết quả như trong bảng 3 và 4 tương ứng.

Bảng 3. MIC kháng lại các chủng MSSP chọn lọc

SEQ ID	49051	71990	72036	72191	76986	77378	78032	81923	84250	84658	86000	86001
3	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	0,4	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8
4	1,6	1,6	0,8	0,8	0,8	0,4	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8
5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
2	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	3,1	1,6	1,6
6	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	1,6	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
96	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
7	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6
9	1,6	1,6	0,8	1,6	0,8	0,4	0,8	1,6	1,6	1,6	0,8	0,8
10	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
11	0,8	1,6	0,8	0,8	0,8	0,4	0,8	1,6	0,8	0,8	0,4	0,8
1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

Bảng 4. MIC kháng lại các chủng MRSP chọn lọc

SEQ ID	71994	72035	72192	76923	79882	80729	81926	86002	87655	88493
3	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
4	1,6	1,6	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6	1,6	1,6
5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
2	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
6	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1

96	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
7	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6
9	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
10	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
11	1,6	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6
1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

Các peptit khác được tổng hợp như được mô tả trên đây. Các đặc tính kháng vi sinh vật của các peptit này đã được xác định và được tổng hợp dưới đây.

Bảng 5. Ảnh hưởng của các trình tự kháng vi sinh vật được chọn lọc đối với các chủng MSSP

SEQ ID	71990	72036	72191	76986	77378	78032	81923	84250	84658	86000	86001
97	3,1	3,1	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1	3,1	3,1	1,6	1,6
98	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
99	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	3,1	1,6
100	1,6	1,6	3,1	1,6	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
102	1,6	1,6	3,1	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
103	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	6,2	3,1	3,1	3,1
104	1,6	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	1,6	3,1	1,6
105	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6
106	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
107	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
108	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
109	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

110	1,6	3,1	3,1	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
112	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
113	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
114	1,6	3,1	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	1,6
115	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
116	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
117	1,6	1,6	1,6	0,8	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
118	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	1,6	1,6
28	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
29	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6	1,6	1,6
30	0,8	0,8	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6	1,6	1,6
31	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

Bảng 6

Ảnh hưởng của peptit kháng vi sinh vật đối với các vi khuẩn khác nhau. MR = MRSP, SA = *S. aureus*, EC = *E. coli*

SP = *S. pseudintermedius*

SEQ ID	MR 71994	MR 72035	MR 72192	MR 76923	MR 79882	MR 80279	MR 81926	MR 86002	MR 87665	MR 88493	SA 29213	EC 25922	SP 49051
97	1,6	3,1	3,1	1,6	1,6	3,1	1,6	3,1	3,1	3,1	6,2	3,1	3,1
98	1,6	3,1	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6
99	1,6	3,1	3,1	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	1,6	1,6	6,2	1,6	3,1
100	1,6	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	6,2	0,8	1,6
102	3,1	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	6,2	1,6	1,6
103	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	25	6,2	3,1
104	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	6,2	3,1	1,6

105	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	6,2	3,1	1,6
106	1,6	3,1	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	3,1	1,6
107	1,6	3,1	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	1,6
108	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	12,5	0,8	3,1
109	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6
110	3,1	3,1	3,1	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1	3,1	3,1	6,2	1,6	3,1
112	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6
113	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	6,2	1,6	1,6
114	3,1	3,1	3,1	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1	3,1	3,1	6,2	1,6	3,1
115	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	0,8	1,6
116	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6	6,2	0,8	1,6
117	1,6	1,6	0,8	1,6	0,8	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6	6,2	0,8	1,6
118	3,1	3,1	1,6	3,1	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6	1,6	12,5	1,6	3,1
28	1,6	3,1	3,1	1,6	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	6,2	0,8	1,6
29	1,6	1,6	0,8	1,6	0,8	0,8	0,8	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6
30	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6
31	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,1	1,6	1,6

Độ an toàn của các peptit được liệt kê trong bảng 2 được xác định bằng cách xác định khả năng sống sót của tế bào. Tế bào sừng biểu mô có nguồn gốc từ chó (Canine-derived epithelial keratinocyte - CPEK) được nhân lên để xác định khả năng sống sót của tế bào với sự có mặt của các peptit. Các tế bào được sinh trưởng từ dung dịch gốc đã được làm lạnh đông trong môi trường CnT-09-5 (với các chất bổ sung) đã được làm ấm trước trên đĩa T75 và được ủ qua đêm ở 37°C, 5% CO₂. Các tế bào được rửa bằng dung dịch đệm phosphat và được cung cấp thêm môi trường CnT-05-9 đã được làm ấm trước và được lặp lại trong vài ngày cho đến khi các tế bào đạt đến mật độ $6,6 \times 10^4$ tế bào/mL. Sau đó, các tế bào được chuyển đến đĩa 384 lỗ, được để yên và được cho dùng liều với các peptit và peptit đối chứng melittin (50 μ M đến 0,05 μ M) và được ủ qua đêm ở 37°C, 5% CO₂. 0,1%

TritonX100 làm (HPE) và dung dịch đệm phosphat một mình làm (ZPE) được bổ sung vào đĩa để tính toán phần trăm hiệu lực khi thử nghiệm được kết thúc với 10 μ L chất phản ứng thử nghiệm CELLTITER-GLO® đối với thiết bị đọc phát quang. Kết quả được đề xuất trong bảng 7.

Bảng 7

SEQ ID NO:	CPEK (50 μ M)	cRBC (50 μ M)
3	42,1	67,1
4	16,6	67,1
5	28,6	3,1
2	-1,7	64,0
6	4,1	1,1
96	51,9	101,4
7	11,3	84,1
8	24,6	30,2
9	52,3	101,3
10	31,5	101,1
11	22,0	57,8
1	21,5	20,5

Độ an toàn của các peptit được liệt kê trong bảng 6 được xác định bằng cách xác định khả năng sống sót của tế bào như được mô tả trên đây. Kết quả được đưa ra trong bảng 8.

Bảng 8

SEQ ID	cRBC (50 μ M)	CPEK (50 μ M)
97	31,2	12,9
98	35,0	9,3

99	100,0	19,9
100	100,0	29,5
102	23,9	-2,1
103	7,9	-0,5
104	100,6	6,0
105	97,9	8,6
106	101,5	25,2
107	101,8	26,3
108	27,7	9,6
109	99,8	19,2
110	46,3	10,7
112	61,0	14,2
113	86,3	15,7
114	97,9	11,9
115	94,6	5,1
116	87,0	16,0
117	97,8	14,7
118	98,3	9,1
28	94,4	19,4
29	68,2	17,5
30	63,5	17,0
31	43,5	11,0

Dữ liệu này chứng tỏ rằng peptit kháng vi sinh vật theo sáng chế không chỉ kháng lại hữu hiệu các chủng vi khuẩn thử nghiệm mà còn an toàn, đặc biệt là để dùng không toàn thân, chẳng hạn, dùng khu trú.

Tất cả các công bố được nêu trong bản mô tả, cả công bố đơn sáng chế và công bố phi sáng chế, đều cho thấy mức độ kỹ năng của người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực

liên quan đến sáng chế này. Tất cả các công bố này được kết hợp hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn ở cùng mức độ như thể mỗi công bố riêng rẽ được chỉ ra một cách cụ thể và riêng rẽ khi được kết hợp bằng cách viện dẫn.

Mặc dù sáng chế ở đây đã được mô tả có viện dẫn đến các phương án cụ thể, cần hiểu rằng các phương án này chủ yếu nhằm minh họa các nguyên tắc và ứng dụng của sáng chế hiện thời. Vì vậy, cần hiểu rằng nhiều cải biến có thể được tạo ra để minh họa các phương án và cần hiểu rằng các sắp đặt khác có thể được nghĩ ra mà không đi chệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế như được xác định bởi yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Trình tự axit amin có chiều dài gồm 18-21 axit amin và chứa, ở đầu tận cùng N của nó, SEQ ID NO: 1 (KWCFRVCYRGICYRRCRD) hoặc SEQ ID NO: 29 (PKWCFRVCYRGICYRRCRD) hoặc peptit khác với SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 29 ở một, hai, ba hoặc bốn axit amin, trong đó các axit amin khác với các axit amin của SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 29 độc lập được chọn từ nhóm gồm:

arginin hoặc glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 1 của SEQ ID NO: 1;

phenylalanin hoặc arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 2 của SEQ ID NO: 1;

valin hoặc tryptophan ở vị trí tương ứng với vị trí 4 của SEQ ID NO: 1;

tyrosin ở vị trí tương ứng với vị trí 5 của SEQ ID NO: 1;

arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 8 của SEQ ID NO: 1;

glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 9 của SEQ ID NO: 1;

arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 10 của SEQ ID NO: 1;

alanin, phenylalanin, hoặc valin ở vị trí tương ứng với vị trí 11 của SEQ ID NO: 1;

histidin ở vị trí tương ứng với vị trí 14 của SEQ ID NO: 1;

lysine ở vị trí tương ứng với vị trí 15 của SEQ ID NO: 1; và

asparagin ở vị trí tương ứng với vị trí 17 của SEQ ID NO: 1.

2. Trình tự axit amin theo điểm 1, chứa axit aspartic ở vị trí tương ứng với vị trí 18 của SEQ ID NO: 1.

3. Trình tự axit amin theo điểm 1, chứa asparagin ở vị trí tương ứng với vị trí 17 của SEQ ID NO: 1.

4. Trình tự axit amin theo điểm 1, chứa glyxin ở vị trí tương ứng với vị trí 1 của SEQ ID NO: 1.

5. Trình tự axit amin theo điểm 1, chứa alanin ở vị trí tương ứng với vị trí 11 của SEQ ID NO: 1.
6. Trình tự axit amin theo điểm 1, trong đó arginin có mặt ở vị trí tương ứng với vị trí 14 của SEQ ID NO: 1, ở vị trí tương ứng với vị trí 15 của SEQ ID NO: 1, hoặc cả hai.
7. Trình tự axit amin theo điểm 1, chứa arginin ở vị trí tương ứng với vị trí 14 của SEQ ID NO: 1 và vị trí tương ứng với vị trí 15 của SEQ ID NO: 1.
8. Trình tự axit amin theo điểm 1, trong đó trình tự axit amin có chiều dài 18 axit amin.
9. Trình tự axit amin theo điểm 1, trong đó peptit khác với SEQ ID NO: 1 ở ba, hai hoặc một axit amin.
10. Trình tự axit amin theo điểm 1 chứa, ở đầu tận cùng N của nó, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 (RWCFRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 3 (GWCFRVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 4 (KFCFRVCYRGICYRRCRD); SEQ ID NO: 5 (KWCFYVCYRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 6 (KWCFRVCRRGICYRRCRD), SEQ ID NO: 7 (KWCFRVCYRGVCYRRCRD), SEQ ID NO: 8 (KWCFRVCYRGACYRRCRD), SEQ ID NO: 9 (KWCFRVCYRGFCYRRCRD), SEQ ID NO: 10 (KWCFRVCYRGICYHRCRD), hoặc SEQ ID NO: 11 (KWCFRVCYRGICYRRCND).
11. Trình tự axit amin theo điểm 10 chứa SEQ ID NO: 1 SEQ ID NO: 3 hoặc SEQ ID NO: 11.
12. Trình tự axit amin theo điểm 10 chứa SEQ ID NO: 4 hoặc SEQ ID NO: 5 hoặc SEQ ID NO: 6 hoặc SEQ ID NO: 8.
13. Trình tự axit amin theo điểm 1, trong đó peptit là SEQ ID NO: 1 hoặc khác với trình tự này ở một axit amin.
14. Trình tự axit amin theo điểm 1, trong đó trình tự này có chiều dài 19 axit amin.
15. Trình tự axit amin theo điểm 14, trong đó peptit khác với SEQ ID NO: 29 ở ba, hai hoặc một axit amin.

16. Trình tự axit amin theo điểm 15, trong đó peptit là SEQ ID NO: 29 hoặc khác với trình tự này ở một axit amin.

17. Trình tự axit amin theo điểm 1, trong đó trình tự này chứa SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 29.

18. Chế phẩm chứa trình tự axit amin theo điểm 1 và chất mang được dụng.

19. Multime bao gồm nhiều đoạn lặp của trình tự axit amin theo điểm 1, trong đó trình tự axit amin này chứa SEQ ID NO: 29 hoặc khác với trình tự này ở một, hai hoặc ba axit amin, trong đó axit amin ở đầu tận cùng N của trình tự axit amin này là prolin và trình tự axit amin ở đầu tận cùng C là axit aspartic, trong đó các đoạn lặp được nối trực tiếp với nhau do đó tạo thành các liên kết D-P.

20. Multime theo điểm 19, trong đó số đoạn lặp trong multime này là 2-20.

21. Multime theo điểm 19, trong đó trình tự axit amin đã nêu chứa SEQ ID NO: 29 hoặc khác với trình tự này ở một axit amin.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> ZOETIS SERVICES LLC
 ZOOK, Christopher A
 KUHN, Michael
 SHEEHAN, Derek J
 PHELPS, Hilary J
 BAIMA, Eric J
 EWIN, Richard A

<120> PEPTIT KHÁNG VI SINH VẬT

<130> ZP000218A

<140> PCT/US2018/064029

<141> 2018-12-05

<150> 62/595,725

<151> 2017-12-07

<160> 117

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật

<400> 1

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

Arg Asp

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 2

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

Arg Asp

<210> 3
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 3

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

Arg Asp

<210> 4
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 4

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

Arg Asp

<210> 5
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 5

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

Arg Asp

<210> 6
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 6

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

Arg Asp

<210> 7
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 7

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

Arg Asp

<210> 8
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 8

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

Arg Asp

<210> 9
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 9

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

Arg Asp

<210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 10

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

Arg Asp

<210> 11

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 11

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

Asn Asp

<210> 12

<211> 19

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>

- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (1)..(1)
- <223> Không có mặt hoặc là Prolin

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (2)..(2)
- <223> Lysin, Arginin, Glycin, hoặc Prolin

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (3)..(3)
- <223> Phenylalanin, Tryptophan hoặc Arginin

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (5)..(5)
- <223> phenylalanin, valin hoặc tryptophan

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (6)..(6)
- <223> arginin, tyrosin hoặc phenylalanin

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (7)..(7)
- <223> valin hoặc alanin

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (9)..(9)
- <223> tyrosin, arginin, lysin hoặc tryptophan

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (10)..(10)
- <223> arginin, phenylalanin, hoặc glyxin

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (11)..(11)
- <223> arginin hoặc glyxin

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (12)..(12)
- <223> isoleuxin, alanin, phenylalanin, tyrosin hoặc valin

- <220>
- <221> dầu hiệu hỗn tạp
- <222> (15)..(15)

<223> arginin hoặc histidin

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (16)..(16)

<223> arginin hoặc lysin

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (18)..(18)

<223> arginin, lysin, alanin, hoặc asparagin

<220>

<221> dấu hiệu hỗn tạp

<222> (19)..(19)

<223> Axit amin bất kỳ, có thể có chiều dài từ 0-4 axit amin

<400> 12

Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Xaa
1				5					10					15	

Cys Xaa Xaa

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 13

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

Arg

<210> 14

<211> 4

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>

<221> PEPTIT

<222> (1)..(4)

<223> Not Arg Arg Arg Phe

<400> 14

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 15

Arg Arg Arg Phe

1

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 16

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

Asn

<210> 17

<211> 4

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 17

Tyr Arg Gly Ile

1

<210> 18

<211> 4
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 18

Tyr Arg Gly Val
 1

<210> 19
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 19

Tyr Arg Gly Phe
 1

<210> 20
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

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

<400> 20

Xaa Xaa Xaa
 1

<210> 21
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Đoạn peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 21

Phe Arg Val

1

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Đoạn peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 22

Trp Tyr Val

1

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 23

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

Lys

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 24

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

Arg

<210> 25
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 25

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

Arg

<210> 26
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>
 <221> Mod_res
 <222> (17)..(17)
 <223> Amit hóa

<400> 26

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

Asn

<210> 27
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Amit hóa

<400> 27

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

Asn

<210> 28

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 28

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

Cys Arg

<210> 29

<211> 19

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 29

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

Cys Arg Asp

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 30

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

Arg

<210> 31
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 31

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

Arg Asp

<210> 32

<400> 32
 000

<210> 33
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 33

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

Cys Asn

<210> 34
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 34

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

Asn

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 35

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

Asn

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 36

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

Asn

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 37

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

Asn

<210> 38
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Amit hóa

<400> 38

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

Asn

<210> 39
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 39

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

Cys Asn Asp

<210> 40
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 40

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

Asn

<210> 41
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 41

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

Lys

<210> 42
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 42

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

Asn

<210> 43
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 43

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

Ser

<210> 44
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-Axetyl hóa

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Amit hóa

<400> 44

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

Asn

<210> 45
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>
 <221> Mod-res
 <222> (1)..(1)
 <223> N-Axetyl hóa

<220>
 <221> Mod-res
 <222> (17)..(17)
 <223> Amit hóa

<400> 45

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

Asn

<210> 46
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 46

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

Asn

<210> 47
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 47

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

Asn

<210> 48
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 48

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

Asn

<210> 49
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 49

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

Arg

<210> 50
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 50

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

Asn

<210> 51
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 51

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

Asn

<210> 52
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 52

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

Asn

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>

<221> mod-res

<222> (1)..(1)

<223> N-Palmitoyl hóa

<400> 53

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

Asn

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 54

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

Lys

<210> 55

<211> 17

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 55

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

Asn

<210> 56
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 56

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

Asn

<210> 57
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 57

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

Asn

<210> 58
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 58

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

Lys

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 59

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

Lys

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 60

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

Lys

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 61

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

Asn

<210> 62
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 62

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

Asn

<210> 63
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 63

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

Asn

<210> 64
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 64

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

Asn

<210> 65
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<220>
 <221> mod_res
 <222> (14)..(14)
 <223> Amit hóa

<400> 65

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

<210> 66
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 66

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

Asn

<210> 67
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 67

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

Asn

<210> 68
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 68

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

Asn

<210> 69
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 69

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

Lys

<210> 70
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 70

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

<210> 71
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 71

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

Asn

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 72

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

Asn

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 73

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

Asn

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 74

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

Lys

<210> 75
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 75

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

<210> 76
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 76

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

<210> 77
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 77

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

Asn

<210> 78
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 78

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

Asn

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 79

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

Asn

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 80

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

Asn

<210> 81

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 81

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

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 82

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

Asn

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 83

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

Lys

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 84

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

Asn

<210> 85
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 85

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

Cys Lys

<210> 86
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 86

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

Cys Lys

<210> 87
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 87

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

Asn

<210> 88
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 88

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

Lys

<210> 89
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 89

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

<210> 90
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 90

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

Asn

<210> 91
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 91

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

Asn

<210> 92

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 92

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

Gly Arg

<210> 93

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 93

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

Cys Arg

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 94

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

Asn

<210> 95
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 95

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

Asn

<210> 96
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 96

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

Arg Asp

<210> 97
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 97

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

Arg Asp

<210> 98
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 98

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

Arg Asp

<210> 99
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 99

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

Arg Asp

<210> 100
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 100

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

Arg Asp

<210> 101
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 101

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

Cys Arg Asp

<210> 102

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 102

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

Arg Asp

<210> 103

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 103

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

Arg Asp

<210> 104

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 104

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

Arg Asp

<210> 105

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 105

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

Arg Asn

<210> 106

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 106

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

Arg Asp

<210> 107

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 107

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

Arg Asp

<210> 108
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 108

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

Arg Asp

<210> 109
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 109

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

Arg Asp

<210> 110
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 110

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

Arg Asp

<210> 111
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 111

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

Cys Arg Asp

<210> 112
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 112

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

Lys Asp

<210> 113
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 113

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

Ala Asp

<210> 114
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 114

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

Arg Arg

<210> 115

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 115

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

Asn Asp

<210> 116

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 116

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

Asn Asp

<210> 117

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit kháng vi sinh vật nhân tạo

<400> 117

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

Arg Asp

FIG. 1

