



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106794229 B

(45) 授权公告日 2020.12.18

(21) 申请号 201580022377.X	(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
(22) 申请日 2015.03.18	代理人 封新琴
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 106794229 A	(51) Int.Cl. A61K 38/50 (2006.01) C12N 9/78 (2006.01)
(43) 申请公布日 2017.05.31	(56) 对比文件 CN 1518595 A,2004.08.04 WO 2005/052145 A2,2005.06.09 US 2014/0348814 A1,2014.11.27 US 6,132,713 A,2000.10.17 Kalyan Das,et al.Crystal Structures of Arginine Deiminase with Covalent Reaction Intermediates: Implications for Catalytic Mechanism.《Structure》.2004,第12 卷657-667页. Anna Henningham,et al.Structure- Informed Design of an Enzymatically Inactive Vaccine Component for Group A Streptococcus.《mBio》.2013,第4卷(第4期),1- 9页.
(30) 优先权数据 61/954,929 2014.03.18 US	审查员 刘东吉
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2016.10.26	权利要求书2页 说明书57页 序列表89页
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2015/021189 2015.03.18	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02015/143006 EN 2015.09.24	
(73) 专利权人 瑞华药业集团 地址 中国台湾台北市内湖区瑞光路631号4 楼	
(72) 发明人 B·W·吴 R·阿尔玛西 何玮 R·E·肖沃尔特 何娇娟 郭云云 J·A·汤姆森	

(54) 发明名称
工程化嵌合聚乙二醇化ADI和使用方法

(57) 摘要
本发明提供了嵌合精氨酸脱亚胺酶(包括聚
乙二醇化嵌合精氨酸脱亚胺酶),和有关组合物
及其使用方法(包括治疗癌症的方法)。

1. 一种重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其包含源自第一微生物的精氨酸脱亚胺酶蛋白的催化结构域和源自第二微生物的精氨酸脱亚胺酶蛋白的 α -螺旋结构域,其中所述重组嵌合精氨酸脱亚胺酶由SEQ ID NO:55、56、35、58、34或59中的任一个所示的氨基酸序列或与其具有至少95%同一性的变体组成。

2. 根据权利要求1所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中至少一个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰。

3. 根据权利要求1所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其经由生物相容性接头与一个或多个聚乙二醇分子键合。

4. 根据权利要求3所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中所述聚乙二醇的总重均分子量为1,000至40,000。

5. 根据权利要求3所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中所述生物相容性接头包含琥珀酰基、酰胺基、酰亚胺基、氨基甲酸基、酯基、环氧基、羧基、羟基、碳水化合物、酪氨酸基团、半胱氨酸基团、组氨酸基团、亚甲基或其组合。

6. 根据权利要求5所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中所述琥珀酰基的来源是琥珀酰亚胺琥珀酸酯。

7. 一种多核苷酸,其编码根据权利要求1-2中任一项所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶。

8. 一种载体,其包含根据权利要求7所述的多核苷酸。

9. 一种分离的宿主细胞,其包含根据权利要求8所述的载体。

10. 一种组合物,其包含根据权利要求1-6中任一项所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶和生理上可接受的载体。

11. 权利要求10的组合物在制备用于治疗癌症、改善其症状或抑制其进展的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述癌症选自由以下组成的组:黑素瘤、胰腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、间皮瘤、淋巴瘤、肝细胞瘤、肉瘤、白血病、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肾癌、膀胱癌、子宫癌、食道癌、脑癌、头颈癌、宫颈癌和睾丸癌。

13. 根据权利要求2所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中至少5个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰。

14. 根据权利要求2所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中至少10个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰。

15. 根据权利要求2所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中至少15个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰。

16. 根据权利要求2所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中至少20个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰。

17. 根据权利要求3所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其经由生物相容性接头与1至10个聚乙二醇分子键合。

18. 根据权利要求3所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其经由生物相容性接头与 5 ± 3 个聚乙二醇分子键合。

19. 根据权利要求4所述的重组嵌合精氨酸脱亚胺酶,其中所述聚乙二醇的总重均分子

量为10,000至30,000。

20. 根据权利要求12所述的用途,其中所述白血病选自由以下组成的组:淋巴细胞性白血病、慢性骨髓细胞性白血病、急性髓性白血病。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述急性髓性白血病为复发急性髓性白血病。

22. 根据权利要求12所述的用途,其中所述脑癌选自由以下组成的组:神经胶质瘤和多形性成胶质细胞瘤。

工程化嵌合聚乙二醇化ADI和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请依据美国法典第35编第119(e)条要求2014年3月18日提交的美国申请第61/954,929号的优先权,该申请通过引用整体并入。

[0003] 关于序列表的声明

[0004] 与本申请相关的序列表以文本格式代替纸质副本提供,并且据此通过引用并入说明书中。含序列表的文本文件的名称为TDWG_002_02W0_ST25.txt。文本文件为约200KB,创建于2015年3月11日,并且以电子方式经由EFS-Web提交。

[0005] 背景

技术领域

[0006] 本发明一般涉及工程化ADI,尤其是经工程化而降低抗原性的重组嵌合ADI蛋白。此类工程化嵌合ADI蛋白对于治疗精氨酸依赖性疾病如癌症有用。

[0007] 相关技术的描述

[0008] 氨基酸剥夺疗法可以是一些形式的癌症的有效治疗。迄今为止,有一个已知关于这种方法的临床实例,其利用天冬酰胺酶降低天冬酰胺的循环水平并抑制蛋白质合成。这种治疗对急性淋巴母细胞性白血病特别有效(Avramis 2005,Viera Pinheiro 2004)。急性淋巴母细胞性白血病细胞需要氨基酸天冬酰胺才能生长和增殖。相反,大多数正常人类细胞能够合成天冬酰胺并且不受天冬酰胺损耗影响。因此,用天冬酰胺酶减少血清天冬酰胺可以选择性地杀伤癌细胞,而不伤害正常细胞、组织和宿主。已批准将大肠杆菌(E.coli)来源形式的天冬酰胺酶供人类使用。然而,仅在微生物中发现天冬酰胺酶;这样使其在人类中产生高免疫原性病情在注射后具有较短的血清半衰期(Avramis 2005)。为使得天冬酰胺酶成为一种更有效的药物,可通过用聚乙二醇(PEG)配制大肠杆菌来源的天冬酰胺酶以降低这种酶的免疫原性和相关变态反应将这些缺点减到最少。另外,PEG大大延长了天冬酰胺酶的循环半衰期,这降低了治疗频率和治疗总成本两者。PEG配制的天冬酰胺酶经批准使用并且以商品名Oncaspar®上市销售(Oncaspar® 2011,Avramis 2005,Viera Pinheiro 2004,Fu 2007,Zeidan 2008)。

[0009] 精氨酸是人类和小鼠的另一种非必需氨基酸(综述参见Rogers 1994)。在人类中,精氨酸可由瓜氨酸在两个步骤中经由Krebs(脲)循环酶精氨琥珀酸合成酶(ASS,L-瓜氨酸:L-天冬氨酸连接酶[AMP-形成],EC 6.3.4.5)和精氨琥珀酸裂解酶(ASL,L-精氨琥珀酸精氨酸裂解酶,EC 4.3.2)合成(Haines 2011,Wu 2009,Morris 2006,Husson 2003,Tapiero 2002,Rogers 1994)。ASS催化瓜氨酸和天冬氨酸转化为精氨琥珀酸,然后精氨琥珀酸被ASL转化为精氨酸和富马酸。

[0010] ADI-PEG 20治疗在一个时间段内需要多个剂量。在多次治疗后,可产生抗ADI-PEG 20抗体,该抗体可限制其持续有效性。因此,本领域需要ADI经工程化而提高和延长精氨酸损耗疗法的功效。

[0011] 参考文献:Oncaspar FDALabel, Revised 7, 2006; 2011年4月5日从FDA网站下载;

Avramis VI, Panosyan EH. 2005. Clin Pharmacokinet 44:367-393; Fu CH, Sakamoto KM. 2007. Expert Opin Pharmacother 8:1977-1984; Haines RJ等. 2011. Int J Biochem Mol Biol 2:8-23; Husson A等. 2003. Eur J Biochem 270:1887-1899; Morris SM Jr. 2006. Am J Clin Nutr 83 (Suppl):598S-512S; Viera Pinheiro JP, Boos J. 2004. Br J Haematol 125:117-127; Wu G等. 2009. Amino Acids 37:153-168; Zeidan A等. 2008. Expert Opin Biol Ther 9:111-119; Rogers QR. Special Publication 86, Agriculture Experiment Station, University of Illinois, April 4-5, 1994:9-21; Tapiero H, Mathe G, Couvreur P, Tew KD (2002) I. Arginine. Biomed Pharmacother 56:439-445; Wheatley DN (2004) Anticancer Drugs 15 (9):825-833; Feun LG等. British Journal of Cancer, 2012, 106, 1481-1485; Dillon BJ等, Cancer, 2004, 100 (4), 826-33.

[0012] 简述

[0013] 本发明的一个方面提供了一种重组嵌合精氨酸脱亚胺酶 (ADI), 其包含源自第一微生物的ADI蛋白催化结构域和源自第二微生物的ADI蛋白 α -螺旋结构域。在一个实施方案中, 第一微生物选自支原体属 (*Mycoplasma*)、梭菌属 (*Clostridium*)、芽孢杆菌属 (*Bacillus*)、疏螺旋体属 (*Borrelia*)、肠球菌属 (*Enterococcus*)、链球菌属 (*Streptococcus*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 和贾第虫属 (*Giardia*)。在另一个实施方案中, 第一微生物选自由以下组成的组: 肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumonia*)、人型支原体 (*Mycoplasma hominis*)、精氨酸支原体 (*Mycoplasma arginini*)、关节炎支原体 (*Mycoplasma arthritidis*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumonia*)、布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、阿氏疏螺旋体 (*Borrelia afzelii*)、肠贾第虫 (*Giardia intestinalis*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、地衣芽孢杆菌 (*Bacillus licheniformis*) 和粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)。再一个实施方案中, 第一微生物选自由以下组成的组: 精氨酸支原体、关节炎支原体、人型支原体、肺炎支原体、海豹脑支原体 (*Mycoplasma phocicerebrale*)、口腔支原体 (*Mycoplasma orale*)、猫支原体 (*Mycoplasma gateae*)、海豹支原体 (*Mycoplasma phocidae*)、鸽支原体 (*Mycoplasma columbinum*)、衣阿华支原体 (*Mycoplasma iowae*)、鳄鱼支原体 (*Mycoplasma crocodyli*)、发酵支原体 (*Mycoplasma fermentans*)、鸡支原体 (*Mycoplasma gallinarum*)、不活跃支原体 (*Mycoplasma iners*)、穿透支原体 (*Mycoplasma penetrans*)、鸡败血支原体 (*Mycoplasma gallisepticum*)、短吻鳄支原体 (*Mycoplasma alligatoris*)、运动支原体 (*Mycoplasma mobile*) 和山羊支原体 (*Mycoplasma capricolum*)。在一个实施方案中, 第二微生物任选地不同于第一微生物并且选自支原体属、梭菌属、芽孢杆菌属、疏螺旋体属、肠球菌属、链球菌属、乳杆菌属和贾第虫属。在另一个实施方案中, 第二微生物任选地不同于第一微生物并且选自由以下组成的组: 肺炎支原体、人型支原体、精氨酸支原体、关节炎支原体、酿脓链球菌、肺炎链球菌、布氏疏螺旋体、阿氏疏螺旋体、肠贾第虫、产气荚膜梭菌、地衣芽孢杆菌和粪肠球菌。再一个实施方案中, 第二微生物任选地不同于第一微生物并且选自由以下组成的组: 精氨酸支原体、关节炎支原体、人型支原体、肺炎支原体、海豹脑支原体、口腔支原体、猫支原体、海豹支原体、鸽支原体、衣阿华支原体、鳄鱼支原体、发酵支原体、鸡支原体、不活跃支原体、穿透支原体、鸡败血支原体、短吻鳄支原体、运动支原体和山羊支原体。

[0014] 在一个实施方案中,第一微生物选自由鸡支原体、不活跃支原体和鸽支原体组成的组并且第二微生物选自由鸡支原体、不活跃支原体和鸽支原体组成的组,其中所述第一和第二微生物任选地是不同微生物。

[0015] 在另一个实施方案中,第一微生物为精氨酸支原体并且第二微生物为关节炎支原体,并且在其它具体实施方案中,第一微生物为精氨酸支原体并且第二微生物为人型支原体或第一微生物为关节炎支原体并且第二微生物为精氨酸支原体。在某些实施方案中,第一微生物为猫支原体并且第二微生物为关节炎支原体。在某些实施方案中,第一微生物为猫支原体并且第二微生物为鸽支原体。在一些实施方案中,第一微生物为猫支原体并且第二微生物为海豹脑支原体。在一些实施方案中,第一微生物为猫支原体并且第二微生物为海豹支原体。在特定实施方案中,第一微生物为海豹脑支原体并且第二微生物为精氨酸支原体。在某些实施方案中,第一微生物为海豹脑支原体并且第二微生物为猫支原体。在具体实施方案中,第一微生物为海豹脑支原体并且第二微生物为海豹脑支原体。在某些实施方案中,第一微生物为海豹支原体并且第二微生物为精氨酸支原体。在一些实施方案中,第一微生物为海豹支原体并且第二微生物为关节炎支原体。在某些实施方案中,第一微生物为海豹支原体并且第二微生物为鸽支原体。在特定实施方案中,第一微生物为海豹支原体并且第二微生物为猫支原体。在某些实施方案中,第一微生物为海豹支原体并且第二微生物为海豹脑支原体。在一些实施方案中,第一微生物为鸡支原体并且第二微生物为鸽支原体。在某些实施方案中,第一微生物为鸡支原体并且第二微生物为不活跃支原体。在一些实施方案中,第一微生物为不活跃支原体并且第二微生物为鸽支原体。在某些实施方案中,第一微生物为不活跃支原体并且第二微生物为鸡支原体。

[0016] 说明性重组嵌合ADI分子包含、由或基本上由SEQ ID NO:4-13或22-59中任一个所列的氨基酸序列或与SEQ ID NO:4-13或22-59中任一个具有至少80%或90%序列同一性的变体组成。

[0017] 在本文描述的重组嵌合ADI的某些实施方案中,重组嵌合ADI已经被修饰以去除至少一个聚乙二醇化位点。在本文描述的重组嵌合ADI的另一个实施方案中,至少一个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰。在本文描述的重组嵌合ADI的某些实施方案中,至少5个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰,至少10个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰,至少15个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰,或至少20个赖氨酸残基已经通过氨基酸取代修饰。如本文所描述的说明性重组嵌合ADI分子包含SEQ ID NO:10-13中任一个所列的氨基酸序列。

[0018] 在本文描述的重组嵌合ADI的另一个实施方案中,ADI经由生物相容性接头与聚乙二醇共价键合。就这一点而言,精氨酸脱亚胺酶可与一个以上的聚乙二醇分子共价键合并且在某些实施方案中可与约1至约10个聚乙二醇分子共价键合并且在一个具体实施方案中,与 5 ± 3 个PEG分子共价键合。与本文所描述的ADI共价键合的PEG分子可为直链或支链PEG分子并且总重均分子量可为约1,000至约40,000并且在一个实施方案中为约10,000至约30,000。

[0019] 在本文描述的重组嵌合ADI的某些实施方案中,生物相容性接头包含琥珀酰基、酰胺基、酰亚胺基、氨基甲酸基、酯基、环氧基、羧基、羟基、碳水化合物、酪氨酸基团、半胱氨酸基团、组氨酸基团、亚甲基或其组合。在一个实施方案中,琥珀酰基的来源是琥珀酰亚胺琥珀

珀酸酯。

[0020] 本发明的其它方面提供了编码本文描述的重组嵌合ADI的多核苷酸,包含多核苷酸的载体及包含此类载体的分离的宿主细胞。

[0021] 可以选择或构建合适的载体,其含有适当调控序列,包括启动子序列、终止子序列、聚腺苷酸化序列、增强子序列、标记基因和其它适当的序列。载体可视情况而定为质粒、病毒例如噬菌体或噬菌粒。更多详情,参见例如Molecular Cloning:a Laboratory Manual:第2版,Sambrook等,1989,Cold Spring Harbor Laboratory Press。操纵核酸的许多已知技术和方法,例如在核酸构建体的制备、诱变、测序、向细胞中引入DNA和基因表达及蛋白质分析中,在Current Protocols in Molecular Biology,第2版,Ausubel等编,John Wiley&Sons,1992或其后续更新中有详细描述。

[0022] 正如本领域技术人员将理解的那样,在一些情况下可能有利的是产生具有非自然存在的密码子的多肽编码核苷酸序列。例如,可以选择特定原核或真核宿主偏好的密码子以增加蛋白质表达速率或产生具有预期性质,如比由自然存在的序列产生的转录产物更长的半衰期的重组RNA转录产物。此类多核苷酸通常称为“密码子优化”。本文描述的任何多核苷酸均可呈密码子优化形式利用。在某些实施方案中,多核苷酸可经密码子优化以用于特定细菌如大肠杆菌或酵母如酿酒酵母(*S.cerevisiae*)中(参见例如,Burgess-Brown等,Protein Expr Purif.59:94-102,2008)。

[0023] 在多种不同宿主细胞中用于蛋白质克隆和表达的系统是公知的。合适的宿主细胞包括哺乳动物细胞、细菌、酵母和杆状病毒系统。本领域中可用于异源多肽表达的哺乳动物细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾细胞、HEK-293细胞、人纤维肉瘤细胞系HT-1080(参见例如,Moran,Nat.Biotechnol.28:1139-40,2010)、NS0小鼠黑素瘤细胞和许多其它细胞。有用的哺乳动物宿主细胞系另外的实例包括经SV40转化的猴肾CV1系(COS-7,ATCC CRL 1651);人胚肾系(293细胞或亚克隆用于在悬浮培养中生长的293细胞,Graham等,J.Gen Virol.36:59(1977));幼仓鼠肾细胞(BHK,ATCC CCL 10);小鼠支持细胞(TM4,Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980));猴肾细胞(CV1ATCC CCL 70);非洲绿猴肾细胞(VERO-76,ATCC CRL-1587);人宫颈癌细胞(HELA,ATCC CCL 2);犬肾细胞(MDCK,ATCC CCL 34);布法罗大鼠肝细胞(BRL 3A,ATCC CRL 1442);人肺细胞(W138,ATCC CCL 75);人肝细胞(Hep G2,HB 8065);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562,ATCC CCL51);TR1细胞(Mather等,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982));MRC 5细胞;FS4细胞;和人肝细胞瘤系(Hep G2)。其它有用的哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢CHO细胞,包括DHFR-CHO细胞(Urlaub等,PNAS USA 77:4216(1980));和骨髓瘤细胞系如NS0和Sp2/0。对于适于多肽产生的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,参见例如,Yazaki和Wu,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C Lo编,Humana Press,Totowa,N.J.,2003),第255-268页。某些优选的哺乳动物细胞表达系统包括基于CHO和HEK293细胞的表达系统。哺乳动物表达系统可利用例如T型烧瓶、滚瓶或细胞工厂中的贴壁细胞系,或例如在1L和5L旋转器,5L、14L、40L、100L和200L搅拌釜式生物反应器或20/50L和100/200L WAVE生物反应器,本领域已知的其它生物反应器中的悬浮培养物。

[0024] 常见的细菌宿主为大肠杆菌。在原核细胞如大肠杆菌中蛋白质的表达在本领域中是非常确实的。综述,参见例如Pluckthun,A.Bio/Technology.9:545-551(1991)。在培养的

真核细胞中表达对于本领域技术人员也可用作重组产生多肽的选择(参见Ref, Curr.Opinion Biotech.4:573-576,1993;和Trill等,Curr.Opinion Biotech.6:553-560, 1995)。在具体实施方案中,蛋白质表达可受T7RNA聚合酶(例如,pET载体系列)控制。这些和相关实施方案可利用表达宿主菌株BL21(DE3),即BL21的 λ DE3溶原性细菌,其支持T7介导的表达而对于提高靶蛋白稳定性而言在lon和ompT蛋白酶上有缺陷。还包括携带编码很少用于大肠杆菌中的tRNA的质粒的表达宿主菌株,如Rosetta™(DE3)和Rosetta 2(DE3)菌株。也可使用试剂如Benzonase®核酸酶和BugBuster®蛋白提取试剂来改善细胞裂解和样品处理。对于细胞培养而言,自诱导培养基可提高许多表达系统,包括高通量表达系统的效率。这种类型的培养基(例如Overnight Express™自诱导系统)通过代谢转换逐渐引起蛋白质表达,无需添加人工诱导剂如IPTG。特定实施方案采用六组氨酸标签(如His•Tag®融合物),接着进行固定化金属亲和色谱(IMAC)纯化或相关技术。然而,在某些方面,可从大肠杆菌内含体分离临床级蛋白质,用或不用亲和标签(参见例如,Shimp等,Protein Expr Purif.50:58-67,2006)。作为另一实例,某些实施方案可采用冷休克诱导的大肠杆菌高产生产系统,因为在低温下大肠杆菌中蛋白质的过表达提高其溶解性和稳定性(参见例如,Qing等,Nature Biotechnology.22:877-882,2004)。

[0025] 另外,可为了调节插入序列的表达或以所需方式加工表达的蛋白质的能力来选择宿主细胞菌株。多肽的此类修饰包括但不限于翻译后修饰如乙酰化、羧化、糖基化、磷酸化、脂化和酰化。裂解蛋白质的“前体”形式的翻译后加工也可用于促进正确插入、折叠和/或功能。除细菌细胞外,还可选择对于此类翻译后活性具有或甚至缺乏特定细胞器和特征机制的不同宿主细胞如酵母、CHO、HeLa、MDCK、HEK293和W138以确保对目标蛋白质的正确修饰和加工。

[0026] 为了重组蛋白长期高产,通常优选稳定表达。例如,可使用可在相同或单独载体上含有病毒复制起点和/或内源性表达元件和可选标记基因的表达载体转化稳定表达目标多核苷酸的细胞系。载体引入之后,可使细胞在加富培养基中生长约1-2天,之后将其转入选择培养基。可选标记的用途是赋予选择抗性,并且它的存在允许成功表达引入序列的细胞生长和回收。可使用适于该细胞类型的组织培养技术使稳定转化细胞的抗性克隆物增殖。也可采用瞬时生成,例如通过瞬时转染或感染。适于瞬时生成的示例性哺乳动物表达系统包括基于HEK293和CHO的系统。

[0027] 经目标多核苷酸序列转化的宿主细胞可在适于蛋白质表达和从细胞培养物中回收的条件下培养。某些具体实施方案利用无血清细胞表达系统。实例包括可以在无血清培养基上生长的HEK293细胞和CHO细胞(参见例如Rosser等,Protein Expr.Purif.40:237-43,2005;和美国专利第6,210,922号)。

[0028] 可根据本领域已知的多种技术纯化和表征重组细胞生成的蛋白质。用于进行蛋白质纯化和分析蛋白质纯度的示例性系统包括快速蛋白质液相色谱法(FPLC)(例如,AKTA和Bio-Rad FPLC系统)、高压液相色谱法(HPLC)(例如,Beckman和Waters HPLC)。用于纯化的示例性化学方法包括离子交换色谱法(例如Q,S)、尺寸排阻色谱法、盐梯度、亲和纯化(例如Ni、Co、FLAG、麦芽糖、谷胱甘肽、蛋白质A/G)、凝胶过滤、反相、陶瓷HyperD®离子交换色谱法和疏水性相互作用柱,本领域已知的等等。还包括分析方法如SDS-PAGE(例如考马斯、

银染色)、免疫印迹、Bradford和ELISA,其可在生成或纯化过程的任何步骤期间利用,通常用于测量蛋白质组合物的纯度。

[0029] 还包括浓缩重组产生的蛋白质,如嵌合ADI蛋白的方法。实例包括冻干,通常在溶液含有除目标蛋白质以外的低溶性组分时采用冻干。冻干常常在HPLC运行之后进行,并且可以从混合物中去除大多数或全部挥发性组分。还包括超滤技术,其通常采用一张或多张选择性渗透膜来浓缩蛋白质溶液。该膜允许水和小分子通过并且保留蛋白质;除其它技术外,可通过机械泵、气压或离心将溶液压在膜上。

[0030] 在某些实施方案中,正如根据本领域的常规技术所测量的,嵌合ADI蛋白具有至少约90%的纯度。在某些实施方案,例如此类诊断组合物或某些治疗组合物中,嵌合ADI蛋白具有至少约95%的纯度。在具体实施方案,例如治疗或药物组合物中,嵌合ADI蛋白具有至少约97%或98%或99%的纯度。在其它实施方案中,例如当用作参考或研究试剂时,蛋白质可具有更低纯度,并且可具有至少约50%、60%、70%或80%的纯度。可整体上或相对于选定组分,例如其它蛋白质来测量纯度,例如在蛋白质基础上的纯度。

[0031] 在某些实施方案中,此处描述的组合物大约基本上不含内毒素,包括例如约95%不含内毒素,优选约99%不含内毒素,并且更优选约99.99%不含内毒素。如本文所述,可根据本领域的常规技术检测内毒素的存在。在具体实施方案中,嵌合ADI蛋白是在基本上无血清的培养基中由真核细胞如哺乳动物或人类细胞产生。

[0032] 本发明的另一方面提供了一种包含本文描述的一种或多种重组嵌合ADI和生理上可接受的载体的组合物。在一个实施方案中,该组合物还可包含自噬调节剂。自噬调节剂包括但不限于氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟氯喹、巴佛洛霉素A1 (bafilomycin A1)、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷(AICAR)、冈田酸(okadaic acid)、N6-巯基嘌呤核苷、长春碱、渥曼青霉素、雷帕霉素、依维莫司、二甲双胍、哌立福辛、白藜芦醇和他莫昔芬。在另一个实施方案中,包含本文描述的重组嵌合ADI的组合物还可包含化疗剂,例如但不限于多西他赛、卡铂、环磷酰胺、吉西他滨、顺铂、索拉非尼、舒尼替尼或依维莫司或其组合。

[0033] 本发明的另一个方面提供了一种治疗癌症、改善其症状或抑制其进展的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的包含本文描述的一种或多种重组嵌合ADI和生理上可接受的载体的组合物,从而治疗癌症、改善其症状或抑制其进展。就这一点而言,所述癌症可包括但不限于黑素瘤、胰腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、间皮瘤、淋巴细胞性白血病、慢性骨髓细胞性白血病、淋巴瘤、肝细胞瘤、肉瘤、白血病、急性髓性白血病、复发急性髓性白血病、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、肾癌、膀胱癌、子宫癌、食道癌、脑癌、头颈癌、宫颈癌、睾丸癌和胃部癌。

[0034] 序列简述

[0035] SEQ ID NO:1是野生型人型支原体ADI的氨基酸序列。

[0036] SEQ ID NO:2是野生型精氨酸支原体ADI的氨基酸序列。

[0037] SEQ ID NO:3是野生型关节炎支原体ADI的氨基酸序列。

[0038] SEQ ID NO:4是DS1重组嵌合ADI蛋白的氨基酸序列。

[0039] SEQ ID NO:5是DS2重组嵌合ADI蛋白的氨基酸序列。

[0040] SEQ ID NO:6是DS3重组嵌合ADI蛋白的氨基酸序列。

[0041] SEQ ID NO:7是DS4重组嵌合ADI蛋白的氨基酸序列。

[0042] SEQ ID NO:8是源自人型支原体Phoenix(参见SEQ ID NO:14;加上赖氨酸取代)(催化结构域)和精氨酸支原体(α -螺旋结构域)的重组嵌合ADI的氨基酸序列。

[0043] SEQ ID NO:9是源自人型支原体Phoenix(参见SEQ ID NO:14)(催化结构域)和关节炎支原体(α -螺旋结构域)的重组嵌合ADI的氨基酸序列。

[0044] SEQ ID NO:10是重组嵌合ADI蛋白的DS1-1赖氨酸减少突变体的氨基酸序列(参见表E3)。

[0045] SEQ ID NO:11是重组嵌合ADI蛋白的DS1-2赖氨酸减少突变体的氨基酸序列(参见表E3)。

[0046] SEQ ID NO:12是重组嵌合ADI蛋白的DS1-3赖氨酸减少突变体的氨基酸序列(参见表E3)。

[0047] SEQ ID NO:13是重组嵌合ADI蛋白的DS1-4赖氨酸减少突变体的氨基酸序列(参见表E3)。

[0048] SEQ ID NO:14是ADI Phoenix序列的氨基酸序列。除K112E和P210S取代外,这个ADI序列与人型支原体ADI相同。

[0049] SEQ ID NO:15是短吻鳄支原体ADI的氨基酸序列。

[0050] SEQ ID NO:16是鸽支原体ADI的氨基酸序列。

[0051] SEQ ID NO:17是鸡支原体ADI的氨基酸序列。

[0052] SEQ ID NO:18是猫支原体ADI的氨基酸序列。

[0053] SEQ ID NO:19是不活跃支原体ADI的氨基酸序列。

[0054] SEQ ID NO:20是海豹脑支原体ADI的氨基酸序列。

[0055] SEQ ID NO:21是海豹支原体ADI的氨基酸序列。

[0056] SEQ ID NO:22-59是嵌合ADI蛋白的氨基酸序列。

[0057] 发明详述

[0058] 本发明一般涉及嵌合ADI蛋白,例如与相应的野生型ADI分子相比经工程化而具有降低的抗原性。本发明还涉及用嵌合ADI并且尤其是用嵌合ADI-PEG 20治疗癌症和其它病症的方法。

[0059] 正常细胞生长不需要精氨酸,因为它们可以在ASS和ASL催化的两步法中由瓜氨酸合成精氨酸。相反,某些癌症不表达ASS。某些癌症不表达ASL,并且其它癌症可能具有削弱的ASS和/或ASL表达,或可能不表达ASS和/或ASL。因此,这些癌症对于精氨酸而言为营养缺陷型。这种代谢差异可加以利用以开发治疗这些形式的癌症的安全有效疗法。ADI催化精氨酸经由精氨酸双水解酶途径转化为瓜氨酸,并且因此可用于消除精氨酸。

[0060] 除非明确指出相反,否则本发明的实践将采用病毒学、免疫学、微生物学、分子生物学的常规方法和本领域技术范围内的重组DNA技术,为了说明的目的其中许多在下面有描述。在文献中全面解释了此类技术。参见,例如,Current Protocols in Protein Science,Current Protocols in Molecular Biology or Current Protocols in Immunology,John Wiley&Sons,New York,N.Y.(2009);Ausubel等,Short Protocols in Molecular Biology,第3版,Wiley&Sons,1995;Sambrook和Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(2001年第3版);Maniatis等Molecular Cloning:A Laboratory Manual(1982);DNA Cloning:A Practical Approach,第I和II卷(D.Glover编);

Oligonucleotide Synthesis (N.Gait编,1984);Nucleic Acid Hybridization (B.Hames&S.Higgins编,1985);Transcription and Translation (B.Hames&S.Higgins编,1984);Animal Cell Culture (R.Freshney编,1986);Perbal,A Practical Guide to Molecular Cloning (1984) 和其它类似参考文献。

[0061] 如本说明书和所附权利要求书中所用,除非另外明确指出,否则单数形式“一”、“一种(个)”和“所述(该)”包括复数指示物。

[0062] 在本说明书通篇,除非上下文另有要求,否则词“包含”或变型将被理解为暗指包括陈述的元素或整数或一组元素或整数,但是不排除任何其它元素或整数或其它组的元素或整数。

[0063] 用“约”意指与参考数量、水平、值、数字、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度多达约30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%的数量、水平、值、数字、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度。

[0064] 用“统计上显著”,意指结果不可能偶然发生。统计显著性可通过本领域已知的任何方法测定。显著性的常用度量包括p-值,这是如果虚假设为真,则会发生观察到的事件的频率或可能性。如果获得的p-值小于显著性水平,则拒绝虚假设。在简单情况下,将显著性水平定义为在0.05或更低的p-值下。

[0065] 除非另外明确规定,否则本说明书中的每个实施方案经必要修改适用于每个其它实施方案。

[0066] 标准技术可用于重组DNA、寡核苷酸合成及组装培养和转化(例如,电穿孔、脂质转染)。酶促反应和纯化技术可根据生产商的说明或如本领域通常所实现的那样或如本文所述进行。这些及相关技术和程序通常可根据本领域公知的常规方法并且如本说明书通篇所引用和讨论的各个总体和更具体的参考文献中所述那样进行。除非提供了具体定义,否则连同本文描述的分子生物学、分析化学、合成有机化学和医药化学使用的命名及其实验程序和技术是本领域公知且常用的那些。标准技术可用于重组技术、分子生物学、微生物学、化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗。

[0067] “患者”是指动物,在某些实施方案中是指哺乳动物,并且在具体实施方案中,是指人。

[0068] “生物相容性”是指通常对生物功能无害并且不会产生任何程度的不可接受的毒性,包括变应原和疾病状态的材料或化合物。

[0069] 术语“参考序列”通常是指与另一序列作比较的核酸编码序列或氨基酸序列。本文描述的所有多肽和多核苷酸序列均作为参考序列被包括在内,包括按名称描述的那些及表和序列表中描述的那些。

[0070] 在本公开通篇,可使用以下缩写:PEG,聚乙二醇;ADI,精氨酸脱亚胺酶;SS,琥珀酰亚胺琥珀酸酯;SSA,琥珀酰亚胺基琥珀酰亚胺;SPA,琥珀酰亚胺基丙酸酯;NHS,N-羟基-琥珀酰亚胺;ASS1或ASS,精氨琥珀酸合成酶;ASL,精氨琥珀酸裂解酶。

[0071] 在某些实施方案中,将本文所描述的嵌合ADI酶与源自人型支原体的基准ADI-PEG 20分子作比较。如本文中所用,“ADI-PEG 20”是指本领域已知的并且例如在US6183738;US6635462;Ascierto PA等.(2005) Pegylated arginine deiminase treatment of patients with metastatic melanoma:results from phase I and II studies.J Clin

Oncol23 (30):7660-7668;Izzo F等.(2004) Pegylated arginine deiminase treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma:results from phase I/II studies.J Clin Oncol 22(10):1815-1822;Holtsberg FW等.(2002) ,Poly(ethylene glycol) (PEG) conjugated arginine deiminase:effects of PEG formulations on its pharmacological properties.J Control Release 80(1-3):259-271;Kelly等,(2012) British Journal of Cancer 106,324-332中描述的ADI分子。正如技术人员公认的那样,该分子是源自人型支原体的聚乙二醇化(PEG 20,000)ADI酶,并且相对于野生型人型支原体ADI酶具有两个取代(K112E;P210S)。

[0072] 术语“多肽”、“蛋白质”和“肽”及“酶”可互换使用并且意指不限于任何特定长度的氨基酸聚合物。该术语不排除修饰如豆蔻酰化、硫酸化、糖基化、磷酸化及信号序列的添加或缺失。术语“多肽”或“蛋白质”或“酶”意指一条或多条氨基酸链,其中每条链包含通过肽键共价连接的氨基酸,并且其中所述多肽或蛋白质可包含多条非共价连接和/或通过肽键共价连接在一起的链,其具有天然蛋白质,即自然存在的且特别是非重组细胞或基因工程化或重组细胞产生的蛋白质的序列,并且包含具有天然蛋白质的氨基酸序列的分子,或具有天然序列的一个或多个氨基酸的缺失、添加和/或取代的分子。术语“多肽”和“蛋白质”明确地涵盖本公开的嵌合ADI酶,或具有嵌合ADI酶的一个或多个氨基酸的缺失、添加和/或取代的序列。在某些实施方案中,多肽是包含一个或多个重组DNA分子的重组细胞产生的“重组”多肽,重组DNA分子通常由异源多核苷酸序列或另外在细胞中未发现的多核苷酸序列的组合构成。

[0073] 本文提到的术语“分离蛋白”意指受试蛋白(1)不含通常在自然界中与之一起被发现的至少一些其它蛋白,(2)基本上不含来自于相同来源,例如来自于相同物种的其它蛋白,(3)由来自于不同物种的细胞表达,(4)已经与至少约50%在自然界中与之缔合的多核苷酸、脂质、碳水化合物或其它物质分开,(5)未(通过共价或非共价相互作用)与在自然界中与“分离蛋白”缔合的蛋白质部分缔合,(6)与在自然界中与之缔合的多肽可操作地缔合(通过共价或非共价相互作用),或(7)在自然界中不存在。此类分离蛋白可由基因组DNA、cDNA、mRNA或其它RNA编码,或可为合成来源的,或其任何组合。在某些实施方案中,分离蛋白基本上不含在其自然环境中发现的会干扰其用途(治疗、诊断、预防、研究或其它)的蛋白质或多肽或其它污染物。

[0074] 在本发明中,嵌合ADI或编码嵌合ADI的多核苷酸可由任何来源获得、克隆或产生,包括例如微生物、重组生物技术或其任何组合。例如,可由支原体属、梭菌属、芽孢杆菌属、疏螺旋体属、肠球菌属、链球菌属、乳杆菌属、贾第虫属的微生物克隆精氨酸脱亚胺酶。在某些实施方案中,由肺炎支原体、人型支原体、精氨酸支原体、关节炎支原体、海豹脑支原体、口腔支原体、猫支原体、海豹支原体、鸽支原体、衣阿华支原体、鳄鱼支原体、发酵支原体、穿透支原体、鸡败血支原体、鸡支原体、不活跃支原体、短吻鳄支原体、运动支原体和山羊支原体、化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、布氏疏螺旋体、阿氏疏螺旋体、肠贾第虫、产气荚膜梭菌、地衣芽孢杆菌、粪肠球菌、清酒乳杆菌(*Lactobacillus sake*)或其任何组合克隆精氨酸脱亚胺酶。在下面表A1中提供了这些精氨酸脱亚胺酶的氨基酸序列。

[0075]

表A1. 用于克隆嵌合ADI的示例性ADI序列		
来源	序列	SEQ ID NO:
人型支原体	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELETVLVHEPGR EIDYITPARLDELLFSAILESHDARKEHQSF VKIMKDRGINVVELTDLVAETYDLASKAA	1

[0076]

	KEEFIETFLEETVPVLTEANKEAVRAFLLSK PTHEMVEFMMSGITKYELGVESENELIVD PMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHFMRYIVRR RETLFARFVFRNHPKLVKTPWYYDPAMK MSIEGGDVFIYNNETLVVGVSSERTDLDTIT LLAKNIKANKEVEFEKRVAINVVKWTNLM HLDTWLTMLDKNKFLYSPIANDVFKFWD YDLVNGGAEPQPQLNGLPLDKLLASIINKE PVLPIGGAGATEMEIARETNFDGTNYLAI KPGLVIGYDRNEKTNAALKAAGITVLPFH GNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	
精氨酸支 原体	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGR EIDYITPARLDELFSAILSHDARKEHKQF VAELKANDINVVELIDLVAETYDLASQEAK DKLIEEFLEDSEPVLSSEHKVVVRNFLKAK KTSRELVEIMMAGITKYDLGIEADHELIVD PMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHYMRYKVR QRETLFSRFVFSNHPKLINTPWYYDPSLKL SIEGGDVFIYNNDTLVVGVSSERTDLQTVTL LAKNIVANKESSEFKRVAINVVKWTNLMH LDTWLTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDY DLVNGGAEPQPVENGLPLEGLLQSIINKKP VLIPIAGEGASQMEIERETHFDGTNYLAIRP GVVIGYSRNEKTNAALEAAGIKVLPFHGN QLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	2
关节炎支 原体	msvfdsfkfkihvyseigeletvlvhepgkeidyitparldellfs aileshdarkehkefvaelkkrinvelvdlivetydlaskeak eklleeflddsvpvldehrtvkkflqsqkstrslveymiagitk hdlkiesdlelivdpmnpnlyftrdpfasvgngvtihymrykvrq retlfsrfvfsnhpklvntpwyydpaegltieggdvfiynnndtlv vgvsertdlqtitllaknikankesefkrivainvpkwtnlmhltd wtmldkdkflyspiandvfkfwydlvnggdapqpvdngl pledllksiigkkptlipiagagasqidierethfdgtnylavapgi vigyarnektnaaleaagitvlpfrgnqlslgmgnarcmsmpls rkdvkw	3
短吻鳄支 原体	MSKINVYSEVGRLKEVLVHTPGDEIRRISP TRLEELLFSAILEPDTAIEEHKRFLNVLEKN GIKAIQLDELVAQTYDQVDQKIKDEFIDQW LQEAKPVLNDQLKKLVKNYLLKSQKEFST KKMVRIMMAGIDKKEINIDLDRDLVVDPM PNLYFTRDPFASVGNGISLHNMKYQTRKR ETIFAQFIFKYNKDYKTTPHWFDREFDHGSI EGGDVVFVYTKDTLVIGISERTTKEAVLNIA	15

[0077]

	KKIKANTDSKFKKIVAINVPPMPNLMHLD TWITMVDHDKFLYSPNMMKSLKFWLIDLS KEIKMVELEESLSNMLEAIIGKKPILIPAG KNASQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVVVGYSR SRNKLTQKALEDAGVKVLSFDGNQLSLG MGSARCMSMPLVREDIK	
鸽支原体	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPS RLDELLFSAILEPNEAIEHKGFLKILQDKG IKVIQLSDLVAETYTYHATQKEREAFIEKW LDEAEPALTKDLRAKVKSYSVLSKEGTPVA MVRTMMAGVSKQELNVESETELVDPMPL NLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVTRKRE TIFAEFIFATHPDYKTPHWFDRLEDEGNIEG GDVFIYNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKI KNNKEAKFKKIVAINVPPMPNLMHLDTWL TMVDKDKFLYSPNMLSVLKVWEIDLSKEI EMVETNKPLADVLESIIGVKPVLIPAGKG ATQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVVVGYSR NIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQLSLGMGS ARCMSMPLVREDVK	16
鸡支原体	MSKIRVYSEIGNLKKVLVHTPGDEIRRISPS RLEELLFSAVLEPNAAIEEHKRFVKLLED GIQAIQLSDLVAETYVKYATAEQKAAFIEK YLDEATPALSAENRERAKKYILSLEMQPV KMIRTMMAGLSKYELNVESNIELIIDPMPN LYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVVRKRETI FAEFIFAIHPEYKETPHWFDRLDHGSIEGG DVFVYNKDTLVIGVSERTNKEAIIITIAKHIQ DNKEAEFKKIVAINVPPMPNLMHLDTWLT MVDKNKFIYSPNMLSVLKIWEIDLAKPIE MVESNKSLETVLESIIGEKPIPIPIAGEGASQ LDIDIETHFDGTNYLTIAPGVVVGYSRNEK TEKALKAAGITVLSFEGNQLSLGMGSARC MSMPLVREDVK	17
猫支原体	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELESVLVHEPGR EIDYITPARLDELLFSAILESHDARKEHKLF VSELKANDINVVELTDLVTETYDLASQEA KDNLIEEFLEDSEPVLTEELKSVVRTYLKSI KSTRELIQMMMAGITKYDLGIEADHELIV DMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHYMRYKV RQRETLFSRFVFSNHPKLVNTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSERTDLET TLLAKNIVANKECEFKRIVAINVPKWTNL	18

[0078]

	MHLDTWLTMLDKDKFLYSPIANDVFKFW DYDLVNGGEEPQPVENGLPLEGLLESIINK KPILIPAGEGASQIDIERETHFDGTNYLAIR PGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIKVLPFHG NQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	
不活跃支原体	MSKINVYSEIGVLKEVLVHTPGDEIRRIAPS RLDELLFSAILEPSAAIQEHKSFLKILQDRG IKTIQLSDLVAETYKHYASEAEKEAFIEKYL DEATPVLSKDMRAKVKNYILSMQGEPAK MVRTMMAGVSKQELNVESEVELIVDPMP NLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVVRKRE TIFAEFIFSIHPEYKKTPHWFDRLDNGSIEG GDVFIYNKDTLVIGVSERTNKEAIIITIAKHI QDNKEAQFKKIVAINVPPMPNLMHLDTWL TMVDKNKFLYSPNMLSVLKVWEIDLSKPI EMVETNKPLAEVLESIIGEKPILIPAGKDA TQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVVVGYSRN VKTEAALRAAGVTVLSEFEGNQLSLGMGS ARCMSMPLVREDVK	19
海豹脑支原体	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELETVLVHEPGR EIDYITPARLDELLFSAILESHDARKEHQSF VKQLKDNGINVELTDLVAETFDLASKEE QEKLIEEFLEDSEPVLSAEHKTAVRKFLTSR KSTREMFVMMAGITKYDLGIEADHELIV DPMPNLYFTRDPFASVGNVGTIHYMRYKV RQRETLFSRFVFSNHPKLVKTPWYYDPAM KMSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLETI TLLAKNIKANKEVEFKRIVAINVPKWTNL MHLDTWLTMLDKDKFLYSPIANDVFKFW DYDLVNGGAEPQPKENGLPLEGLLQSIINK KPVLIPIAGNNASHIDIERETHFDGTNYLAI KPGVVIGYARNEKTNAALAAAGIKVLPFH GNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	20
海豹支原体	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELQTVLVHEPGR EIEYITPARLDELLFSAILESHDARKEHQEF VAELKKNNINVELTDLVSETYDMVSKEK QEKLIEEFLEDSEPVLSSEHKGLVRKFLKS LKSSKELIQYMMAGITKHDLNIEADHELIV DPMPNLYFTRDPFASVGNVGTIHYMRYKV RQRETLFSRFIFANHPKLMNTPLYYNPDM KLSIEGGDVVYNNETLVVGVSERTDLDTI TLLAKNIKANKEREFKRIVAINVPKWTNL MHLDTWLTMLDKDKFLYSPIANDVFKFW	21

[0079]

	DYDLVNGGDEPQPKVNGLPLEKLLESIINK KPILIPAGTSASNIDVERETHFDGTNYLAI APGVVIGYSRNVKTNEALEAAGIKVLPFK GNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	
--	--	--

[0080] 因此, 在一些实施方案中, 嵌合ADI中使用的ADI可包含来自表A1的氨基酸序列 (SEQ ID NO:1-3或15-21中的任一个) 或其具有ADI活性的变体 (例如, 能够使精氨酸代谢为瓜氨酸和氨) 或其具有ADI活性的片段, 或其具有ADI活性的工程化嵌合体。

[0081] 在下面表A2中提供了示例性嵌合ADI的序列。

[0082]

表A2.嵌合ADI		
名称	序列	SEQ ID NO:
DS1	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKQFVAELKANDI NVVELVDLIVETYDLASKEAKEKLLEEFLLDDSV VLSDEHRATVKKFLQSQKSTRSLVEYMIAGITKH DLKIESDLELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIH YMRYKVRQRETLSRFVFSNHPKLINTPWYYDPS LKLSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTVTLL AKNIVANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWL TMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEPQ PVENGLPLEGLLQSIINKKPVLPIAGEGASQMEIE RETHFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAA GIKVLPHGNGQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVK W	4
DS2	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKQFVAELKANDI NVVELTDLVAETYDLASRAAKEEFIEFLEETVPV LTEANREAVRAFLLSKPTHEMVEFMMSGITKYEL GVESENELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLSRFVFSNHPKLINTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTVTLLA KNIVANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLT MLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEPQP VENGLPLEGLLQSIINKKPVLPIAGEGASQMEIER ETHFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAG IKVLPHGNGQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	5

[0083]

DS3	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELETVLVHEPGKEIDYI TPARLDELLFSAILESHDARKEHKEFVAELKKRGI NVVELIDLVAETYDLASQEAKDKLIEEFLEDSEPV LSEEHKVVVRNFLKAKKTSRELVEIMMAGITKYD LGIEADHELIVDPMPLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLSRFVFSNHPKLVNTPWYYDPA EGLTIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTITLLA KNIKANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLT MLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGDAPQP VDNGLPLEDLLKSIIGKKPTLIPIAGAGASQIDI ERE THFDGTNYLAVAPGIVIGYARNEKTNAALEAAGI TVLPFRGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	6
DS4	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELETVLVHEPGKEIDYI TPARLDELLFSAILESHDARKEHKEFVAELKKRGI NVVELTDLVAETYDLASRAAKEEFIEETFLEETVPV LTEANREAVRAFLLSKPTHEMVEFMMSGITKYEL GVESENELIVDPMPLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLSRFVFSNHPKLVNTPWYYDPA EGLTIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTITLLA KNIKANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLT MLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGDAPQP VDNGLPLEDLLKSIIGKKPTLIPIAGAGASQIDI ERE THFDGTNYLAVAPGIVIGYARNEKTNAALEAAGI TVLPFRGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	7
C2D S1	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKQFVAELKANDIN VVELDELVAQTYDQVDQKIKDEFIDQWLQEAKP VLNDQLKKLVKNYLLKSQKEFSTKKMVRIMMA GIDKKEINIDLRDLVVDPMPLYFTRDPFASVGN GVTIHYMRYKVRQRETLSRFVFSNHPKLINTPW YYDPSLKLSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQT VTLLAKNIVANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLD TWLTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGA EPQPVENGLPLEGLLQSIINKKPVLPIAGEGASQM EIERETHFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALE AAGIKVLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDV KW	22
C2D S3	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKQFVAELKANDIN VVELVDLIVETYDLASKEAKEKLLEEFLLDDSVPV LSDEHRATVKKFLQSQKSTRSLVEYMIAGITKHD LKIESDLELIVDPMPLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLSRFVFSNHPKLINTPWYYDPSL	23

[0084]

	KLSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTVTLLA KNIVANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTM LDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEPQPVE NGLPLEGLLQSIINKKPVLIPIAGEGASQMEIERET HFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIK VLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	
C2D S4	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKQFVAELKANDIN VVELSDLVAETYTYHATQKEREAFIEKWLDEAEP ALTDLRAKVKSIVLSKEGTPVAMVRTMMAGVS KQELNVESETELVVDPMPLYFTRDPFASVGNGV TIHYMRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLINTPWYY DPSLKLSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTVT LLAKNIVANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTW LTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEP QPVENGLPLEGLLQSIINKKPVLIPIAGEGASQMEI ERETHFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEA AGIKVLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVK W	24
C2D S5	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKQFVAELKANDIN VVELTDLVTETYDLASQEAKDNLIEEFLEDSEPV TEELKSVVRTYLKSIKSTRELIQMMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLINTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTVTLLA KNIVANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTM LDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEPQPVE NGLPLEGLLQSIINKKPVLIPIAGEGASQMEIERET HFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIK VLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	25
C2D S6	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKQFVAELKANDIN VVELTDLVAETFDLASKEEQEKLIEEFLEDSEPVLS EAHKTAVRKFLTSTRKSTREMVEFMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLINTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTVTLLA KNIVANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTM LDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEPQPVE NGLPLEGLLQSIINKKPVLIPIAGEGASQMEIERET HFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIK VLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	26

[0085]

C2D S7	MSVFDSKFKGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKQFVAELKANDIN VVELTDLVSETYDMVSKEKQEKLIEEFLEDSEPV SEEHKGLVRKFLKSLKSSKELIQYMMAGITKHDL NIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLINTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLQTVTLA KNIVANKESEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTM LDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEPQPVE NGLPLEGLLQSIINKKPVLIPIAGEGASQMEIERET HFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIK VLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	27
C4D S1	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPSRLDEL LFAILEPNEAIKEHKGFLKILQDKGIKVIQLDELV AQTYDQVDQKIKDEFIDQWLQEAKPVLNDQLKK LVKNYLLKSQKEFSTKKMVRIMMAGIDKKEINID LDRDLVDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKY VTRKRETIFAEFIFATHPDYKTTPHWFDRLDEGNI EGGDVFIYNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKIKN NKEAKFKKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKD KFLYSPNMLSVLKVWEIDLSKEIEMVETNKPLAD VLESIIGVKPVLIPIAGKGATQLDIDIETHFDGTNYL TIAPGVVVGYSRNIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQ LSLGMGSARCMSMPLVREDVK	28
C4D S2	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPSRLDEL LFAILEPNEAIKEHKGFLKILQDKGIKVIQLIDLVA ETYDLASQEAKDKLIEEFLEDSEPVLSEEHKVVV RNFLKAKKTSRELVEIMMAGITKYDLGIEADHELI VDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVTRKRE TIFAEFIFATHPDYKTTPHWFDRLDEGNIEGGDVFI YNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKIKNNKEAKFK KIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKDKFLYSPN MLSVLKVWEIDLSKEIEMVETNKPLADVLESIIGV KPVLIPIAGKGATQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVV VGYSRNIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQSLGMGS ARCMSMPLVREDVK	29
C4D S3	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPSRLDEL LFAILEPNEAIKEHKGFLKILQDKGIKVIQLVDLI VETYDLASKEAKEKLLEEFLLDDSPVLSDEHRAT VKKFLQSQKSTRSLVEYMIAGITKHDLKIESDLEL IVDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVTRKR ETIFAEFIFATHPDYKTTPHWFDRLDEGNIEGGDV FIYNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKIKNNKEAKF	30

[0086]

	KKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKDKFLYSPN MLSVLKVWEIDLSKEIEMVETNKPLADVLESIIGV KPVLIPIAGKGATQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVV VGYSRNIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQLSLGMGS ARCMSMPLVREDVK	
C4D S5	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPSRLDEL LFSAILPNEAIAKEHKGFLKILQDKGIKVIQLTDLV TETYDLASQEAKDNLIEEFLEDSEPVLTEELKSVV RTYLKSIKSTRELIQMMMAGITKYDLGIEADHELI VDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVTRKRE TIFAEFIFATHPDYKTTPHWFDRLDEGNIEGGDVFI YNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKIKNNKEAKFK KIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKDKFLYSPN MLSVLKVWEIDLSKEIEMVETNKPLADVLESIIGV KPVLIPIAGKGATQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVV VGYSRNIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQLSLGMGS ARCMSMPLVREDVK	31
C4D S6	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPSRLDEL LFSAILPNEAIAKEHKGFLKILQDKGIKVIQLTDLV AETFDLASKEEQEKLIEEFLEDSEPVLSEAHKTAV RKFLT SRKSTREMVEFMMAGITKYDLGIEADHEL IVDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVTRKR ETIFAEFIFATHPDYKTTPHWFDRLDEGNIEGGDV FIYNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKIKNNKEAKF KKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKDKFLYSPN MLSVLKVWEIDLSKEIEMVETNKPLADVLESIIGV KPVLIPIAGKGATQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVV VGYSRNIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQLSLGMGS ARCMSMPLVREDVK	32
C4D S7	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPSRLDEL LFSAILPNEAIAKEHKGFLKILQDKGIKVIQLTDLV SETYDMVSKEKQEKLIEEFLEDSEPVLSEEHKGLV RKFLKSLKSSKELIQYMMAGITKHDLNIEADHELI VDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVTRKRE TIFAEFIFATHPDYKTTPHWFDRLDEGNIEGGDVFI YNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKIKNNKEAKFK KIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKDKFLYSPN MLSVLKVWEIDLSKEIEMVETNKPLADVLESIIGV KPVLIPIAGKGATQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVV VGYSRNIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQLSLGMGS ARCMSMPLVREDVK	33
C4D S8	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPSRLDEL LFSAILPNEAIAKEHKGFLKILQDKGIKVIQLSDLV	34

[0087]

	AETYVKYATAEQKA AFIEKY LDEATP ALSAENRE RAKKYILSLEMQPVKMIRTM MAGLSKYELNVES NIELIIDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVT RKRETIFA EFIFATHPDYKTTPHWFDRLDEGNIEG GDVFIYNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKIKNNK EAKFKKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKDKF LYSPNMLSVLKVWEIDLSKEIEMVETNKPLADVL ESIIGVKPVLPIAGKGATQLDIDIETHFDGTNYLTI APGVVVGYSRNIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQLS LGMGSARCMSMPLVREDVK	
C4D S9	MSKINVYSEIGELKEVLVHTPGDEIRRISPSRLDEL LFSAILPNEAIEKHKGFLKILQDKGIKVIQLSDLV AETYKHYASEAEKEAFIEKY LDEATPVLSKDMRA KVKNYILSMQGEVPVKMVRTMMAGVSKQELNVE SEVELIVDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKY VTRKRETIFA EFIFATHPDYKTTPHWFDRLDEGNI EGGDVFIYNKDTLVIGVSERTNKEAILTIAKKIKN NKEAKFKKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKD KFLYSPNMLSVLKVWEIDLSKEIEMVETNKPLAD VLESIIGVKPVLPIAGKGATQLDIDIETHFDGTNYL TIAPGVVVGYSRNIKTEAALRAAGVTVLSFEGNQ LSLGMGSARCMSMPLVREDVK	35
C5D S1	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKL FVSELKANDIN VVELDELVAQTYDQVDQKIKDEFIDQWLQEAKP VLNDQLKKLVKNYLLKSQKEFSTKKMVRIMMA GIDKKEINIDLDRDLVDPMPNLYFTRDPFASVGN GVTIHYMRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVNTPW YYDPSLKLSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSERTDLET VTLLAKNIVANKECEFKRIVAINVPKWTNLMHLD TWLTM LDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGE EPQPVENGLPLEGLLESINKKPIPIIAGEGASQIDI ERETHFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEA AGIKVLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVK W	36
C5D S2	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKL FVSELKANDIN VVELIDLVAETYDLASQEAKDKLIEEFLEDSEPV LSEEHKVVVRNFLKAKKTSRELVEIMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNVGTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVNTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSERTDLETVTLLAK NIVANKECEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTM L	37

[0088]

	DKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGEEPQPVEN GLPLEGLLESINKKPIPIPIAGEGASQIDIERETHFD GTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIKVLP FHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	
C5D S3	MSVFDSKFNHIVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKL FVSELKANDIN VVELVDLIVETYDLASKEAKEKLLEEFLLDDSVPV LSDEHRATVKKFLQSQKSTRSLVEYMIAGITKHD LKIESDLELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVNTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSSERTDLETVTLLAK NIVANKECEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTML DKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGEEPQPVEN GLPLEGLLESINKKPIPIPIAGEGASQIDIERETHFD GTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIKVLP FHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	38
C5D S4	MSVFDSKFNHIVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKL FVSELKANDIN VVELSDLVAETYTYHATQKEREAFIEKWLDEAEP ALTKDLRAKVKS YVLSKEGTPVAMVRTMMAGVS KQELNVESETELVVDPMNLYFTRDPFASVGNGV TIHYMRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVNTPWYY DPSLKLSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSSERTDLETVT LLAKNIVANKECEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTW LTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGEEPQ PVENGLPLEGLLESINKKPIPIPIAGEGASQIDIERE THFDGTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGI KVLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	39
C5D S6	MSVFDSKFNHIVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKL FVSELKANDIN VVELTDLVAETFDLASKEEQEKLIEEFLEDSEPVLS EAHKTA VRKFLT SRKSTREMVEFMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVNTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSSERTDLETVTLLAK NIVANKECEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTML DKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGEEPQPVEN GLPLEGLLESINKKPIPIPIAGEGASQIDIERETHFD GTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIKVLP FHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	40
C5D S7	MSVFDSKFNHIVYSEIGELESVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHKL FVSELKANDIN VVELTDLVSETYDMVSKEKQEKLEEFLEDSEPV	41

[0089]

	SEEHKGLVRKFLKSLKSSKELIQYMMAGITKHDL NIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVNTPWYYDPSL KLSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSSERTDLETVTLLAK NIVANKECEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTM DKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGEEPQPVEN GLPLEGLLESINKKPIPIAGEGASQIDIERETHFD GTNYLAIRPGVVIGYSRNEKTNAALEAAGIKVLP FHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	
C6D S1	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELETVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHQSFVKQLKDNGIN VVELDELVAQTYDQVDQKIKDEFIDQWLQEAKP VLNDQLKKLVKNYLLKSQKEFSTKKMVRIMMA GIDKKEINIDLDRDLVVDPMPLYFTRDPFASVGN GVTIHYMRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVKTPW YYDPAMKMSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSSERTDLE TITLLAKNIKANKEVEFKRIVAINVPKWTNLMHL DTWLTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGG AEPQPKENGLPLEGLLQSIINKKPVLIPIAGNNASH IDIERETHFDGTNYLAIKPGVVIGYARNEKTNAAL AAAGIKVLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKD VKW	42
C6D S2	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELETVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHQSFVKQLKDNGIN VVELIDLVAETYDLASQEAKDKLIEEFLEDSEPV SEEHKVVRNFLKAKKTSRELVEIMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVKTPWYYDPA MKMSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSSERTDLETITLLA KNIKANKEVEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLT MLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEPQP KENGLPLEGLLQSIINKKPVLIPIAGNNASHIDIERE THFDGTNYLAIKPGVVIGYARNEKTNAALAAAGI KVLPFHGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	43
C6D S3	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELETVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHQSFVKQLKDNGIN VVELVDLIVETYDLASKEAKEKLLEEFLLDDSV LSDEHRATVKKFLQSQKSTRSLVEYMIAGITKHD LKIESDLELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVKTPWYYDPA MKMSIEGGDVFIYNNNTLVVGVSSERTDLETITLLA KNIKANKEVEFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLT MLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAEPQP	44

[0090]

	KENGLPLEGLLQSIINKKPVLPIAGNNASHIDIERE THFDGTNYLAIKPGVVIGYARNEKTNAALAAAGI KVLPHFGNQSLGGMGNARCMSMPLSRKDVKW	
C6D S4	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELETVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHQSFVKQLKDNGIN VVELSDLVAETYTYHATQKEREAFIEKWLDEAEP ALTKDLRAKVKSIVLSKEGTPVAMVRTMMAGVS KQELNVESETELVVDPMPLYFTRDPFASVGNGV TIHYMRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVKTPWYY DPAMKMSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLETIT LLAKNIKANKEVEFKRIVAINVPKWTNLMHLD TWTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAE PQPKENGLPLEGLLQSIINKKPVLPIAGNNASHIDI ERETHFDGTNYLAIKPGVVIGYARNEKTNAALAA AGIKVLPFHGNQSLGGMGNARCMSMPLSRKDV KW	45
C6D S5	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELETVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHQSFVKQLKDNGIN VVELTDLVTETYDLASQEAKDNLIEEFLEDSEPV LTELKSVVRTYLKSIKSTRELIQMMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVKTPWYYDPA MKMSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLETITLLA KNIKANKEVEFKRIVAINVPKWTNLMHLD TWTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAE PQP KENGLPLEGLLQSIINKKPVLPIAGNNASHIDIERE THFDGTNYLAIKPGVVIGYARNEKTNAALAAAGI KVLPHFGNQSLGGMGNARCMSMPLSRKDV KW	46
C6D S7	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELETVLVHEPGREIDYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHQSFVKQLKDNGIN VVELTDLVSETYDMVSKEKQEKLIEEFLEDSEPV LSEEHKGLVRKFLKSLKSSKELIQYMMAGITKHDL NIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFVFSNHPKLVKTPWYYDPA MKMSIEGGDVFIYNNDTLVVGVSERTDLETITLLA KNIKANKEVEFKRIVAINVPKWTNLMHLD TWTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGAE PQP KENGLPLEGLLQSIINKKPVLPIAGNNASHIDIERE THFDGTNYLAIKPGVVIGYARNEKTNAALAAAGI KVLPHFGNQSLGGMGNARCMSMPLSRKDV KW	47
C7D S1	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELQTVLVHEPGREIEYIT PARLDELLFSAILESHDARKEHQEFVAELKKNIN VVELDELVAQTYDQVDQKIKDEFIDQWLQEAKP	48

[0091]

	VLNDQLKKLVKNYLLKSQKEFSTKKMVRIMMA GIDKKEINIDLDRDLVVDPMPLYFTRDPFASVGN GVTHYMRKVRQRETLFSRFIFANHPKLMNTPL YYNPDMKLSIEGGDVFFVYNNETLVVGVSERTDL DTITLLAKNIKANKEREFKRIVAINVPKWTNLMH LDTWLTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNG GDEPQPKVNGLPLEKLLESIINKKPILIPAGTSASN IDVERETHFDGTNYLAIAPGVVIGYSRNVKTNEA LEAAGIKVLPFKGNQLSLGMGNARCMSMPLSRK DVKW	
C7D S2	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELQTVLVHEPGREIEYIT PARLDELLFSAILSHDARKEHQEFVAELKKNNIN VVELIDLVAETYDLASQEAQDKLIEEFLEDSEPV SEEHKVVVRNFLKAKKTSRELVEIMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPLYFTRDPFASVGNGVTHY MRKVRQRETLFSRFIFANHPKLMNTPLYNPDM KLSIEGGDVFFVYNNETLVVGVSERTDLDTITLLAK NIKANKEREFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTML DKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGDEPQPKV NGLPLEKLLESIINKKPILIPAGTSASNIDVERETH FDGTNYLAIAPGVVIGYSRNVKTNEALEAAGIKV LPFKGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	49
C7D S3	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELQTVLVHEPGREIEYIT PARLDELLFSAILSHDARKEHQEFVAELKKNNIN VVELVDLIVETYDLASKEAKEKLLEEFLLDDSPV LSDEHRATVKKFLQSQKSTRSLVEYMIAGITKHD LKIESDLELIVDPMPLYFTRDPFASVGNGVTHY MRKVRQRETLFSRFIFANHPKLMNTPLYNPDM KLSIEGGDVFFVYNNETLVVGVSERTDLDTITLLAK NIKANKEREFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTML DKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGDEPQPKV NGLPLEKLLESIINKKPILIPAGTSASNIDVERETH FDGTNYLAIAPGVVIGYSRNVKTNEALEAAGIKV LPFKGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	50
C7D S4	MSVFDSKFNGIHVYSEIGELQTVLVHEPGREIEYIT PARLDELLFSAILSHDARKEHQEFVAELKKNNIN VVELSDLVAETYTYHATQKEREAFIEKWLEAEP ALTKDLRAKVKSYSVLSKEGTPVAMVRTMMAGVS KQELNVESETELVVDPMPLYFTRDPFASVGNV THYMRKVRQRETLFSRFIFANHPKLMNTPLY NPDMKLSIEGGDVFFVYNNETLVVGVSERTDLDTI TLLAKNIKANKEREFKRIVAINVPKWTNLMHLD TWLTMLDKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGDE	51

[0092]

	PQPKVNGLPLEKLLESIINKKPILIPAGTSASNIDV ERETHFDGTNYLAIAPGVVIGYSRNVKTNEALEA AGIKVLPFKGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVK W	
C7D S5	MSVFDSKFNIGIHVYSEIGELQTVLVHEPGREIEYIT PARLDELLFSAILSHDARKEHQEFVAELKKNIN VVELTDLVTETYDLASQEAKDNLIEEFLEDSEPV TEELKSVMRTYLKSIKSTRELIQMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFIFANHPKLMNTPLYYNPDM KLSIEGGDVFFVYNNETLVVGVSSERTDLDTITLLAK NIKANKEREFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTM DKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGDEPQPKV NGLPLEKLLESIINKKPILIPAGTSASNIDVERETH FDGTNYLAIAPGVVIGYSRNVKTNEALEAAGIKV LPFKGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	52
C7D S6	MSVFDSKFNIGIHVYSEIGELQTVLVHEPGREIEYIT PARLDELLFSAILSHDARKEHQEFVAELKKNIN VVELTDLVAETFDLASKEEQEKLIEEFLEDSEPVLS EAHKTAVRKFLTSTRKSTREMVEFMMAGITKYDL GIEADHELIVDPMPNLYFTRDPFASVGNNGVTIHY MRYKVRQRETLFSRFIFANHPKLMNTPLYYNPDM KLSIEGGDVFFVYNNETLVVGVSSERTDLDTITLLAK NIKANKEREFKRIVAINVPKWTNLMHLDTWLTM DKDKFLYSPIANDVFKFWDYDLVNGGDEPQPKV NGLPLEKLLESIINKKPILIPAGTSASNIDVERETH FDGTNYLAIAPGVVIGYSRNVKTNEALEAAGIKV LPFKGNQLSLGMGNARCMSMPLSRKDVKW	53
C8D S3	MSKIRVYSEIGNLKKVLVHTPGDEIRRISPSRLEEL LFSVLEPNAAIEEHKRFVKLLEDGRGIQAIQLVDLI VETYDLASKEAKEKLLEEFLLDDSPVLSDEHRAT VKKFLQSQKSTRSLVEYMIAGITKHDLKIESDLEL IVDPMPNLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVVRKR ETIFAEFIFAIHPEYKETPHWFDRLDHGSIEGGDV VYNKDTLVIGVSERTNKEAIIIAKHIQDNKEAEF KKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMVDKNKFIYSPN MLSVLKIWEIDLAKPIEMVESNKSLETVLESIIIGE K PILIPAGEGASQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVV V GYSRNEKTEKALKAAGITVLSFEGNQLSLGMGSA RCMSMPLVREDVK	54
C8D S4	MSKIRVYSEIGNLKKVLVHTPGDEIRRISPSRLEEL LFSVLEPNAAIEEHKRFVKLLEDGRGIQAIQLSDLV AETYTYHATQKEREAFIEKWLDEAEPALTKDLRA	55

[0093]

	KVKSYVLSKEGTPVAMVRTMMAGVSKQELNVES ETELVVDPMPLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYV VRKRETIFAEFIFAIHPEYKETPHWFDRLDHGSIEG GDVFFVYNKDTLVIGVSERTNKEAIIIAKHIQDNK EAEFFKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMDKKNKFI YSPNMLSVLKIWEIDLAKPIEMVESNKSLETVLES IIGKEPILIPAGEGASQLDIDIETHFDGTNYLTIAPG VVVGYSRNEKTEKALKAAGITVLSFEGNQLSLG MGSARCMSPMLVREDVK	
C8D S9	MSKIRVYSEIGNLKKVLVHTPGDEIRRISPSRLEEL LFSVLEPNAAIEEHKRFVKLLEDGRGIQAIQLSDLV AETYKHYASEAEKEAFIEKYLDEATPVLSKDMRA KVKNYILSMQGEVPKMMVRTMMAGVSKQELNVE SEVELIVDPMPLYFTRDPFASAGNGISLNNMKY VVRKRETIFAEFIFAIHPEYKETPHWFDRLDHGSIE GGDVFFVYNKDTLVIGVSERTNKEAIIIAKHIQDN KEAEFFKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMDKKNK FIYSPNMLSVLKIWEIDLAKPIEMVESNKSLETVL ESIIGKEPILIPAGEGASQLDIDIETHFDGTNYLTI PGVVVGYSRNEKTEKALKAAGITVLSFEGNQLSL GMGSARCMSPMLVREDVK	56
C9D S3	MSKINVYSEIGVLKEVLVHTPGDEIRRIAPSRLDE LLFSAILEPSAAIQEHKSFLKILQDRGIKTIQLVDLI VETYDLASKEAKEKLLEEFLLDDSVPLSDEHRAT VKKFLQSQKSTRSLVEYMIAGITKHDLKIESDLEL IVDPMPLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYVVRKR ETIFAEFIFSIHPEYKKTTPHWFDRLDNGSIEGGDV IYNKDTLVIGVSERTNKEAIIIAKHIQDNKEAQFK KIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMDKKNKFLYSPN MLSVLKVWEIDLKPIEMVETNKPLAEVLESIIIGE KPILIPAGKDATQLDIDIETHFDGTNYLTIAPGVV VGYSRNVKTEAALRAAGVTVLSFEGNQLSLGMG SARCMSPMLVREDVK	57
C9D S4	MSKINVYSEIGVLKEVLVHTPGDEIRRIAPSRLDE LLFSAILEPSAAIQEHKSFLKILQDRGIKTIQLSDLV AETYTYHATQKEREAFIEKWLDEAEPALTKDLRA KVKSYVLSKEGTPVAMVRTMMAGVSKQELNVES ETELVVDPMPLYFTRDPFASAGNGISLNNMKYV VRKRETIFAEFIFSIHPEYKKTTPHWFDRLDNGSIEG GDVFIYNKDTLVIGVSERTNKEAIIIAKHIQDNKE AQFKKIVAINVPPMPNLMHLDTWLTMDKKNKFL YSPNMLSVLKVWEIDLKPIEMVETNKPLAEVLE SIIIGKEPILIPAGKDATQLDIDIETHFDGTNYLTIAP	58

	GVVVGYSRNVKTEAALRAAGVTVLSFEGNQLSL GMGSARCMSMPLVREDVK	
[0094]	C9D S8 mskinvyseigvlkevlvhtpgdeirriapsrldellfsailepsaaiehkfsf lkilqdrigiktiqlsdlvaetyvkyataeqkaafiekyldatpalsaenrera kkyilslemqpvkmirtmmaglskyelnvesnieliidpmpnlyftrdpf asagngislnnmkyvvrkretifaefisihpeykktphwfdrlngsiegg dvfiynkdtlvigvsertnkeaiitiakhiqdnkeaqfkkivainvppmpnl mhltdwtmvdknkflyspnmlsvlkvweidlslkpiemvetnkpiaeul esiigekpilipiagkdatqldidiethfdgtnyltiapgvvvgysrnvkteaa lraagvtvlsfegnqlslgmgsarcmsmplvredvk	59

[0095] 因此,在一些实施方案中,嵌合ADI包含、由或基本上由来自表A2的说明性嵌合序列(SEQ ID NO:4-13或22-59)或其具有ADI活性的变体或片段组成。

[0096] 某些实施方案包括本文描述的参考ADI多肽序列的变体,无论是按名称还是参考序列标识符描述的(例如,表A1-A2)。正如术语在本文中所使用那样,“变体”序列是指与本文公开的参考序列的不同之处在于一个或多个取代、缺失(例如,截短)、添加和/或插入的多肽或多核苷酸序列。因此某些变体包括本文描述的参考序列的片段。变体多肽具生物活性,即,它们继续拥有参考多肽的酶或结合活性。此类变体可由,例如遗传多态性或人类操纵产生。

[0097] 在许多情况下,生物活性变体将含有一个或多个保守性取代。“保守性取代”是其一个氨基酸被取代为另一个具有相似性质的氨基酸的取代,以致肽化学领域的技术人员将预计多肽的二级结构和亲水特性基本上不变。如上所述,可在本发明的多核苷酸和多肽的结构上进行修饰并且仍然获得编码具有预期特征的变体或衍生多肽的功能分子。当期望改变多肽的氨基酸序列以产生本发明多肽的等效物或甚至改进的变体或部分时,本领域技术人员通常会改变编码DNA序列的一个或多个密码子。

[0098] 例如,在蛋白质结构上某些氨基酸可取代为其它氨基酸,相互作用结合能力不会随结构,例如抗体的抗原结合区或底物分子上的结合位点大量损失。因为是蛋白质的相互作用能力和限定该蛋白质的生物功能活性的特性,所以可以在蛋白质序列上,并且当然,可以在其基本DNA编码序列上做某些氨基酸序列取代,并且仍然获得具有类似性质的蛋白质。因此考虑在公开组合物的肽序列或编码所述肽的相应DNA序列上做各种变化,其实用性无大量损失。

[0099] 在做此类变化时,可考虑氨基酸的亲水指数。在本领域中通常理解氨基酸亲水指数在赋予蛋白质相互作用生物功能上的重要性(Kyte&Doolittle,1982,通过引用并入本文)。公认的是,氨基酸的相对亲水特性有助于所得蛋白质的二级结构,二级结构又限定了蛋白质与其它分子,例如酶、底物、受体、DNA、抗体、抗原等的相互作用。已经基于其疏水性和电荷特征为每个氨基酸分配了亲水指数(Kyte和Doolittle,1982)。这些值为:异亮氨酸(+4.5);缬氨酸(+4.2);亮氨酸(+3.8);苯丙氨酸(+2.8);半胱氨酸(+2.5);甲硫氨酸(+1.9);丙氨酸(+1.8);甘氨酸(-0.4);苏氨酸(-0.7);丝氨酸(-0.8);色氨酸(-0.9);酪氨酸(-1.3);脯氨酸(-1.6);组氨酸(-3.2);谷氨酸(-3.5);谷氨酰胺(-3.5);天冬氨酸(-3.5);天冬酰胺(-3.5);赖氨酸(-3.9);和精氨酸(-4.5)。在本领域中已知,某些氨基酸可被具有相似亲水指数或得分的其它氨基酸取代并且仍然产生具有相似生物活性的蛋白质,即,仍

然获得生物功能等效蛋白质。在做此类变化时,优选亲水指数在 ± 2 以内的氨基酸的取代,特别优选在 ± 1 以内的那些,并且更加特别优选在 ± 0.5 以内的那些。

[0100] 在本领域中还理解,可基于亲水性有效地进行类似氨基酸的取代。美国专利4,554,101(明确地通过引用整体并入本文)陈述受其相邻氨基酸的亲水性控制的蛋白质的最高局部平均亲水性与蛋白质的生物学性质相关。正如美国专利4,554,101中所详述,已经为氨基酸残基分配了以下亲水性值:精氨酸(+3.0);赖氨酸(+3.0);天冬氨酸(+3.0 ± 1);谷氨酸(+3.0 ± 1);丝氨酸(+0.3);天冬酰胺(+0.2);谷氨酰胺(+0.2);甘氨酸(0);苏氨酸(-0.4);脯氨酸(-0.5 ± 1);丙氨酸(-0.5);组氨酸(-0.5);半胱氨酸(-1.0);甲硫氨酸(-1.3);缬氨酸(-1.5);亮氨酸(-1.8);异亮氨酸(-1.8);酪氨酸(-2.3);苯丙氨酸(-2.5);色氨酸(-3.4)。应理解,氨基酸可以被取代为具有相似亲水性值的另一个氨基酸并且仍然获得生物学上等效,并且尤其是免疫学上等效的蛋白质。在此类变化中,优选亲水性值在 ± 2 以内的氨基酸的取代,特别优选在 ± 1 以内的那些,并且更加特别优选在 ± 0.5 以内的那些。

[0101] 如以上所概述,因此氨基酸取代通常基于氨基酸侧链取代基的相对相似性,例如其疏水性、亲水性、电荷、大小等。考虑到前述各种特征的示例性取代为本领域技术人员公知并且包括:精氨酸和赖氨酸;谷氨酸和天冬氨酸;丝氨酸和苏氨酸;谷氨酰胺和天冬酰胺;及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。

[0102] 可基于残基极性、电荷、溶解性、疏水性、亲水性和/或两亲性质进一步产生氨基酸取代。例如,带负电的氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸;带正电的氨基酸包括赖氨酸和精氨酸;并且带有不带电的极性头基,具有相似亲水性值的氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸;甘氨酸和丙氨酸;天冬酰胺和谷氨酰胺;及丝氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸。可体现保守性变化的其它类的氨基酸包括:(1) ala、pro、gly、glu、asp、gln、asn、ser、thr;(2) cys、ser、tyr、thr;(3) val、ile、leu、met、ala、phe;(4) lys、arg、his;和(5) phe、tyr、trp、his。

[0103] 变体也可,或可选地,含有非保守性变化。在一个优选的实施方案中,变体多肽与天然或参考序列不同之处在于少于约10、9、8、7、6、5、4、3、2个氨基酸或甚至1个氨基酸的取代、缺失或添加。变体也可(或可选地)通过例如对多肽的免疫原性、二级结构、酶活性和/或亲水性质具有最小影响的氨基酸的缺失或添加来修饰。

[0104] 在某些实施方案中,多肽序列长度为约、至少约或多达约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000个或更多个连续氨基酸,包括之间的所有整数,并且可包含整个或一部分的参考序列(参见例如,序列表)。

[0105] 在其它具体实施方案中,多肽序列由约或不超过约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、

140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000个或更多个连续氨基酸组成，包括之间的所有整数，并且可包含整个或一部分的参考序列(参见例如，序列表)。

[0106] 还有其它具体实施方案中，多肽序列为约10-1000、10-900、10-800、10-700、10-600、10-500、10-400、10-300、10-200、10-100、10-50、10-40、10-30、10-20、20-1000、20-900、20-800、20-700、20-600、20-500、20-400、20-300、20-200、20-100、20-50、20-40、20-30、50-1000、50-900、50-800、50-700、50-600、50-500、50-400、50-300、50-200、50-100、100-1000、100-900、100-800、100-700、100-600、100-500、100-400、100-300、100-200、200-1000、200-900、200-800、200-700、200-600、200-500、200-400或200-300个连续氨基酸，包括之间的所有范围，并且包含整个或一部分的参考序列。在某些实施方案中，任何参考多肽的C-端或N-端区域可截短约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750或800个或更多个氨基酸，或约10-50、20-50、50-100、100-150、150-200、200-250、250-300、300-350、350-400、400-450、450-500、500-550、550-600、600-650、650-700、700-750、750-800个或更多个氨基酸，包括之间的所有整数和范围(例如，101、102、103、104、105个)，只要截短多肽保持参考多肽的结合性质和/或活性。通常，生物活性片段具有其所来源的生物活性参考多肽的不低于约1%、约5%、约10%、约25%或约50%的活性。

[0107] 一般而言，变体将与参考多肽序列展示出至少约30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%的相似性或序列同一性或序列同源性。而且，考虑了与天然或亲本序列的不同之处在于约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100个氨基酸(包括之间的所有整数和范围)的添加(例如C-端添加、N-端添加、两者)、缺失、截短、插入或取代(例如，保守性取代)，但仍保持亲本或参考多肽序列的性质或活性的序列。

[0108] 在一些实施方案中，变体多肽与参考序列有至少一个但少于50、40、30、20、15、10、8、6、5、4、3或2个氨基酸残基不同。在其它实施方案中，变体多肽与参考序列有至少1%但少于20%、15%、10%或5%的残基不同。(如果这种比较需要比对，则应对比序列的最大相似性。将来自于缺失或插入或错配的“圈出”序列视为差异。)

[0109] 序列间序列相似性或序列同一性(该术语在本文中可互换使用)的计算如下进行。为测定两个氨基酸序列或两个核酸序列的百分比同一性，为了最佳比较的目的对序列进行比对(例如，为最佳比对可以在第一和第二氨基酸或和是序列之一或两者中引入空位并且为了比较的目的可以忽略非同源序列)。在某些实施方案中，为了比较目的而比对的参考序列的长度是参考序列长度的至少30%，优选至少40%，更优选至少50%、60%，并且甚至更优选至少70%、80%、90%、100%。然后比较在相应氨基酸位置或核苷酸位置的氨基酸残基

或核苷酸。当第一序列中的位置在第二序列中被与相应位置相同的氨基酸残基或核苷酸占据时,则该分子在该位置上相同。

[0110] 两个序列之间的百分比同一性是所述序列共有相同位置的数量的函数,考虑了为了两个序列的最佳比对需要引入的空位数量和每个空位的长度。

[0111] 可以使用数学算法实现序列的比较和两个序列之间百分比同一性的测定。在一个优选的实施方案中,使用已经并入GCG软件包中的GAP程序中的Needleman和Wunsch, (J.Mol.Biol.48:444-453,1970) 算法,使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵,及16、14、12、10、8、6或4的空位权重和1、2、3、4、5或6的长度权重来测定两个氨基酸序列之间的百分比同一性。再一个优选的实施方案中,使用GCG软件包中的GAP程序,使用NWSgapdna.CMP矩阵及40、50、60、70或80的空位权重和1、2、3、4、5或6的长度权重来测定两个核苷酸序列之间的百分比同一性。特别优选的参数集合(和除非另有说明,应该使用的参数集合)为空位罚分为12,空位延伸罚分为4且移码空位罚分为5的Blossum 62打分矩阵。

[0112] 两个氨基酸或核苷酸序列之间的百分比同一性可以使用已经并入ALIGN程序(2.0版本)的E.Meyers和W.Miller (Cabios.4:11-17,1989),使用PAM120加权残基表,为12的空位长度罚分和为4的空位罚分测定。

[0113] 本文描述的核苷酸和蛋白质序列作为“查询”序列用于进行对公用数据库的搜索,例如以鉴定其它家族成员或有关序列。此类搜索可以使用Altschul等NBLAST和XBLAST程序(2.0版本)进行(1990,J.Mol.Biol,215:403-10)。BLAST核苷酸搜索可以用NBLAST程序,得分=100、字长=12来进行以获得与本发明的核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质搜索可以用XBLAST程序,得分=50、字长=3来进行以获得与本发明的蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了比较目的为获得空位比对,如Altschul等(Nucleic Acids Res.25:3389-3402,1997)所述,可以利用空位BLAST。利用BLAST和空位BLAST程序时,可以使用各程序(例如,XBLAST和NBLAST)的默认参数。

[0114] 在一个实施方案中,如上所述,可以使用BLAST比对工具评价多核苷酸和/或多肽。局部比对仅仅由一对序列片段组成,序列片段来自于比较的每个序列。对Smith-Waterman或Sellers算法的修改将找到不能通过延伸或微调而提高其得分的所有片段对,称为高得分片段对(HSP)。BLAST比对的结果包括指示可单独由偶然预计BLAST得分的可能性的统计度量。

[0115] 由空位数量和与每个比对序列相关的取代计算原始分数S,其中相似性得分越高表明比对更为显著。由查表给出取代得分(参见PAM、BLOSUM)。

[0116] 通常作为G即空位开放罚分和L即空位延伸罚分的总和计算空位得分。对于长度n的空位,空位成本将为G+Ln。空位成本、G和L的选择以经验为根据,但是习惯于为G选择较高值(10-15),例如11,而为L选择较低值(1-2)例如1。

[0117] 二进制值S' 源于其中已经考虑了打分系统的统计性质的原始比对分数S。二进制值相对于打分系统归一化,因此它们可用于比较来自于不同搜索的比对得分。术语“二进制值”和“相似性得分”可互换使用。二进制值给出了比对有多好的指示;得分越高,比对越好。

[0118] E-值或期望值描述具有相似得分的序列在数据库中偶然出现的可能性。这是对期望在数据库搜索中偶然出现得分与S相等或更佳的不同比对的数量的预测。E-值越小,比对越显著。例如,E值为 e^{-117} 的比对意指具有相似得分的序列极不可能只是偶然出现。另外,

需要比对一对随机氨基酸的期望得分为负,否则长比对将倾向于具有高得分,与比对的片段是否相关无关。另外,BLAST算法使用适当的取代矩阵、核苷酸或氨基酸并且对于空位比对而言使用空位产生和延伸罚分。例如,多肽序列的BLAST比对和比较通常使用BLOSUM62矩阵、11的空位存在罚分和1的空位延伸罚分来进行。

[0119] 在一个实施方案中,由使用BLOSUM62矩阵、11的空位存在罚分和1的空位延伸罚分进行的BLAST分析报道序列相似性得分。

[0120] 在特定实施方案中,本文提供的序列同一性/相似性得分是指使用GAP版本10 (GCG,Accelrys, San Diego, Calif.),使用以下参数获得的值:对于核苷酸序列的同一性%和相似性%使用50的GAP权重和3的长度权重,及nwsgapdna.cmp打分矩阵;氨基酸序列的同一性%和相似性%使用8的GAP权重和2的长度权重,及BLOSUM62打分矩阵 (Henikoff和Henikoff,PNAS USA.89:10915-10919,1992)。GAP使用Needleman和Wunsch的算法 (J Mol Biol.48:443-453,1970) 来发现最大化错配数量且最小化空位数量的两个完整序列的比对。

[0121] 在一个特定实施方案中,变体多肽包含可以与参考多肽序列最佳比对的氨基酸序列 (参见例如,序列表) 以产生至少约50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000或更高的BLAST二进制值或序列相似性得分,包括之间的所有整数和范围,其中BLAST算法使用BLOSUM62矩阵、11的空位存在罚分和1的空位延伸罚分。

[0122] 如上所述,可按多种方式,包括氨基酸取代、缺失、截短、添加和插入来改变参考多肽。这样操纵的方法通常在本领域中是已知的。例如,可通过DNA中的突变制备参考多肽的氨基酸序列变体。诱变和核苷酸序列改变的方法在本领域中公知。参见例如,Kunkel (PNAS USA.82:488-492,1985);Kunkel等 (Methods in Enzymol.154:367-382,1987),美国专利第4,873,192号,Watson,J.D.等, (“Molecular Biology of the Gene,”第4版,Benjamin/Cummings, Menlo Park, Calif.,1987) 及其中引用的参考文献。关于不影响目标蛋白质的生物活性的恰当氨基酸取代的指导可在Dayhoff等的模型中找到, (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure (Natl.Biomed.Res.Found., Washington, D.C.)。

[0123] 筛选通过此类修饰产生的组合文库的基因产物和筛选cDNA文库中具有选定性质的基因产物的方法在本领域中已知。此类方法适用于快速筛选通过参考多肽的组合诱变产生的基因文库。作为一个实例,递归整体诱变 (REM), 一种提高文库中功能突变体的频率的技术,可与筛选测定法组合用于鉴定多肽变体 (Arkin和Yourvan,PNAS USA 89:7811-7815, 1992;Delgrave等,Protein Engineering.6:327-331,1993)。

[0124] 可在微生物中找到天然ADI并且在患者中具免疫原性并且从循环中快速清除。这些问题可通过工程化ADI以降低其抗原性,例如通过工程化嵌合ADI分子克服。在一个实施方案中,通过使用标准的分子生物学或蛋白质合成技术,组合来自不同ADI蛋白的不同结构域 (例如催化结构域和 α -螺旋结构域) 构建嵌合ADI。在一个实施方案中,来自精氨酸支原体

或关节炎支原体的催化结构域与人型支原体的 α -螺旋结构域组合。在另一个实施方案中，精氨酸支原体的催化结构域与关节炎支原体的 α -螺旋结构域组合。在另一个实施方案中，关节炎支原体的催化结构域与精氨酸支原体的 α -螺旋结构域组合。正如技术人员将认识到的那样，可由源自其它物种，例如源自肺炎支原体、化脓性链球菌、肺炎链球菌、布氏疏螺旋体、阿氏疏螺旋体、肠贾第虫、产气荚膜梭菌、地衣芽孢杆菌、粪肠球菌和清酒乳杆菌的ADI蛋白构建催化结构域和 α -螺旋结构域的组合。

[0125] 抗原性问题也可通过修饰嵌合ADI克服。因此，本公开提供了用修饰剂修饰的嵌合ADI，修饰剂包括但不限于大分子聚合物、蛋白质、肽、多糖或其它化合物。如本文所描述的精氨酸脱亚胺酶或其嵌合体与修饰剂可通过共价键或非共价相互作用连接形成稳定的偶联物或稳定的组合物以达到预期的效果。在某些实施方案中，经修饰嵌合ADI保持未修饰嵌合ADI的生物活性并且在体内具有比未修饰嵌合ADI更长的半衰期和更低的抗原性。在某些实施方案中，经修饰嵌合ADI保持未修饰嵌合ADI的至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多的生物活性。

[0126] 在一个实施方案中，修饰剂可以是生物相容性并且可以增加嵌合ADI在血液中的半衰期的聚合物或蛋白质或其片段。修饰剂可以与嵌合ADI化学偶合或在适用情况下，经由融合蛋白表达与嵌合ADI连接。

[0127] 大分子聚合物可包括非肽大分子聚合物，其在某些实施方案中，可具有自身的生物活性。合适的聚合物包括但不限于聚烯醇化合物、聚醚化合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚氨基酸、二乙烯醚和马来酸酐的共聚物、N-(2-羟丙基)-甲基丙烯酰胺、多糖、聚氧乙烯化多元醇、肝素或其片段、聚-烷基-乙二醇及其衍生物、聚-烷基-乙二醇及其衍生物的共聚物、聚(乙烯基乙醚)、 α ,P-聚[(2-羟乙基)-DL-天冬酰胺]、聚羧酸酯、聚氧乙烯-氧亚甲基、聚丙烯酰吗啉、氨基化合物和含氧系统的共聚物、聚透明质酸、聚环氧乙烷(polyoxirane)、乙二酸和丙二酸的共聚物、聚(1,3-二氧戊烷)、乙烯和马来酰肼的共聚物、聚唾液酸、环糊精等。在某些实施方案中，所述聚合物为聚乙二醇。

[0128] 如本文中所用的聚烯醇化合物包括但不限于聚乙二醇(包括单甲氧基聚乙二醇、单羟基聚乙二醇)、聚乙烯醇、聚烯丙基醇、聚丁烯醇等及其衍生物如脂质。

[0129] 聚醚化合物包括但不限于聚亚烷基二醇($\text{HO}((\text{CH}_2)_x\text{O})_n\text{H}$)、聚丙二醇、聚氧化乙烯($\text{HO}((\text{CH}_2)_2\text{O})_n\text{H}$)、聚乙烯醇($(\text{CH}_2\text{CHOH})_n$)。

[0130] 聚氨基酸包括但不限于，一种类型的氨基酸的聚合物或两种或更多种类型的氨基酸的共聚物，例如聚丙氨酸或聚赖氨酸，或其嵌段共聚物。

[0131] 多糖包括但不限于葡聚糖及其衍生物，例如右旋糖酐硫酸盐、纤维素及其衍生物(包括甲基纤维素和羧甲基纤维素)、淀粉及其衍生物、聚蔗糖等。

[0132] 在本发明的一个具体实施方案中，通过与蛋白质或肽偶合来修饰嵌合ADI，其中该一种或多种蛋白质或肽直接或间接连接到ADI。蛋白质可以是自然存在的蛋白质或其片段，包括但不限于自然存在的人血清蛋白或其片段，如结合甲状腺素的蛋白、甲状腺素转运蛋白(transthyretin)、 α 1酸糖蛋白、转铁蛋白、纤维蛋白原、免疫球蛋白、Ig Fc区、白蛋白及其片段。用“片段”意指蛋白质的任何部分，其比全蛋白小但保持该蛋白质的所需功能。工程化嵌合ADI可以直接或间接地经由共价键连接到蛋白质。直接连接意为嵌合ADI的一个氨基

酸经由肽键或二硫桥直接连接至修饰蛋白的一个氨基酸上。间接连接是指嵌合ADI与修饰蛋白之间的连接经由其间最初存在的化学基团或通过生物或化学手段添加的特定化学基团,或者是上述连接的组合。

[0133] 在一个特定实施方案中,嵌合ADI通过与PEG共价附接而修饰。经PEG共价修饰的ADI(有或无接头)在下文中可称为嵌合“ADI-PEG”。与未修饰的嵌合ADI相比时,嵌合ADI-PEG保持其大部分酶活性,抗原性低得多,具有大大延长的循环半衰期,并且在肿瘤治疗中有效得多。

[0134] “聚乙二醇”或“PEG”是指呈支链或直链的环氧乙烷和水的缩聚物的混合物,其由通式 $H(OCH_2CH_2)_nOH$ 表示,其中 n 至少为4。“聚乙二醇”或“PEG”与数字下标组合指示其大概的重均分子量。例如,PEG5,000是指总重均分子量为约5,000的PEG;PEG12,000是指总重均分子量为约12,000的PEG;而PEG20,000是指具有总重均分子量为约20,000的PEG。

[0135] 在本发明的一个实施方案中,PEG的总重均分子量为约1,000至约50,000;在一个实施方案中为约3,000至约40,000,且在另一个实施方案中为约5,000至约30,000;在某些实施方案中,为约8,000至约30,000;在其它实施方案中为约11,000至约30,000;在另外的实施方案中,为约12,000至约28,000;还有其它实施方案中,为约16,000至约24,000;而在其它实施方案中,为约18,000至约22,000;在另一个实施方案中,为19,000至约21,000,并且在一个实施方案中,PEG的总重均分子量为约20,000。通常,分子量为30,000或更高的PEG难以溶解,并且配制产物的产量降低。PEG可为支链或直链。通常,增加PEG的分子量降低ADI或嵌合ADI的抗原性。具有该实施方案中描述的分子量的PEG可连同嵌合ADI,以及任选地生物相容性接头使用来治疗癌症,包括例如急性髓性白血病,如复发急性髓性白血病、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、肾癌、膀胱癌、子宫癌、食道癌、脑癌、头颈癌、宫颈癌、睾丸癌、胃部癌和食道癌。

[0136] 在本发明的另一个实施方案中,PEG的总重均分子量为约1,000至约50,000;在某些实施方案中,为约3,000至约30,000;在其它实施方案中,为约3,000至约20,000;在一个实施方案中,为约4,000至约12,000;还有其它实施方案中,为约4,000至约10,000;在另外的实施方案中,为约4,000至约8,000;还有别的实施方案中,为约4,000至约6,000;并且在另一个实施方案中为约5,000。PEG可为支链或直链,并且在某些实施方案中为直链。具有该实施方案中描述的分子量的PEG可连同嵌合ADI,以及任选地生物相容性接头使用来治疗移植抗宿主病(GVHD)或癌症。

[0137] 虽然嵌合ADI-PEG是本文中描述的示例性的经修饰嵌合ADI,正如技术人员将认识到的那样,嵌合ADI可用其它聚合物或适当分子修饰以达到预期效果,尤其降低抗原性和增加血清半衰期。

[0138] 尽管一个优选实施方案利用接头,但无论有或无接头,嵌合ADI可与修饰剂如PEG共价键合。

[0139] 用于将嵌合ADI共价附接至修饰剂例如PEG的接头,可以是任何生物相容性接头。如以上所讨论,“生物相容性”表明该化合物或基团无毒并且可以在体外或体内使用而不引起损伤、患病、疾病或死亡。修饰剂如PEG,可以例如经由醚键、硫醇键或酰胺键键合至接头。接头基团包括,例如琥珀酰基、酰胺基、酰亚胺基、氨基甲酸酯基、酯基、环氧基、羧基、羟基、碳水化合物、酪氨酸基团、半胱氨酸基团、组氨酸基团、亚甲基及其组合。在一个实施方案中,

生物相容性接头的来源是琥珀酰亚胺琥珀酸酯(SS)。其它合适的接头来源可包括氧羰基咪唑(oxycarbonylimidazole)基团(包括例如,羰基咪唑(CDI))、硝基苯基基团(包括,例如碳酸硝基苯酯(NCP)或碳酸三氯苯酯(TPC))、三氟乙磺酸酯基团、醛基、异氰酸酯基团、乙烯砜(vinylsulfone)基团或伯胺。在另一个实施方案中,接头源自SS、SPA、SCM或NHS;在某些实施方案中,使用SS、SPA或NHS,并且在其它实施方案中,使用SS或SPA。因此,在某些实施方案中,潜在接头可由甲氧基-PEG琥珀酰亚胺琥珀酸酯(SS)、甲氧基-PEG琥珀酰亚胺戊二酸酯(SG)、甲氧基-PEG琥珀酰亚胺碳酸酯(SC)、甲氧基-PEG琥珀酰亚胺羧甲基酯(SCM)、甲氧基-PEG2N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、甲氧基-PEG琥珀酰亚胺丁酸酯(SBA)、甲氧基-PEG琥珀酰亚胺基丙酸酯(SPA)、甲氧基-PEG琥珀酰亚胺基戊二酰胺和甲氧基-PEG琥珀酰亚胺基琥珀酰亚胺形成。

[0140] 可选地,嵌合ADI可以通过氨基基团、巯基(sulfhydryl)基团、羟基基团或羧基基团直接偶合至修饰剂,如PEG(即,无接头)。

[0141] 嵌合ADI可以使用本领域中已知的方法经由生物相容性接头共价键合至PEG,所述方法例如Park等,Anticancer Res.,1:373-376(1981);和Zaplipsky和Lee,Polyethylene Glycol Chemistry:Biotechnical and Biomedical Applications,J.M.Harris编,Plenum Press,NY,第21章(1992),其公开据此通过引用整体并入本文。

[0142] PEG对嵌合ADI的附接增加嵌合ADI的循环半衰期。通常,PEG附接于嵌合ADI的伯胺。正如技术人员已知的那样,嵌合ADI上PEG或其它修饰剂的附接位点的选择由每个位点在该蛋白的活性域中的作用决定。PEG可附接至嵌合ADI的伯胺,而实质上并不损失酶活性。例如,自精氨酸支原体、关节炎支原体和人型支原体克隆的ADI具有许多可通过此程序修饰的赖氨酸残基。换言之,一个或多个或所有赖氨酸均为ADI和本文所描述的嵌合形式的ADI可经由生物相容性接头如SS、SPA、SCM、SSA和/或NHS附接至PEG的可能点。正如根据本公开对于本领域技术人员来说将显而易见的那样,PEG可附接于ADI和本文所描述的嵌合形式的ADI上的其它位点。

[0143] 1至约30个PEG分子可以共价键合至嵌合ADI。在某些实施方案中,嵌合ADI经一个PEG分子修饰。在其它实施方案中,嵌合ADI经一个以上的PEG分子修饰。在一个实施方案中,嵌合ADI经约1至约10个PEG分子修饰,在一个实施方案中经约2至约8个PEG分子修饰并且在另一个实施方案中经约9至约12个PEG分子修饰。在另一个实施方案中,嵌合ADI经1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个PEG分子修饰。在一个具体实施方案中,嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子/个ADI修饰。在另一个实施方案中,嵌合ADI经 5 ± 1.5 个PEG分子修饰。

[0144] 在另一个实施方案中,嵌合ADI中约15%至约70%的伯胺基团经PEG修饰,在一个实施方案中为约20%至约65%,约25%至约60%,或在某些实施方案中为约30%至约55%,或约45%至约50%,而在其它实施方案中精氨酸脱亚胺酶中约20%或30%或40%或50%的伯胺基团经PEG修饰。正如技术人员将理解的那样,伯胺基团的范围取决于成功去除的赖氨酸数量。在某些实施方案中,可去除所有赖氨酸并且该分子的N-端经聚乙二醇化。当PEG共价键合至嵌合ADI的末端时,可以期望仅利用1个PEG分子。增加嵌合ADI上PEG单元的数量增加该酶的循环半衰期。然而,增加嵌合ADI上PEG单元的数量降低该酶的比活性。如此,正如根据本公开对于本领域技术人员来说将显而易见的那样,需要在两者之间达到平衡。

[0145] 在本发明中,生物相容性接头的共同特征是它们经由琥珀酰基基团附接至精氨酸

脱亚胺酶的伯胺。一旦与嵌合ADI偶合,SS-PEG就具有邻近PEG的酯连键,这可能使得该位点对从体内嵌合ADI释放PEG的血清酯酶敏感。SPA-PEG和PEG2-NHS不具有酯连键,所以它们对于血清酯酶不敏感。

[0146] 在某些实施方案中,在本发明中使用生物相容性接头。附接于蛋白质的PEG可以是直链,如同SS-PEG、SPA-PEG和SC-PEG一样,或者可以使用支链PEG,如同PEG2-NHS一样。

[0147] 在某些实施方案中,本公开的嵌合ADI可以如美国专利第6,635,462中描述的那样进行修饰。具体而言,对ADI和嵌合ADI分子(尤其是源自人型支原体、关节炎支原体和精氨酸支原体)的一个或多个自然存在的氨基酸残基的修饰可以提供更容易复性和配制的酶,从而改进制备嵌合ADI和包含嵌合ADI的治疗性组合物的现有技术。在一个实施方案中,修饰本公开的嵌合ADI以去除一个或多个赖氨酸残基(例如,赖氨酸可经另一个氨基酸或其类似物或非天然氨基酸取代)。具体而言,在一个实施方案中,将嵌合ADI修饰为在SEQ ID NO: 1(人型支原体ADI)的位置112、374、405或408或这些位置的一个或多个的组合处没有赖氨酸。在另一个实施方案中,将嵌合ADI修饰为不含一个或多个赖氨酸,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21个或更多个赖氨酸残基,它们存在时,可以经另一个氨基酸或其类似物或非天然氨基酸取代。在一个实施方案中,嵌合ADI例如在SEQ ID NO:4的位置7、88、137、209和380处有5个赖氨酸被取代。在另一个实施方案中,嵌合ADI例如在SEQ ID NO:4的位置7、9、59、88、115、116、137、178、209和380处有10个赖氨酸被取代。再一个实施方案中,嵌合ADI例如在SEQ ID NO:4的位置7、9、59、66、88、91、93、115、116、137、141、178、209、279和位置380处有15个赖氨酸被取代。在一个实施方案中,嵌合ADI例如在SEQ ID NO:4的位置7、9、56、59、66、88、91、93、96、115、116、137、141、178、209、254、279、325、326、380和406处包含21个被取代的赖氨酸。SEQ ID NO:10-13中列出了具有赖氨酸取代的说明性嵌合ADI分子。

[0148] 在某些实施方案中,修饰位于或邻近该酶催化区的与ADI缔合的聚乙二醇化位点。为了本发明的目的,短语“聚乙二醇化位点”可定义为可用聚乙二醇共价修饰的嵌合ADI的任何位点或位置。“聚乙二醇化位点”可视为位于或邻近酶的催化区,其中位点的聚乙二醇化导致该酶的催化活性显著降低。此类位点的聚乙二醇化在传统上导致酶失活。例如,来自人型支原体的ADI在位置112处具有赖氨酸,其可视为位于或邻近酶的催化区。PEG对位置112处的这个赖氨酸的附接可使该酶失活。另外,来自人型支原体的ADI在位置397处具有半胱氨酸,其可视为位于或邻近酶的催化区。对位置397处的半胱氨酸的氨基酸取代可使该酶失活。具体而言,用丙氨酸、组氨酸、精氨酸、丝氨酸、赖氨酸或酪氨酸取代位置397处的半胱氨酸可导致所有可检测酶活性的丧失。来自人型支原体的ADI还具有位于此保守半胱氨酸附近的3个赖氨酸,具体为Lys374、Lys405和Lys408。PEG对Lys374、Lys405、Lys408或其组合的附接可使该酶失活。

[0149] 应理解源自其它生物体的ADI也可以具有对应于来自人型支原体的ADI的位置112的聚乙二醇化位点。例如,来自酿脓链球菌的ADI在位置104处具有赖氨酸,来自肺炎支原体的ADI在位置106处具有赖氨酸,并且来自肠贾第虫的ADI在位置114处具有赖氨酸。另外,来自一些生物体的ADI可具有对应于与来自人型支原体的ADI的位置112相同的一般位置的赖氨酸。来自此类生物体的ADI中赖氨酸的位置是技术人员已知的且在美国专利第6,635,462号中有描述。

[0150] 因此,在一个实施方案中,本发明在ADI的多肽链中提供某些氨基酸取代。这些氨基酸取代提供经修饰ADI,其在由修饰剂修饰例如聚乙二醇化时,失去较少活性。通过消除位于或邻近酶催化区的聚乙二醇化位点或其它已知的修饰位点,可以实现最佳修饰例如聚乙二醇化,而不丧失活性。

[0151] 应理解本发明的其它实施方案基于以下理解,即精氨酸脱亚胺酶的某些结构特征在经由重组技术产生时可以阻止或干扰恰当且快速的复性。具体而言,这些结构特征阻碍或防止该酶在重组产生期间呈现活性构象。为了本发明的目的,短语“活性构象”可定义为允许通过未经修饰或经修饰的精氨酸脱亚胺酶或嵌合精氨酸脱亚胺酶的酶活性的三维结构。具体而言,该活性构象可以是催化精氨酸转化成瓜氨酸所必需的。短语“结构特征”可定义为由特定氨基酸或氨基酸组合产生的多肽的任何性状、品质或性质。例如,精氨酸脱亚胺酶可含有在正常肽链中引起弯曲或弯折并且因此阻碍该酶在酶复性期间程序活性构象的氨基酸。具体而言,来自人型支原体的精氨酸脱亚胺酶在位置210处位具有脯氨酸,其可能在肽链中引起弯曲或弯折,从而在重组生产期间使该酶更难以复性。应理解,源自其它生物体的精氨酸脱亚胺酶也可具有对应于来自人型支原体的精氨酸脱亚胺酶的位置210的位点。

[0152] 因此本发明再在野生型精氨酸脱亚胺酶和由其来源的嵌合精氨酸脱亚胺酶的多肽链中提供某些氨基酸取代。此类氨基酸取代可消除精氨酸脱亚胺酶肽链中有问题的结构特征。此类氨基酸取代提供对经修饰精氨酸脱亚胺酶的改善复性。这些氨基酸取代使得使用减少量的缓冲液使经修饰的嵌合精氨酸脱亚胺酶快速复性成为可能。这些氨基酸取代还可以提供增加的复性、经修饰的精氨酸脱亚胺酶产率。在本发明的一个实施方案中,经修饰的精氨酸脱亚胺酶在P210或等效残基处具有氨基酸取代。如上文所提到的,源自人型支原体的精氨酸脱亚胺酶具有位于位置210处的氨基酸脯氨酸。虽然不限制本发明,但目前认为位置210处氨基酸脯氨酸的存在在正常多肽链中产生弯曲或弯折,这增加了精氨酸脱亚胺酶复性(即重折叠)的难度。对位置210处脯氨酸的取代使得使用减少量的缓冲液对经修饰精氨酸脱亚胺酶的快速复性成为可能。对位置210处脯氨酸的取代还可提供增加的复性、经修饰的精氨酸脱亚胺酶产率。在一个实施方案中,位置210处的脯氨酸用丝氨酸取代。应理解,依照本发明的这个方面,可以进行在位置210处的其它取代。其它取代的实例包括Pro210取代为Thr210,Pro210取代为Arg210,Pro210取代为Asn210,Pro210取代为Gln210或Pro210取代为Met210。通过消除与野生型精氨酸脱亚胺酶和由其来源的嵌合体的位置210的氨基酸相关的那些结构特征,可以实现该酶的正确重折叠。

[0153] 本发明的方法可牵涉体外或体内应用。在体外应用的情况下,包括在细胞培养应用中,本文中描述的化合物可添加到培养的细胞中然后温育。本发明的化合物还可用于帮助使用本领域中公知的抗体生产技术产生单克隆和/或多克隆抗体。正如对于本领域技术人员来说将显而易见的那样,然后所述单克隆和/或多克隆抗体可用于多种种诊断性应用中。

[0154] 本发明化合物的体内施用方式将根据预期应用而变化。本文描述的嵌合ADI组合物的施用(呈纯净形式或在适当药物组合物中),可经由任一种用于类似效用的可接受药剂施用模式来实现。所述药物组合物可通过将嵌合ADI,例如嵌合ADI-PEG、ADI-PEG20与适当的生理学可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合来配制,并且可以配制成固态、半固态、液态

或气态形式的制剂,如片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、软膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球和气雾剂。另外,组合物中可以但非必需存在其它药物活性成分(包括如本文中别处描述的其它抗癌剂)和/或合适的赋形剂如盐、缓冲剂和稳定剂。施用可通过多种不同途径实现,包括口服、肠胃外、鼻、静脉内、皮内、皮下或局部。施用模式取决于待治疗或预防的病状的性质。因此,嵌合ADI-PEG例如ADI-PEG20可以口服、鼻内、腹膜内、肠胃外、静脉内、淋巴内、肿瘤内、肌内、间质(interstitially)、动脉内、皮下、眼内、滑膜内、经上皮和经皮施用。在施用后,减少、抑制、预防或延迟癌症进展和/或转移的量被视为有效。在某一实施方案中,本文的嵌合ADI组合物以统计学显著量增加患者的中值存活时间。在一个实施方案中,本文描述的嵌合ADI治疗使患者的中值存活时间增加4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、15周、20周、25周、30周、40周或更长。在某些实施方案中,嵌合ADI治疗使患者的中值存活时间增加1年、2年、3年或更长。在一个实施方案中,本文描述的嵌合ADI治疗使无进展存活期增加2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周或更长。在某些实施方案中,本文描述的嵌合ADI使无进展存活期增加1年、2年、3年或更长。

[0155] 在某些实施方案中,施用的量足以引起肿瘤消退,如由活肿瘤的量的统计学显著降低例如肿瘤质量降低至少50%,或由改变的(例如具有统计学显著性的降低)扫描尺寸所指示那样。在某些实施方案中,施用的量足以导致稳定疾病。在其它实施方案中,施用的量足以引起在熟练临床医师已知的特定疾病适应症的临床症状上临床相关的减轻。

[0156] 在某些实施方案中,施用的量足以抑制NO合成、抑制血管发生和/或足以诱导肿瘤细胞中的凋亡或其任何组合。可以使用本领域已知的方法来测量NO合成、血管发生和细胞凋亡,参见例如,Current Protocols in Immunology or Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley&Sons, New York, N.Y. (2009及其更新内容); Ausubel等, Short Protocols in Molecular Biology, 第3版, Wiley&Sons, 1995; 和其它类似的参考文献。在一个特定实施方案中,施用的量抑制NO合成且抑制黑素瘤的生长,并与如本文描述的其它化学疗法如顺铂协同作用。因此,本公开的一个实施方案提供了通过与顺铂组合施用嵌合ADI-PEG20治疗黑素瘤的方法,其中该治疗消耗内源性一氧化氮(NO)。

[0157] 治疗的精确剂量和持续时间是所治疾病的函数,并且可使用已知的测试方案或通过在本领域已知的模型系统中测试组合物并由此推断来根据经验测定。还可进行受控的临床试验。剂量也可以随着要减轻的病状的严重程度而变化。通常配制并施用药物组合物以发挥治疗上有用的效果,同时使不良副作用最小化。该组合物可施用一次,或可分成许多要以时间间隔施用的更小剂量。对于任何特定受试者,可根据个体需要来随时间调整具体剂量方案。

[0158] 可以单独或与其它已知的癌症治疗如放疗、化疗、移植、免疫疗法、激素疗法、光力学疗法等组合施用嵌合ADI组合物。还可以与抗生素组合施用组合物。

[0159] 因此这些和相关药物组合物的通常施用途径包括但不限于,口服、局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、含服、直肠、阴道和鼻内。如本文中所用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。配制根据本发明某些实施方案的药物组合物以便允许其中所含的活性成分在对患者施用该组合物时是生物可利用的。将对受试者或患者施用的组合物可呈一个或多个剂量单位的形式,其中例如,片剂可以是单剂量单位,而本文描述的呈气雾剂形式的嵌合ADI组合物的容器可容纳多个剂量单位。制备此类剂量形式的实际方法

对于本领域中的技术人员是已知的或是显而易见的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。要施用的组合物在任何事件中将含有治疗有效量的本公开的嵌合ADI-PEG,如嵌合ADI-PEG20,以用于依照本文中的教导来治疗目标疾病或病状。

[0160] 药物组合物可以呈固体或液体形式。在一个实施方案中,载体为微粒,以致该组合物例如为片剂或粉剂形式。载体可为液体,从而该组合物例如为anoral油、可注射液体或气雾剂,其可用于例如吸入施用。当预期用于口服施用时,该药物组合物一般呈固体或液体形式,其中半固体、半液体、混悬液和凝胶形式包括在本文中视为固体或液体的形式中。

[0161] 作为用于口服施用的固体组合物,药物组合物可配制成粉末、颗粒、压缩片剂、丸剂、胶囊、咀嚼胶、糯米纸囊剂等。此类固体组合物通常会含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。另外,可存在一种或多种以下物质:粘合剂如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉、乳糖或糊精,崩解剂如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotex;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;芳香剂如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙香精;和着色剂。当药物组合物呈胶囊例如明胶胶囊的形式时,除上述类型的材料之外,它还可含有液体载体如聚乙二醇或油。

[0162] 药物组合物可以呈液体,例如酏剂、糖浆、溶液、乳液或混悬液的形式。试举两例,液体可用于口服施用或用于通过注射递送。当预期用于口服施用时,优选的组合物除了所述化合物外还含有增甜剂、防腐剂、染料/着色剂和增香剂中的一种或多种。在意图通过注射施用的组合物中,可包括表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、缓冲剂、稳定剂和等渗剂中的一种或多种。

[0163] 液体药物组合物,不管它们是溶液、混悬液或其它类似形式,均可包含一种或多种以下佐剂:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液,且在某些实施方案中,为生理学盐水、林格氏溶液、等渗氯化钠、不挥发油如合成的甘油单酯或甘油二酯(其可用作溶剂或悬浮介质)、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,和用于调节张度的试剂如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂可装入由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量管形瓶中。生理盐水是优选佐剂。优选地,可注射药物组合物是无菌的。

[0164] 预期用于肠胃外或口服施用的液体药物组合物应含有一定量的如本文公开的嵌合ADI如嵌合ADI-PEG20以便将获得合适剂量。通常地,此量为组合物中至少0.01%的嵌合ADI。当预期用于口服施用时,此量可在组合物重量的0.1至约70%之间变化。某些口服药物组合物含有约4%至约75%的嵌合ADI-PEG。在某些实施方案中,制备根据本发明的药物组合物和制剂使得肠胃外剂量单位在稀释前含有按重量计0.01至10%的嵌合ADI-PEG。

[0165] 该药物组合物可预期用于局部施用,在此情况下载体可适宜地包含溶液、乳液、软膏或凝胶基底。该基底例如可包含一种或多种以下物质:凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、稀释剂如水和醇以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可存在于用于局部施用的药物组合物中。如果预期用于经皮施用,该组合物可包括经皮贴剂或离子电渗疗法装置。该药物组合物可预期用于直肠施用,其呈例如栓剂的形式,栓剂会在直肠中融化并释放药物。用于直肠施用的组合物可含有作为合适非刺激性赋形剂的油质基底。此类基底包括但不限于,羊毛脂、可可油和聚乙二醇。

[0166] 该药物组合物可包含改变固体或液体剂量单位的物理形式的各种材料。例如,组合物可包括在活性成分周围形成涂料壳的材料。形成涂料壳的材料通常是惰性的,并且可以选自例如糖、虫胶和其它肠溶包衣剂。可选地,该活性成分可装入明胶胶囊中。呈固体或液体形式的药物组合物可包括结合嵌合ADI-PEG的药剂并由此有助于化合物递送。可以此能力起作用的合适药剂包括单克隆或多克隆抗体、一种或多种蛋白质或脂质体。药物组合物可基本上由可作为气雾剂施用的剂量单位组成。术语气雾剂用于指多种系统,从那些具有胶体性质的系统到由加压包装组成的系统。递送可通过液化或加压气体,或通过分散活性成分的合适的泵系统进行。气雾剂可以呈单相、双相或三相系统递送以递送活性成分。气雾剂的递送包括必要的容器、激活剂、阀、子容器等,其可以一起形成试剂盒。本领域中的普通技术人员无需过度实验就可以确定优选的气雾剂。

[0167] 药物组合物可通过药物领域中公知的方法学来制备。例如,预期通过注射施用的药物组合物可通过将包含如本文描述的嵌合ADI-PEG和任选地盐、缓冲剂和/或稳定剂中的一种或多种的组合物,与无菌蒸馏水组合从而形成溶液来制备。可添加表面活性剂来促进均匀溶液或混悬液的形成。表面活性剂是与嵌合ADI-PEG组合物非共价相互作用以便促进嵌合ADI-PEG在水性递送系统中溶解或均匀悬浮的化合物。

[0168] 该组合物可以按治疗有效量施用,其将根据多个因素而变化,该因素包括采用的特定化合物(例如,嵌合ADI-PEG)的活性;化合物的代谢稳定性和作用时长;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用模式和时间;排泄速率;药物组合;特定病症或病状的严重程度;和接受治疗的受试者。

[0169] 本发明化合物之一的治疗有效量是有效抑制肿瘤生长的量。通常,用小剂量开始治疗,其可按小增量增加直至达到该情况下的最佳效果。通常,本发明化合物的治疗剂量可从约1至约200mg/kg每周两次到约每两周一次。例如,剂量可以是以2ml静脉注射约1mg/kg每周一次至约20mg/kg每3天一次。在另一个实施方案中,剂量可以是约50IU/m²至约8,000IU/m²,约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次施用。在某些实施方案中,剂量可以是约50IU/m²、60IU/m²、70IU/m²、80IU/m²、90IU/m²、100IU/m²、110IU/m²、120IU/m²、130IU/m²、140IU/m²、150IU/m²、160IU/m²、170IU/m²、180IU/m²、190IU/m²、200IU/m²、210IU/m²、220IU/m²、230IU/m²、240IU/m²、250IU/m²、260IU/m²、270IU/m²、280IU/m²、290IU/m²、300IU/m²、310IU/m²、约320IU/m²、约330IU/m²、340IU/m²、约350IU/m²、360IU/m²、370IU/m²、380IU/m²、390IU/m²、400IU/m²、410IU/m²、420IU/m²、430IU/m²、440IU/m²、450IU/m²、500IU/m²、550IU/m²、600IU/m²、620IU/m²、630IU/m²、640IU/m²、650IU/m²、660IU/m²、670IU/m²、680IU/m²、690IU/m²、700IU/m²、750IU/m²、800IU/m²、850IU/m²、900IU/m²、950IU/m²、1,000IU/m²、1,100IU/m²、1,200IU/m²、1,300IU/m²、1,400IU/m²、1,500IU/m²、1,600IU/m²、1,700IU/m²、1,800IU/m²、1,900IU/m²、2,000IU/m²、2,100IU/m²、2,200IU/m²、2,300IU/m²、2,400IU/m²、2,500IU/m²、2,600IU/m²、2,700IU/m²、2,800IU/m²、2,900IU/m²、3,000IU/m²、3,100IU/m²、3,200IU/m²、3,300IU/m²、3,400IU/m²、3,500IU/m²、3,600IU/m²、3,700IU/m²、3,800IU/m²、3,900IU/m²、4,000IU/m²、4,100IU/m²、4,200IU/m²、4,300IU/m²、4,400IU/m²、4,500IU/m²、4,600IU/m²、4,700IU/m²、4,800IU/m²、4,900IU/m²、5,000IU/m²、5,100IU/m²、5,200IU/m²、5,300IU/m²、5,400IU/m²、5,500IU/m²、5,600IU/m²、5,700IU/m²、5,800IU/m²、5,900IU/m²、6,000IU/m²、6,100IU/m²、6,200IU/m²、6,300IU/m²、6,400IU/m²、6,500IU/m²、6,600IU/m²、6,

700IU/m²、6,800IU/m²、6,900IU/m²、7,000IU/m²、7,100IU/m²、7,200IU/m²、7,300IU/m²、7,400IU/m²、7,500IU/m²、7,600IU/m²、7,700IU/m²、7,800IU/m²、7,900IU/m²或约8,000IU/m², 约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次施用。在一些实施方案中,剂量可以是约1mg/m²、2mg/m²、3mg/m²、4mg/m²、5mg/m²、6mg/m²、7mg/m²、8mg/m²、9mg/m²、10mg/m²、15mg/m²、20mg/m²、25mg/m²、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、50mg/m²、55mg/m²、60mg/m²、65mg/m²、70mg/m²、75mg/m²或约80mg/m², 约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次施用。在某些实施方案中,可以如熟练临床医师期望的那样修改剂量。在一些实施方案中,

[0170] 嵌合ADI-SS-PEG5,000的最佳剂量可为约每周两次,而嵌合ADI-SS-PEG20,000的最佳剂量可为约每周一次到约每两周一次。在某些实施方案中,嵌合ADI-SS-PEG20,000的最佳剂量可为约每周两次。

[0171] 可以在注射前将嵌合ADI-PEG与磷酸盐缓冲盐水溶液或本领域技术人员已知的任何其它适当溶液混合。在一个实施方案中,包含嵌合ADI-PEG的液体组合物包含约10至约12mg的嵌合ADI、约20至约40mg的聚乙二醇、1.27mg+5%磷酸二氢钠,USP;约3mg+5%磷酸氢二钠,USP;7.6mg+5%氯化钠,USP;pH为约6.6至约7;在适量的注射用水中(例如,约1ml或约2ml)。在一个实施方案中,包含嵌合ADI-PEG的液体组合物包含组氨酸-HCl,并且在某些实施方案中,组合物缓冲液为约0.0035M组氨酸-HCl至约0.35M组氨酸-HCl。在一个特定实施方案中,将该组合物配制于包含pH 6.8的0.035M组氨酸-HCl与0.13M氯化钠的缓冲液中。在另一个实施方案中,将该组合物配制于包含pH 6.8的0.02M磷酸钠缓冲液与0.13M氯化钠的缓冲液中。

[0172] 在一个实施方案中,包含嵌合ADI或嵌合ADI-PEG的组合物的pH为约5至约9、约6至约8或约6.5至约7.5。在一些实施方案中,包含嵌合ADI的组合物的pH为约6.8±1.0。

[0173] 在一个实施方案中,包含嵌合ADI-PEG的组合物中的游离PEG为总PEG的1-10%,并且在另一个实施方案中,低于7%、低于6%、低于5%、低于4%、低于3%、低于2%或低于1%。在某些实施方案中,包含嵌合ADI-PEG的组合物中的未修饰嵌合ADI低于约1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或低于0.1%。通常,包含嵌合ADI-PEG的组合物具有低于或等于约4%、3%、2%、1.5%、1%或0.5%的总杂质。在一个实施方案中,内毒素限值符合USP中规定的要求,即≤50EU/mL。

[0174] 在一个实施方案中,包含嵌合ADI或嵌合ADI-PEG的组合物中的游离巯基高于约90%。在一些实施方案中,包含嵌合ADI或嵌合ADI-PEG的组合物中的游离巯基为约91%、约92%、约93%、约94%或约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更多。

[0175] 在一个实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约0.5μM至约15μM的K_m,而在另一个实施方案中,为约1μM至约12μM、约1μM至约10μM、约1.5μM至约9μM、约1.5μM至约8μM或约1.5μM至约7μM。在某些实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约1.5μM至约6.5μM的K_m。在一些实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约1.5μM、约2μM、约2.5μM、约3μM、约3.5μM、约4μM、约4.5μM、约5μM、约5.5μM、约6μM、约6.5μM或约7μM的K_m。在一个实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG与组合物中的野生型ADI或野生型ADI-PEG相比具有减小的K_m。

[0176] 在一个实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约0.5sec⁻¹至约15sec⁻¹的K_{cat},并且在另一个实施方案中,为约1sec⁻¹至约12sec⁻¹、约1sec⁻¹至约10sec⁻¹、

约 1.5sec^{-1} 至约 9sec^{-1} 、约 2sec^{-1} 至约 8sec^{-1} 或约 2.5sec^{-1} 至约 7sec^{-1} 。在某些实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约 2.5sec^{-1} 至约 7.5sec^{-1} 的Kcat。在一些实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约 2.5sec^{-1} 、约 3sec^{-1} 、约 3.5sec^{-1} 、约 4sec^{-1} 、约 4.5sec^{-1} 、约 5sec^{-1} 、约 5.5sec^{-1} 、约 6sec^{-1} 、约 6.5sec^{-1} 、约 7sec^{-1} 、约 7.5sec^{-1} 或约 8sec^{-1} 的Kcat。在一个实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG与组合物中的野生型ADI或野生型ADI-PEG相比具有更高的Kcat。

[0177] 在一个实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约 5mS/cm 至约 20mS/cm 的电导率(在本领域中也称为比电导),而在其它实施方案中,为约 5mS/cm 至约 15mS/cm 、约 7mS/cm 至约 15mS/cm 、约 9mS/cm 至约 15mS/cm 或约 10mS/cm 至约 15mS/cm 。在一些实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约 9mS/cm 、约 10mS/cm 、约 11mS/cm 、约 12mS/cm 或约 13mS/cm 、约 14mS/cm 或约 15mS/cm 的电导率。在某些实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约 $13\text{mS/cm} \pm 1.0\text{mS/cm}$ 的电导率。

[0178] 在一个实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约 50mOsm/kg 至约 500mOsm/kg 、约 100mOsm/kg 至约 400mOsm/kg 、约 150mOsm/kg 至约 350mOsm/kg 、约 200mOsm/kg 至约 350mOsm/kg 或约 250mOsm/kg 至约 350mOsm/kg 的摩尔渗透压浓度。在某些实施方案中,组合物中的嵌合ADI或嵌合ADI-PEG具有约 $300 \pm 30\text{mOsm/kg}$ 的摩尔渗透压浓度。

[0179] 在一个实施方案中,蛋白质浓度为约 $11.0 \pm 1.0\text{mg/mL}$ 。在某些实施方案中,蛋白质浓度介于约8和约 15mg/mL 之间。在另一个实施方案中,蛋白质浓度为约8、9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14或 15mg/mL 。

[0180] 在一个实施方案中,酶比活性介于5.0和 150IU/mg 之间,其中1IU定义为在 37°C 下在1分钟内将 $1\mu\text{mol}$ 精氨酸转化为 $1\mu\text{mol}$ 瓜氨酸和 $1\mu\text{mol}$ 氨的酶的量并且活性为 $100 \pm 20\text{IU/mg}$ 。在另一个实施方案中,酶比活性为约5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9.0、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145或约 $150 \pm 2.0\text{IU/mg}$ 。在一个特定实施方案中,酶比活性为 $100 \pm 10.0\text{IU/mg}$ 。

[0181] 包含本公开的嵌合ADI-PEG的组合物也可在施用一种或多种其它治疗剂的同时、之前或之后施用。此类组合疗法可包括施用含有本发明的化合物和一种或多种另外的活性剂的单药物剂量配方,以及施用在其自身单独的药物剂量配方中包含本发明的嵌合ADI-PEG(例如,嵌合ADI-PEG20)和每种活性剂的组合物。例如,如本文描述的嵌合ADI-PEG和其它活性剂可以一起在单一口服剂量组合物如片剂或胶囊中对患者施用,或者每种药剂在单独的口服剂量配方中施用。类似地,如本文描述的嵌合ADI-PEG和其它活性剂可以一起在单一肠胃外剂量组合物如盐水溶液或其它生理学上可接受的溶液中对患者施用,或者每种药剂在单独的肠胃外剂量配方中施用。当使用单独的剂量配方时,可以基本同时即共同地,或在单独错开的时间即依次地且按任何顺序地施用包含嵌合ADI-PEG和一种或多种另外的活性剂的组合物;将组合疗法理解为包括所有这些方案。

[0182] 因此,在某些实施方案中,还涵盖将本公开的嵌合ADI组合物与一种或多种其它治疗剂组合施用。此类治疗剂在本领域中可接受为针对如本文描述的特定疾病状态,如特定癌症或GVHD的标准治疗。涵盖的示例性治疗剂包括细胞因子、生长因子、类固醇、NSAID、DMARD、抗炎剂、化疗剂、放疗剂、自噬调节剂或其它活性剂和辅助剂。

[0183] 在某些实施方案中,本文公开的嵌合ADI组合物可连同任何数量的化疗剂一起施用。化疗剂的实例包括烷化剂类如塞替派和环磷酰胺(CYTOXANTM);烷基磺酸酯类,如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类(aziridines),如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌、美妥替派(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa);氮杂环丙烷类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(methylamelamines),包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲基蜜胺(trimethylolomelamine);氮芥类,如苯丁酸氮芥、氮芥、氯磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲类,如卡莫司汀、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素类,如阿克拉霉素、放线菌素、氨基霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C(cactinomycin)、加利车霉素、卡拉比星(carabycin)、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲菌素、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物类,如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、5-FU;雄激素类,如卡鲁睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯;抗肾上腺类,如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,如亚叶酸;醋葡萄糖内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸;安吡啶;贝拉布昔(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺;地美可辛;地吡醌;依氟鸟氨酸(elformithine);依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(Ientinan);氯尼达明;米托胍脲;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吡啶(nitracrine);喷司他丁;蛋氨酸(phenamet);吡柔比星;鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙酰肼;丙卡巴肼;PSK.RTM.;雷佐生(razoxane);西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;乌拉坦(urethan);长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加胞嘧啶(gacytosine);阿糖胞苷("Ara-C");环磷酰胺;塞替派;紫杉烷类,例如紫杉醇(TAXOL[®], Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)和多西他赛(TAXOTERE[®], Rhne-Poulenc Rorer, Antony, France);苯丁酸氮芥(chlorambucil);吉西他滨;6-巯鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,如顺铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;能灭瘤(novantrone);替尼泊苷;道诺霉素;氨基蝶呤;适罗达(xeloda);伊班膦酸盐;CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMF0);视黄酸衍生物,如TargretinTM(贝沙罗汀)、PanretinTM(阿利维A酸);ONTAKTM(地尼白介素(denileukin diftitox));埃斯皮拉霉素(esperamicin);卡培他滨;和以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在此定义中还包括用以调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂如抗雌激素类,包括例如,他莫昔芬、雷洛昔芬、抑制芳香酶的4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、那洛昔芬(keoxifene)、

LY117018、奥那司酮和托瑞米芬 (Fareston) ; 和抗雄激素类, 如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林其它化疗剂包括索拉非尼和其它蛋白激酶抑制剂如阿法替尼、阿西替尼、贝伐单抗、西妥昔单抗、克唑替尼、达沙替尼、埃罗替尼、福他替尼 (fostamatinib)、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、乐伐替尼、木利替尼、尼罗替尼、帕尼单抗、帕唑帕尼、哌加他尼、兰尼单抗、鲁索替尼 (ruxolitinib)、曲妥珠单抗、凡德他尼、维罗非尼和舒尼替尼; 西罗莫司 (sirolimus) (雷帕霉素 (rapamycin))、依维莫司和其它mTOR抑制剂。还涵盖以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物用于本文。

[0184] 在某些实施方案中, 本文公开的嵌合ADI组合物可连同任意数量的自噬抑制剂一起施用。在一些优选的实施方案中, 该自噬抑制剂选自由以下组成的组: 氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟基氯喹 (Plaquenil.TM.)、巴佛洛霉素A1、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷 (AICAR)、冈田酸、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自噬抑制性藻毒素、cAMP类似物和升高cAMP水平的药物、腺苷、N6-巯基嘌呤核苷、渥曼青霉素和长春碱。另外, 还可以使用调节自噬所必需的蛋白质 (如例如ATG5) 表达的反义或siRNA。

[0185] 在一个实施方案中, 嵌合ADI-PEG与一种或多种治疗剂的组合加合或协同性地作用。就这一点而言, 本文描述了协同作用剂, 其包括能够与本文提供的嵌合ADI-PEG协同作用的治疗剂 (例如, 化疗剂、自噬抑制剂、mTOR抑制剂或用于治疗如本文中描述的癌症、GVHD或炎症性肠病的任何其它治疗剂), 其中此类协同表现为可检测效果, 该效果在量级上高于 (即, 相对于适当对照条件以统计学显著的方式) 在存在化疗剂但不存在ADI-PEG组合物时, 和/或在存在ADI-PEG但不存在化疗剂时所能检测到的效果。用于测量协同性的方法在本领域中已知 (参见例如, Cancer Res 2010年1月15日70:440)。

[0186] 如本文中描述的包含嵌合ADI和任选地其它治疗剂的组合物可在用于治疗癌症的治疗方法和用于预防癌症转移的方法中使用。因此, 本发明提供用于治疗多种不同癌症、改善其症状或抑制其进展或预防多种不同癌症的方法。在另一个实施方案中, 本公开提供用于治疗GVHD、改善其症状或抑制其进展的方法。具体而言, 本公开提供用于治疗患者中的癌症或GVHD、改善其症状或抑制其进展的方法, 包括对患者施用治疗有效量的如本文描述的嵌合ADI组合物, 从而治疗癌症或GVHD、改善其症状或抑制其进展。因此, 本文描述的嵌合ADI组合物可对患有炎症性肠病 (例如, 克罗恩病 (Crohn's disease); 溃疡性结肠炎)、GVHD或癌症的个体施用, 所述癌症包括但不限于白血病 (例如急性髓性白血病和复发急性髓性白血病)、黑素瘤、肉瘤 (包括但不限于转移性肉瘤、子宫平滑肌肉瘤)、胰腺癌、前列腺癌 (包括但不限于, 激素难治性前列腺癌)、间皮瘤、淋巴细胞性白血病、慢性骨髓细胞性白血病、淋巴瘤、小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌 (包括但不限于胃腺癌)、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肾癌 (包括但不限于肾细胞癌)、膀胱癌、子宫癌、食道癌、脑癌、头颈癌 (包括但不限于头和颈的鳞状细胞癌; 舌癌)、宫颈癌、睾丸癌、胆囊癌、胆管癌和胃部癌。

[0187] 在一个实施方案中, 本公开提供通过施用治疗有效量的嵌合ADI-PEG20治疗髓性白血病例如但不限于急性髓性白血病 (AML)、改善其症状或抑制其进展的方法。在某些实施方案中, 髓性白血病, 如AML在ASS、ASL或两者上有缺陷。在另一个实施方案中, 本公开提供一种治疗AML的方法, 其包括施用嵌合ADI-PEG 20约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次。在某些实施方案中, 用于治疗AML所施用的嵌合ADI-PEG20剂量介于约50IU/

m^2 和约8,000IU/ m^2 之间,并且在其它实施方案中为约50IU/ m^2 、约100IU/ m^2 、150IU/ m^2 、200IU/ m^2 、250IU/ m^2 、300IU/ m^2 、350IU/ m^2 、400IU/ m^2 、450IU/ m^2 、500IU/ m^2 、550IU/ m^2 、600IU/ m^2 、650IU/ m^2 、700IU/ m^2 、750IU/ m^2 、800IU/ m^2 、约900IU/ m^2 、约1,000IU/ m^2 、1,500IU/ m^2 、约2,000IU/ m^2 、约2,500IU/ m^2 、约3,000IU/ m^2 、3,500IU/ m^2 、4,000IU/ m^2 、4,500IU/ m^2 、5,000IU/ m^2 、5,500IU/ m^2 、6,000IU/ m^2 、6,500IU/ m^2 、7,000IU/ m^2 、7,500IU/ m^2 或约8,000IU/ m^2 。在特定实施方案中,用于治疗AML所施用的嵌合ADI-PEG20剂量介于约1mg/ m^2 和约80mg/ m^2 之间并且在其它实施方案中为约1mg/ m^2 、2mg/ m^2 、3mg/ m^2 、4mg/ m^2 、5mg/ m^2 、6mg/ m^2 、7mg/ m^2 、8mg/ m^2 、9mg/ m^2 、10mg/ m^2 、15mg/ m^2 、20mg/ m^2 、25mg/ m^2 、30mg/ m^2 、35mg/ m^2 、40mg/ m^2 、45mg/ m^2 、50mg/ m^2 、55mg/ m^2 、60mg/ m^2 、65mg/ m^2 、70mg/ m^2 、75mg/ m^2 或约80mg/ m^2 。在某些实施方案中,本公开提供一种治疗AML的方法,其中嵌合ADI的剂量加倍并可增加至每周640IU/ m^2 或更多。在一个特定实施方案中,用于治疗AML的嵌合ADI是每个嵌合ADI经3.5-6.5个PEG分子修饰,或在一个实施方案中,每个嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子修饰。在另一个实施方案中,本公开提供了通过施用包含嵌合ADI-PEG20的组合物治疗AML的方法,其中该组合物包含经 5 ± 1.5 个PEG分子修饰的嵌合ADI,并且在一个实施方案中,经 5 ± 1.5 个直链PEG分子修饰,并且,在某些实施方案中,该组合物包含低于约0.5%的天然嵌合ADI(即未经PEG修饰)和/或低于约5%的游离PEG。在另一个实施方案中,该组合物包含组氨酸-HCL缓冲剂。

[0188] 在一个实施方案中,本公开提供通过施用治疗有效量的嵌合ADI-PEG20治疗肉瘤(包括但不限于转移性肉瘤)、改善其症状或抑制其进展的方法。在某些实施方案中,肉瘤在ASS、ASL或两者上有缺陷。在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗肉瘤的方法,其包括施用嵌合ADI-PEG 20约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次。在某些实施方案中,用于治疗肉瘤所施用的嵌合ADI-PEG20剂量介于约50IU/ m^2 和约8,000IU/ m^2 之间,并且在其它实施方案中为约50IU/ m^2 、约100IU/ m^2 、150IU/ m^2 、200IU/ m^2 、250IU/ m^2 、300IU/ m^2 、350IU/ m^2 、400IU/ m^2 、450IU/ m^2 、500IU/ m^2 、550IU/ m^2 、600IU/ m^2 、650IU/ m^2 、700IU/ m^2 、750IU/ m^2 、800IU/ m^2 、约900IU/ m^2 、约1,000IU/ m^2 、1,500IU/ m^2 、约2,000IU/ m^2 、约2,500IU/ m^2 、约3,000IU/ m^2 、3,500IU/ m^2 、4,000IU/ m^2 、4,500IU/ m^2 、5,000IU/ m^2 、5,500IU/ m^2 、6,000IU/ m^2 、6,500IU/ m^2 、7,000IU/ m^2 、7,500IU/ m^2 或约8,000IU/ m^2 。在特定实施方案中,用于治疗肉瘤所施用的嵌合ADI-PEG20剂量介于约1mg/ m^2 和约80mg/ m^2 之间并且在其它实施方案中为约1mg/ m^2 、2mg/ m^2 、3mg/ m^2 、4mg/ m^2 、5mg/ m^2 、6mg/ m^2 、7mg/ m^2 、8mg/ m^2 、9mg/ m^2 、10mg/ m^2 、15mg/ m^2 、20mg/ m^2 、25mg/ m^2 、30mg/ m^2 、35mg/ m^2 、40mg/ m^2 、45mg/ m^2 、50mg/ m^2 、55mg/ m^2 、60mg/ m^2 、65mg/ m^2 、70mg/ m^2 、75mg/ m^2 或约80mg/ m^2 。在某些实施方案中,本公开提供一种治疗肉瘤的方法,其中嵌合ADI的剂量加倍并可增加至每周640IU/ m^2 或更多。在一个特定实施方案中,用于治疗AML的嵌合ADI是每个嵌合ADI经3.5-6.5个PEG分子修饰,或在一个实施方案中,每个嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子修饰。在另一个实施方案中,本公开提供了通过施用包含嵌合ADI-PEG20的组合物治疗肉瘤(包括转移性肉瘤)的方法,其中该组合物包含经 5 ± 1.5 个PEG分子修饰的嵌合ADI,并且在一个实施方案中,经 5 ± 1.5 个直链PEG分子修饰,并且,在某些实施方案中,该组合物包含低于约0.5%的天然嵌合ADI(即未经PEG修饰)和/或低于约5%的游离PEG。在另一个实施方案中,该组合物包含组氨酸-HCL缓冲剂。

[0189] 在一个实施方案中,本公开提供通过任选地与自噬抑制剂组合施用治疗有效量的嵌合ADI-PEG20治疗胰腺癌、改善其症状或抑制其进展的方法,所述自噬抑制剂例如但不限

于, 氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟基氯喹、巴佛洛霉素A1、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷 (AICAR)、冈田酸、N6-巯基嘌呤核苷、渥曼青霉素和长春碱。在某些实施方案中, 胰腺癌在ASS、ASL或两者上有缺陷。在另一个实施方案中, 本公开提供了一种治疗胰腺癌的方法, 其包括施用ADI-PEG 20约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次; 任选地与治疗有效量的自噬抑制剂如氯喹组合。就这一点而言, 氯喹的治疗有效剂量可以是约600mg碱 (base) 的起始剂量, 接着是在连续两天的每一天额外300mg碱和单剂300mg碱。这代表3天中2.5g氯喹磷酸盐或1.5g碱的总剂量。在其它实施方案中, 剂量可为约300mg碱。氯喹或其它自噬抑制剂的剂量可以根据需要由熟练临床医师使用本领域中已知的剂量修改。正如技术人员将理解的那样, 自噬抑制剂可在包含ADI-PEG20的组合物之前、同时或之后施用。在某些实施方案中, 用于治疗胰腺癌所施用的ADI-PEG20的剂量介于约50IU/m²和约8,000IU/m²之间, 并且在其它实施方案中为约50IU/m²、约100IU/m²、150IU/m²、200IU/m²、250IU/m²、300IU/m²、350IU/m²、400IU/m²、450IU/m²、500IU/m²、550IU/m²、600IU/m²、650IU/m²、700IU/m²、750IU/m²、800IU/m²、约900IU/m²、约1,000IU/m²、1,500IU/m²、约2,000IU/m²、约2,500IU/m²、约3,000IU/m²、3,500IU/m²、4,000IU/m²、4,500IU/m²、5,000IU/m²、5,500IU/m²、6,000IU/m²、6,500IU/m²、7,000IU/m²、7,500IU/m²或约8,000IU/m²。在特定实施方案中, 用于治疗胰腺癌所施用的ADI-PEG20的剂量介于约1mg/m²和约80mg/m²之间并且在其它实施方案中为约1mg/m²、2mg/m²、3mg/m²、4mg/m²、5mg/m²、6mg/m²、7mg/m²、8mg/m²、9mg/m²、10mg/m²、15mg/m²、20mg/m²、25mg/m²、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、50mg/m²、55mg/m²、60mg/m²、65mg/m²、70mg/m²、75mg/m²或约80mg/m²。在某些实施方案中, 本公开提供一种治疗胰腺癌的方法, 其中嵌合ADI的剂量加倍并可增加至每周640IU/m²或更多。在一个特定实施方案中, 用于治疗胰腺癌的嵌合ADI是每个嵌合ADI经3.5-6.5个PEG分子修饰, 或在一个实施方案中, 每个嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子修饰。在另一个实施方案中, 本公开提供通过任选地与氯喹或其它适当的自噬抑制剂组合, 施用包含嵌合ADI-PEG20的组合物来治疗胰腺癌的方法, 其中该组合物包含经5±1.5个PEG分子修饰的嵌合ADI, 并且在一个实施方案中, 经5±1.5个直链PEG分子修饰, 并且在某些实施方案中, 该组合物包含低于约0.5%的天然嵌合ADI (即未经PEG修饰) 和/或低于约5%的游离PEG。在另一个实施方案中, 该组合物包含组氨酸-HCL缓冲剂。

[0190] 在一个实施方案中, 本公开提供通过任选地与自噬抑制剂组合施用治疗有效量的ADI-PEG 20治疗细胞肺癌、改善其症状或抑制其进展的方法。在某些实施方案中, 小细胞肺癌在ASS、ASL或两者上有缺陷。在另一个实施方案中, 本公开提供了一种治疗小细胞肺癌的方法, 其包括施用嵌合ADI-PEG 20约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次; 任选地与治疗有效量的自噬抑制剂如氯喹组合。就这一点而言, 氯喹的治疗有效剂量可以是约600mg碱 (base) 的起始剂量, 接着是在连续两天的每一天额外300mg碱和单剂300mg碱。这代表3天中2.5g氯喹磷酸盐或1.5g碱的总剂量。在其它实施方案中, 剂量可为约300mg碱。氯喹的剂量可以根据需要由熟练临床医师使用本领域中已知的剂量修改。正如技术人员将理解的那样, 自噬抑制剂可在包含嵌合ADI-PEG 20的组合物之前、同时或之后施用。在某些实施方案中, 用于治疗小细胞肺癌所施用的嵌合ADI-PEG20的剂量介于约50IU/m²和约8,000IU/m²之间并且在其它实施方案中为约50IU/m²、约100IU/m²、150IU/m²、200IU/m²、250IU/m²、300IU/m²、350IU/m²、400IU/m²、450IU/m²、500IU/m²、550IU/m²、600IU/m²、650IU/m²、700IU/m²、750IU/m²、800IU/m²、约900IU/m²、约1,000IU/m²、1,500IU/m²、约2,000IU/m²、约

2,500IU/m²、约3,000IU/m²、3,500IU/m²、4,000IU/m²、4,500IU/m²、5,000IU/m²、5,500IU/m²、6,000IU/m²、6,500IU/m²、7,000IU/m²、7,500IU/m²或约8,000IU/m²。在特定实施方案中,用于治疗小细胞肺癌所施用的嵌合ADI-PEG 20的剂量介于约1mg/m²和约80mg/m²之间并且在其它实施方案中为约1mg/m²和约80mg/m²并且在其它实施方案中为约1mg/m²、2mg/m²、3mg/m²、4mg/m²、5mg/m²、6mg/m²、7mg/m²、8mg/m²、9mg/m²、10mg/m²、15mg/m²、20mg/m²、25mg/m²、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、50mg/m²、55mg/m²、60mg/m²、65mg/m²、70mg/m²、75mg/m²或约80mg/m²。在某些实施方案中,本公开提供一种治疗小细胞肺癌的方法,其中嵌合ADI的剂量加倍并可增加至每周640IU/m²或更多。在一个特定实施方案中,用于治疗小细胞肺癌的嵌合ADI是每个嵌合ADI经3.5-6.5个PEG分子修饰,或在一个实施方案中,每个嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子修饰。在另一个实施方案中,本公开提供通过任选地与氯喹组合,施用包含嵌合ADI-PEG20的组合物来治疗小细胞肺癌的方法,其中该组合物包含经5±1.5个PEG分子修饰的嵌合ADI,并且在一个实施方案中,经5±1.5个直链PEG分子修饰,并且在某些实施方案中,该组合物包含低于约0.5%的天然嵌合ADI(即未经PEG修饰)和/或低于约5%的游离PEG。在另一个实施方案中,该组合物包含组氨酸-HCL缓冲剂。

[0191] 在一个实施方案中,本公开提供通过任选地与自噬抑制剂组合施用治疗有效量的嵌合ADI-PEG 20治疗肉瘤(包括但不限于转移性肉瘤)、改善其症状或抑制其进展的方法。在某些实施方案中,肉瘤在ASS、ASL或两者上有缺陷。在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗肉瘤的方法,其包括施用嵌合ADI-PEG 20约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次;任选地与治疗有效量的自噬抑制剂如氯喹组合。就这一点而言,氯喹的治疗有效剂量可以是约600mg碱(base)的起始剂量,接着是在连续两天的每一天额外300mg碱和单剂300mg碱。这代表3天中2.5g氯喹磷酸盐或1.5g碱的总剂量。在其它实施方案中,剂量可为约300mg碱。氯喹的剂量可以根据需要由熟练临床医师使用本领域中已知的剂量修改。正如技术人员将理解的那样,自噬抑制剂可在包含ADI-PEG 20的组合物之前、同时或之后施用。在某些实施方案中,用于治疗肉瘤所施用的ADI-PEG20的剂量介于约50IU/m²和约8,000IU/m²之间并且在其它实施方案中为约50IU/m²、约100IU/m²、150IU/m²、200IU/m²、250IU/m²、300IU/m²、350IU/m²、400IU/m²、450IU/m²、500IU/m²、550IU/m²、600IU/m²、650IU/m²、700IU/m²、750IU/m²、800IU/m²、约900IU/m²、约1,000IU/m²、1,500IU/m²、约2,000IU/m²、约2,500IU/m²、约3,000IU/m²、3,500IU/m²、4,000IU/m²、4,500IU/m²、5,000IU/m²、5,500IU/m²、6,000IU/m²、6,500IU/m²、7,000IU/m²、7,500IU/m²或约8,000IU/m²。在某些实施方案中,用于治疗肉瘤所施用的ADI-PEG20的剂量介于约1mg/m²和约80mg/m²之间并且在其它实施方案中为约1mg/m²、2mg/m²、3mg/m²、4mg/m²、5mg/m²、6mg/m²、7mg/m²、8mg/m²、9mg/m²、10mg/m²、15mg/m²、20mg/m²、25mg/m²、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、50mg/m²、55mg/m²、60mg/m²、65mg/m²、70mg/m²、75mg/m²或约80mg/m²。在某些实施方案中,本公开提供一种治疗肉瘤的方法,其中嵌合ADI的剂量加倍并可增加至每周640IU/m²或更多。在一个特定实施方案中,用于治疗肉瘤的嵌合ADI是每个嵌合ADI经3.5-6.5个PEG分子修饰,或在一个实施方案中,每个嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子修饰。在另一个实施方案中,本公开提供通过任选地与氯喹组合,施用包含嵌合ADI-PEG 20的组合物来治疗肉瘤的方法,其中所述组合物包含经5±1.5个PEG分子修饰的嵌合ADI,并且在一个实施方案中,经5±1.5个直链PEG分子修饰,并且在某些实施方案中,所述组合物包含低于约0.5%的天然嵌合ADI(即未经PEG修饰)和/或低

于约5%的游离PEG。在另一个实施方案中,该组合物包含组氨酸-HCL缓冲剂。

[0192] 在一个实施方案中,本公开提供通过任选地与多西他赛组合施用治疗有效量的嵌合ADI-PEG 20治疗黑素瘤、改善其症状或抑制其进展的方法。在某些实施方案中,黑素瘤在ASS、ASL或两者上有缺陷。在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗黑素瘤的方法,其包括施用嵌合ADI-PEG 20约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次;任选地与治疗有效量的多西他赛组合。就这一点而言,多西他赛的治疗有效剂量可包含约每3周在30分钟至1小时静脉施用75mg/m²或100mg/m²。正如熟练临床医师将理解的那样,多西他赛的剂量可根据疾病适应症和/或先前治疗来修改,且多西他赛可在包含嵌合ADI-PEG 20的组合物之前、同时或之后施用。在某些实施方案中,用于治疗黑素瘤所施用的嵌合ADI-PEG20剂量介于约50IU/m²和约8,000IU/m²之间,并且在其它实施方案中为约50IU/m²、约100IU/m²、150IU/m²、200IU/m²、250IU/m²、300IU/m²、350IU/m²、400IU/m²、450IU/m²、500IU/m²、550IU/m²、600IU/m²、650IU/m²、700IU/m²、750IU/m²、800IU/m²、约900IU/m²、约1,000IU/m²、1,500IU/m²、约2,000IU/m²、约2,500IU/m²、约3,000IU/m²、3,500IU/m²、4,000IU/m²、4,500IU/m²、5,000IU/m²、5,500IU/m²、6,000IU/m²、6,500IU/m²、7,000IU/m²、7,500IU/m²或约8,000IU/m²。用于治疗黑素瘤所施用的嵌合ADI-PEG20剂量介于约1mg/m²和约80mg/m²之间并且在其它实施方案中为约1mg/m²、2mg/m²、3mg/m²、4mg/m²、5mg/m²、6mg/m²、7mg/m²、8mg/m²、9mg/m²、10mg/m²、15mg/m²、20mg/m²、25mg/m²、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、50mg/m²、55mg/m²、60mg/m²、65mg/m²、70mg/m²、75mg/m²或约80mg/m²。在某些实施方案中,本公开提供一种治疗黑素瘤的方法,其中嵌合ADI的剂量加倍并可增加至每周640IU/m²或更多。在一个特定实施方案中,用于治疗黑素瘤的嵌合ADI是每个嵌合ADI经3.5-6.5个PEG分子修饰,或在一个实施方案中,每个嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子修饰。在另一个实施方案中,本公开提供通过任选地与多西他赛组合,包含嵌合ADI-PEG 20的组合物来治疗黑素瘤的方法,其中该组合物包含经5±1.5个PEG分子修饰的嵌合ADI,并且在一个实施方案中,经5±1.5个直链PEG分子修饰,并且在某些实施方案中,该组合物包含低于约0.5%的天然嵌合ADI(即未经PEG修饰)和/或低于约5%的游离PEG。在另一个实施方案中,该组合物包含组氨酸-HCL缓冲剂。

[0193] 在一个实施方案中,本公开提供通过任选地与顺铂组合施用治疗有效量的嵌合ADI-PEG 20治疗黑素瘤、改善其症状或抑制其进展的方法。在某些实施方案中,黑素瘤在ASS、ASL或两者上有缺陷。在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗黑素瘤的方法,其包括施用嵌合ADI-PEG 20约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次;任选地与治疗有效量的顺铂组合。就这一点而言,顺铂的治疗有效剂量可包含每个周期(每3-4周)按50-100mg/m²施用一次,或每天一次施用5天,总计每个周期100mg/m²。正如熟练临床医师将理解的那样,顺铂的剂量可根据疾病适应症、个体患者和/或先前治疗来修改,且顺铂可在包含嵌合ADI-PEG 20的组合物之前、同时或之后施用。在某些实施方案中,用于治疗黑素瘤所施用的嵌合ADI-PEG20剂量介于约50IU/m²和约8,000IU/m²之间,并且在其它实施方案中为约50IU/m²、约100IU/m²、150IU/m²、200IU/m²、250IU/m²、300IU/m²、350IU/m²、400IU/m²、450IU/m²、500IU/m²、550IU/m²、600IU/m²、650IU/m²、700IU/m²、750IU/m²、800IU/m²、约900IU/m²、约1,000IU/m²、1,500IU/m²、约2,000IU/m²、约2,500IU/m²、约3,000IU/m²、3,500IU/m²、4,000IU/m²、4,500IU/m²、5,000IU/m²、5,500IU/m²、6,000IU/m²、6,500IU/m²、7,000IU/m²、7,500IU/m²或约8,000IU/m²。在某些实施方案中,用于治疗黑素瘤所施用的嵌合ADI-PEG20剂

量介于约1mg/m²和约80mg/m²之间并且在其它实施方案中为约1mg/m²、2mg/m²、3mg/m²、4mg/m²、5mg/m²、6mg/m²、7mg/m²、8mg/m²、9mg/m²、10mg/m²、15mg/m²、20mg/m²、25mg/m²、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、50mg/m²、55mg/m²、60mg/m²、65mg/m²、70mg/m²、75mg/m²或约80mg/m²。在某些实施方案中,本公开提供一种治疗黑素瘤的方法,其中嵌合ADI的剂量加倍并可增加至每周640IU/m²或更多。在一个特定实施方案中,用于治疗黑素瘤的嵌合ADI是每个嵌合ADI经3.5-6.5个PEG分子修饰,或在一个实施方案中,每个嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子修饰。在另一个实施方案中,本公开提供通过任选地与顺铂组合,施用包含嵌合ADI-PEG 20的组合物来治疗黑素瘤的方法,其中该组合物包含经5±1.5个PEG分子修饰的嵌合ADI,并且在一个实施方案中,经5±1.5个直链PEG分子修饰,并且在某些实施方案中,该组合物包含低于约0.5%的天然嵌合ADI(即未经PEG修饰)和/或低于约5%的游离PEG。在另一个实施方案中,该组合物包含组氨酸-HCL缓冲剂。

[0194] 在一个实施方案中,本公开提供通过任选地与mTOR抑制剂,例如但不限于雷帕霉素、替西罗莫司、依维莫司和地磷莫司组合施用治疗有效量的嵌合ADI-PEG 20治疗肾细胞癌、改善其症状或抑制其进展的方法。在某些实施方案中,肾细胞癌在ASS、ASL或两者上有缺陷。在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗肾细胞癌的方法,其包括施用嵌合ADI-PEG 20约每3天一次、约每周一次、约每周两次或约每2周一次;任选地与治疗有效量的mTOR抑制剂如雷帕霉素组合。雷帕霉素或其它mTOR抑制剂的剂量可以根据需要由熟练临床医师使用本领域中已知的剂量修改。正如技术人员将理解的那样,mTOR抑制剂可在包含ADI-PEG20的组合物之前、同时或之后施用。在某些实施方案中,用于治疗肾细胞癌所施用的嵌合ADI-PEG 20的剂量介于约50IU/m²和约8,000IU/m²之间并且在其它实施方案中为约50IU/m²、约100IU/m²、150IU/m²、200IU/m²、250IU/m²、300IU/m²、350IU/m²、400IU/m²、450IU/m²、500IU/m²、550IU/m²、600IU/m²、650IU/m²、700IU/m²、750IU/m²、800IU/m²、约900IU/m²、约1,000IU/m²、1,500IU/m²、约2,000IU/m²、约2,500IU/m²、约3,000IU/m²、3,500IU/m²、4,000IU/m²、4,500IU/m²、5,000IU/m²、5,500IU/m²、6,000IU/m²、6,500IU/m²、7,000IU/m²、7,500IU/m²或约8,000IU/m²。在某些实施方案中,用于治疗黑素瘤所施用的嵌合ADI-PEG20的剂量介于约1mg/m²、2mg/m²、3mg/m²、4mg/m²、5mg/m²、6mg/m²、7mg/m²、8mg/m²、9mg/m²、10mg/m²、15mg/m²、20mg/m²、25mg/m²、30mg/m²、35mg/m²、40mg/m²、45mg/m²、50mg/m²、55mg/m²、60mg/m²、65mg/m²、70mg/m²、75mg/m²或约80mg/m²。在某些实施方案中,本公开提供一种治疗肾细胞癌的方法,其中嵌合ADI的剂量加倍并可增加至每周640IU/m²或更多。在一个特定实施方案中,用于治疗肾细胞癌的嵌合ADI是每个嵌合ADI经3.5-6.5个PEG分子修饰,或在一个实施方案中,每个嵌合ADI经4.5-5.5个PEG分子修饰。在另一个实施方案中,本公开提供通过任选地与雷帕霉素或其它适当的mTOR抑制剂组合,施用包含嵌合ADI-PEG 20的组合物来治疗肾细胞癌的方法,其中所述组合物包含经5±1.5个PEG分子修饰的嵌合ADI,并且在一个实施方案中,经5±1.5个直链PEG分子修饰,并且在某些实施方案中,所述组合物包含低于约0.5%的天然嵌合ADI(即未经PEG修饰)和/或低于约5%的游离PEG。在另一个实施方案中,该组合物包含组氨酸-HCL缓冲剂。

[0195] 本公开还提供治疗患者中炎性病症、改善其症状或抑制其进展的方法,包括单独地或与一种或多种其它治疗剂组合,向该患者施用如本文描述的包含嵌合ADI(例如嵌合ADI-PEG,尤其是嵌合ADI-PEG20)的组合物。在一个实施方案中,本公开还提供治疗患者中

炎症性肠病、改善其症状或抑制其进展的方法,包括单独地或与一种或多种其它治疗剂组合,向该患者施用如本文描述的包含嵌合ADI (例如嵌合ADI-PEG,尤其是嵌合ADI-PEG20) 的组合物。就这一点而言,本公开提供治疗患者中克罗恩病或溃疡性结肠炎、改善其症状或抑制其进展的方法,包括单独地或与一种或多种其它治疗剂组合,向该患者施用如本文描述的包含嵌合ADI (例如嵌合ADI-PEG,尤其是嵌合ADI-PEG20) 的组合物。

[0196] 在另一个实施方案中,本公开提供治疗患者中癌症、改善其症状或抑制其进展的方法,其包括对该患者施用包含嵌合ADI和任选地一种或多种如本文描述的其它治疗剂的组合物,其中该癌症在ASS、ASL或两者上有缺陷。就这一点而言,ASS或ASL缺陷可以是表达降低,如通过mRNA表达或蛋白质表达测量的,或者可以是蛋白质活性的降低,并且通常包括如技术人员确定的表达或活性上统计学显著的降低。ASS或ASL表达或活性降低可以是与已知无癌症的适当对照样品中的表达或活性相比,表达或活性降低约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或更多。在某些实施方案中,ASS或ASL表达或活性与无癌症对照样品中的表达或活性相比降低至少两倍。

[0197] 在某些实施方案中,ASS或ASL的表达或活性降低起因于ASS或ASL启动子的甲基化。在另一个实施方案中,ASS或ASL表达或活性的降低起因于DNA突变((例如,一个或多个点突变、小缺失、插入等)或导致基因缺失的染色体异常。在一个实施方案中,癌症为ASS或ASL阴性,意味着未观察到表达或活性。

[0198] ASS或ASL表达或活性的降低可使用本领域中已知的任何方法来测量,所述方法例如但不限于,定量PCR、免疫组织化学、酶活性测定法(例如,测量瓜氨酸向精氨基琥珀酸的转化或精氨基琥珀酸到精氨酸和富马酸的转化的测定法)等。

[0199] 因此,本发明提供治疗患者中的癌症、改善其症状或抑制其进展的方法,其包括向该患者施用如本文描述的包含嵌合ADI的组合物,其中所述癌症表现出ASS或ASL或两者的表达或活性降低,其中所述癌症包括但不限于白血病(例如急性髓性白血病和复发急性髓性白血病)、黑素瘤、肉瘤(包括但不限于转移性肉瘤、子宫平滑肌肉瘤)、胰腺癌、前列腺癌(例如但不限于,激素难治性前列腺癌)、间皮瘤、淋巴细胞性白血病、慢性骨髓细胞性白血病、淋巴瘤、小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌(包括但不限于胃腺癌)、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、肾癌(包括但不限于肾细胞癌)、膀胱癌、子宫癌、食道癌、脑癌、头颈癌(包括但不限于头颈鳞状细胞癌;舌癌)、子宫颈癌、睾丸癌、胆囊癌、胆管癌瘤和胃部癌。

[0200] 文献中的各种研究已显示ASS在以下肿瘤中有缺陷:

表1: ASS缺陷性肿瘤	
肿瘤类型	ASS缺陷率(%)
前列腺	88/88 (100%)

表1: ASS缺陷性肿瘤

肿瘤类型	ASS缺陷率(%)
肾	98/98(100%) 41/45(91%) 31/31(100%)
淋巴瘤	511/532(96%)
肉瘤	619/701(88%)
胰腺	41/47(87%)
急性骨髓细胞性白血病	46/53(87%)
小细胞肺	7/16(44%)
HCC	33/44(75%) 20/20(100%)
黑素瘤	119/119(100%) 24/29(83%) 17/27(63%) 20/20(100%)
膀胱	31/48(65%) 133/242(55%)
间皮瘤	52/82(63%)
胃	68/121(56%)
乳房	46/111(41%)
非小细胞肺	28/90(31%)
成胶质细胞瘤a	39/55(71%)
结直肠	31(3%)
卵巢	诊断时23/54(43%) 复发时25/34(74%)

[0202]

[0203] 因此,本文特别涵盖了对这些ASS缺陷性癌症的治疗,其使用单独的ADI-PEG或与其它治疗组合。

[0204] 本发明还提供治疗患者中的癌症、改善其症状或抑制其进展的方法,包括与自噬抑制剂组合向该患者施用如本文描述的包含嵌合ADI(例如嵌合ADI-PEG,尤其是嵌合ADI-PEG 20)的组合物。在一个实施方案中,本发明提供用于治疗患者中的癌症的方法,包括与自噬抑制剂组合向该患者施用治疗有效量的如本文描述的包含嵌合ADI的组合物,其中该癌症为胰腺癌或小细胞肺癌。

[0205] 在某些实施方案中,本发明提供治疗方法,其中施用如本文描述的包含嵌合ADI的组合物消耗血浆中的精氨酸达至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长。

实施例

[0206] 实施例1

[0207] 嵌合ADI酶具活性并且与患者抗ADI-PEG 20抗体交叉反应性更低。

[0208] 该实施例描述人工工程化嵌合ADI酶的产生,该酶:(1)由具精氨酸脱亚胺酶活性的蛋白质组成,(2)与抗ADI-PEG 20抗体交叉反应性降低,(3)赖氨酸残基的数量减少,和/或(4)经化学稳定性接头的PEG偶联。

[0209] ADI制备克隆。表达和纯化重组嵌合ADI酶以根据例如Gallego等,PLoS One,7(10):e47886,2012;Monstadt和Hollendorf,Biochem.J.273:739-745,1990;Joo Noh等,Molecules and Cells.13:137-143,2002;和Sugimura等,Infection and Immunity.58:2510-2515,1990描述的标准方法试验。嵌合ADI酶的氨基酸序列,参见表A1。

[0210] 人抗ADI-PEG20抗体纯化。从在临床期间已经接受ADI-PEG20的患者的血浆样品中纯化抗ADI-PEG20抗体。从通过ELISA测定法测定对ADI-PEG20已达到高滴度(滴度 ≥ 4)的8名不同患者采集总共60ml血浆。使用两步纯化,蛋白质“A”色谱法(GE Healthcare),接着是ADI亲和色谱法。获得 ~ 20 mg的纯化抗体并且分成等分试样储存在 -80°C 下直至需要为止。

[0211] ADI酶测定。精氨酸脱亚胺酶(ADI)催化L-精氨酸转化成L-瓜氨酸和氨。可通过比色端点测定检测L-瓜氨酸的量(参见例如,Knipp和Vasak,Analytical Biochem.286:257-264,2000)并且与已知量的L-瓜氨酸的标准曲线作比较以便计算ADI的比活性,表示为IU/mg蛋白质。1IU的酶活性定义为在测试的pH和温度下每分钟生成 $1\mu\text{mol}$ 瓜氨酸的酶量。在 37°C 下在生理HEPES缓冲液(PHB) 50mM HEPES、160mM NaCl pH 7.4(Lang和Zander,Clin Chem Lab Med.37:563-571,1999)加上0.1%BSA中实现标准测定条件。条件容许时,运行所有样品和标准品,一式两份或一式三份。

[0212] 使用活性测定法的变型测定 K_m 和 K_{cat} 值。如同活性测定法一样,所有反应在 37°C 下在PHB加上0.1%BSA中运行。对于每种ADI或ADIr构建体而言调节酶浓度、反应时间和底物浓度范围以说明其在活性上的差异。一般而言,使用2nM酶、5分钟反应时间和0-160 μM 精氨酸作为起始条件。优化条件时,对消耗的底物的量特别注意,作为向反应中添加的总底物的百分比。检测的下限为 $1\mu\text{M}$ 瓜氨酸,而定量的下限为 $2\mu\text{M}$ 。在每张板上运行瓜氨酸标准曲线并且用于量化通过酶促反应生成的瓜氨酸。

[0213] 计算。计算每个反应孔产生的瓜氨酸浓度(μM)并且使用瓜氨酸标准曲线平均化。然后按 $\mu\text{M}/\text{min}/50\text{nM ADI}$ 计算每个反应的速率。比活性(IU/mg或 μmol 产物/ $\text{min}/\text{mg ADI}$)是通过将这个值乘以“IU”因数计算的(由ADI的分子量和反应体积计算IU因数)。

[0214] 精氨酸脱亚胺酶酶活性。表E1中示出了ADI酶测定的结果。

[0215]

表E1. 嵌合ADI酶				
名称	SEQ ID NO:	催化结构域	α -螺旋结构域	比活性
人型支原体	1	人型支原体	人型支原体	+++
DS1	4	精氨酸支原体 (1-74, 153-410)	关节炎支原体 (75-152)	+++
DS2	5	精氨酸支原体 (1-74, 153-410)	人型支原体 (75-151)	+++
DS3	6	关节炎支原体 (1-74, 153-410)	精氨酸支原体 (75-152)	+++

表E1. 嵌合ADI酶

名称	SEQ ID NO:	催化结构域	α -螺旋结构域	比活性
DS4	7	关节炎支原体 (1-74, 153-410)	人型支原体 (75-151)	+++
C2DS1	22	精氨酸支原体 (1-74, 153-410)	短吻鳄支原体 (71-148)	+
C2DS3	23	精氨酸支原体 (1-74, 153-410)	关节炎支原体 (75-152)	+++
C2DS4	24	精氨酸支原体 (1-74, 153-410)	鸽支原体 (68-147)	+++
C2DS5	25	精氨酸支原体 (1-74, 153-410)	猫支原体 (75-152)	+++
C2DS6	26	精氨酸支原体 (1-74, 153-410)	海豹脑支原体 (75-152)	+++
C2DS7	27	精氨酸支原体 (1-74, 153-410)	海豹支原体 (75-152)	+++
C4DS1	28	鸽支原体 (1-67, 148-401)	短吻鳄支原体 (71-148)	n.d.
C4DS2	29	鸽支原体 (1-67, 148-401)	精氨酸支原体 (75-152)	n.d.
C4DS3	30	鸽支原体 (1-67, 148-401)	关节炎支原体 (75-152)	+++
C4DS5	31	鸽支原体 (1-67, 148-401)	猫支原体 (75-152)	+++
C4DS6	32	鸽支原体 (1-67, 148-401)	海豹脑支原体 (75-152)	++
C4DS7	33	鸽支原体 (1-67, 148-401)	海豹支原体 (75-152)	n.d.
C4DS8	34	鸽支原体 (1-67, 148-401)	鸡支原体 (68-147)	++++
C4DS9	35	鸽支原体 (1-67, 148-401)	不活跃支原体 (68-147)	+++++
C5DS1	36	猫支原体 (1-74, 153-410)	短吻鳄支原体 (71-148)	+++
C5DS2	37	猫支原体 (1-74, 153-410)	精氨酸支原体 (75-152)	++++
C5DS3	38	猫支原体 (1-74, 153-410)	关节炎支原体 (75-152)	+++

[0216]

表E1. 嵌合ADI酶

名称	SEQ ID NO:	催化结构域	α -螺旋结构域	比活性
C5DS4	39	猫支原体 (1-74, 153-410)	鸽支原体 (68-147)	+++
C5DS6	40	猫支原体 (1-74, 153-410)	海豹脑支原体 (75-152)	+++
C5DS7	41	猫支原体 (1-74, 153-410)	海豹支原体 (75-152)	+++
C6DS1	42	海豹脑支原体 (1-74, 153-410)	短吻鳄支原体 (71-148)	n.d.
C6DS2	43	海豹脑支原体 (1-74, 153-410)	精氨酸支原体 (75-152)	++++
C6DS3	44	海豹脑支原体 (1-74, 153-410)	关节炎支原体 (75-152)	+
C6DS4	45	海豹脑支原体 (1-74, 153-410)	鸽支原体 (68-147)	n.d.
C6DS5	46	海豹脑支原体 (1-74, 153-410)	猫支原体 (75-152)	+++
C6DS7	47	海豹脑支原体 (1-74, 153-410)	海豹支原体 (75-152)	+++
C7DS1	48	海豹支原体 (1-74, 153-410)	短吻鳄支原体 (71-148)	n.d.
C7DS2	49	海豹支原体 (1-74, 153-410)	精氨酸支原体 (75-152)	++++
C7DS3	50	海豹支原体 (1-74, 153-410)	关节炎支原体 (75-152)	+++
C7DS4	51	海豹支原体 (1-74, 153-410)	鸽支原体 (68-147)	+++
C7DS5	52	海豹支原体 (1-74, 153-410)	猫支原体 (75-152)	+++
C7DS6	53	海豹支原体 (1-74, 153-410)	海豹脑支原体 (75-152)	++++
C8DS3	54	鸡支原体 (1-67, 148-401)	关节炎支原体 (75-152)	n.d.
C8DS4	55	鸡支原体 (1-67, 148-401)	鸽支原体 (68-147)	+++++
C8DS9	56	鸡支原体 (1-67, 148-401)	不活跃支原体 (68-147)	+++++

[0217]

[0218]

表E1. 嵌合ADI酶				
名称	SEQ ID NO:	催化结构域	α -螺旋结构域	比活性
C9DS3	57	不活跃支原体 (1-67, 148-401)	关节炎支原体 (75-152)	n.d.
C9DS4	58	不活跃支原体 (1-67, 148-401)	鸽支原体 (68-147)	+++++
C9DS8	59	不活跃支原体 (1-67, 148-401)	鸡支原体 (68-147)	++++
由精氨酸支原体(SEQ ID NO:2)、关节炎支原体(SEQ ID NO:3)和人型支原体工程化嵌合分子(SEQ ID NO:14中列出的Phoenix序列, 具有修饰)。括号里的数字指定来自天然酶类, 用于形成结构域的氨基酸残基。向公开的关节炎支原体序列添加C端色氨酸并且对精氨酸支原体和关节炎支原体产生突变C251S。相对于ADI-PEG 20(+++)示出了这些非聚乙二醇化酶类的ADI比活性(IU/mg)。				

[0219] 表E1中的结果显示本文描述的工程化嵌合ADI酶具有有效的催化活性。这些酶的催化参数 K_m 和 k_{cat} 足以去除精氨酸并且维持血液中的低精氨酸浓度。这些参数分别优选低于 $20\mu M$ 和高于 1sec^{-1} 。最适pH为7.4左右以便维持在血液中的有效催化活性。酶稳定性以及共价连接的PEG的稳定性使得应当在长期储存和患者治疗期间维持在 37°C 下。

[0220] 与抗ADI-PEG 20抗体的交叉反应性降低。ADI由两个结构域组成, 即催化结构域和 α -螺旋结构域。本发明部分涉及具有ADI活性的工程化、人工、嵌合、重组酶。各自由两个结构域组成, 其中每个结构域选自许多可能的物种。通过检查来自人型支原体和精氨酸支原体的ADI X-射线晶体结构, 并且按同源性将这延伸到其它支原体ADI酶来确定结构域边界。

[0221] 使用来自不同物种的ADI酶的结构域可以在改变许多表面残基的同时保持催化活性。这些表面残基中的一些形成在患者用ADI-PEG20治疗期间发展的抗ADI-PEG 20抗体的表位。这种置换降低了对于抗ADI-PEG 20抗体的抗原性, 因而降低抗ADI-PEG 20抗体中和和经修饰药物的清除率。这在表E2中示出, 其中两种抗ADI-PEG 20抗体制剂与人型支原体ADI相比对DS1、DS2、DS3和DS4抗原显示出更少结合。这可归因于这些抗原的表面上改变表位并且破坏抗体-抗原结合相互作用的变化。

表E2.与ADI-PEG 20相比抗ADI-PEG 20抗体与ADI抗原结合的减少

抗体		抗原			
	浓度	DS1	DS2	DS3	DS4
	μg/mL	1μg/mL	1μg/mL	1μg/mL	1μg/mL
人抗 ADI-PEG 20 IgG(滴度3)	10.0	是	否	是	否
人抗 ADI-PEG 20 IgG(滴度3)	25.0	是	否	是	否
人抗 ADI-PEG 20 IgG(滴度3)	50.0	是	是	是	是
人抗 ADI-PEG 20 IgG(滴度4)	0.5	是	否	是	否
人抗 ADI-PEG 20 IgG(滴度4)	1.0	是	否	是	否
人抗 ADI-PEG 20 IgG(滴度4)	5.0	是	是	是	是

[0223] 表面赖氨酸残基含量减少。通过用除赖氨酸以外的氨基酸残基置换表面赖氨酸残基进一步修饰精氨酸支原体(催化结构域)-关节炎支原体(α -螺旋结构域)嵌合体并监测ADI活性。产生4种突变体(表E3)并测定其ADI活性。

表E3. DS1的ADI赖氨酸置换突变体
(精氨酸支原体(催化):关节炎支原体(α -螺旋))

赖氨酸											1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4
		7	9	5	5	6	8	9	9	9	1	1	3	4	7	0	5	7	2	2	8	0
				6	9	6	8	1	3	6	5	6	7	1	8	9	4	9	5	6	0	6

[0225]

残基																						
D S1		K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
D S1 -1		H	K	K	K	K	R	K	K	K	K	K	R	K	K	R	K	K	K	K	T	K
D S1 -2		H	N	K	Q	K	R	K	K	K	R	N	R	K	I	R	K	K	K	K	T	K
D S1 -3		H	N	K	Q	R	R	Q	N	K	R	N	R	G	I	R	K	R	K	K	T	K
D S1 -4		H	N	T	Q	R	R	Q	N	L	R	N	R	G	I	R	R	R	R	R	T	R
5或6个组中产生的DS1赖氨酸置换突变体																						

[0226] 表E4示出了DS1(精氨酸支原体-关节炎支原体)酶和4种赖氨酸置换突变体的ADI活性。采取赖氨酸减少以减少潜在聚乙二醇化位点的数量。

[0227]

表E4. ADI酶活性		
ADI酶产率和活性		
酶	Lys残基的数量	ADI比活性
DS1	29	+++
DS1-1	24	+++
DS1-2	19	+++
DS1-3	14	+++
DS1-4	8	+++

[0228] 有大约30个潜在聚乙二醇化位点,PEG占有率通常在每个位点较小。减少潜在聚乙二醇化位点的数量将在每个剩余位点产生更高的PEG占有率和更完善的保护。这预计会增加蛋白水解防护并降低对来自先前治疗的亲和成熟抗ADI-PEG 20抗体的免疫交叉反应性。还将产生更均匀的药物。

[0229] 总的来说,本实施例描述具有优良ADI活性的工程化ADI酶,抗ADI-PEG 20抗体表位被去除以降低抗体中和和清除率,并且通过聚乙二醇化来防护免受蛋白水解和肾脏清除。

[0230] 以上描述的各个实施方案可以组合以提供更多实施方案。本说明书中提到的和/或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开通过引用整体并入本文。如果需要采用各个专利、申请和公开的概念以提供更多实施方案,可以修改该实施方案的各个方面。

[0231] 可以根据上文详述的说明对实施方案进行这些和其它变化。一般而言,在以下权利要求中,使用的术语不应解释为将权利要求限制为本说明书和权利要求中公开的特定实施方案,而应解释为包括所有可能的实施方案连同此权利要求书享有权利的全部等同范

围。因此,权利要求书不受本公开限制。

[0001] 序列表
 [0002] <110> TDW Group
 [0003] <120> 工程化嵌合聚乙二醇化ADI和使用方法
 [0004] <130> TDWG-002/01W0
 [0005] <150> US 61/954,929
 [0006] <151> 2014-03-18
 [0007] <160> 59
 [0008] <170> PatentIn 3.5版
 [0009] <210> 1
 [0010] <211> 409
 [0011] <212> PRT
 [0012] <213> 人型支原体
 [0013] <400> 1
 [0014] Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
 [0015] 1 5 10 15
 [0016] Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
 [0017] 20 25 30
 [0018] Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
 [0019] 35 40 45
 [0020] Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Ser Phe Val Lys Ile
 [0021] 50 55 60
 [0022] Met Lys Asp Arg Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Ala
 [0023] 65 70 75 80
 [0024] Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Lys Ala Ala Lys Glu Glu Phe Ile Glu
 [0025] 85 90 95
 [0026] Thr Phe Leu Glu Glu Thr Val Pro Val Leu Thr Glu Ala Asn Lys Lys
 [0027] 100 105 110
 [0028] Ala Val Arg Ala Phe Leu Leu Ser Lys Pro Thr His Glu Met Val Glu
 [0029] 115 120 125
 [0030] Phe Met Met Ser Gly Ile Thr Lys Tyr Glu Leu Gly Val Glu Ser Glu
 [0031] 130 135 140
 [0032] Asn Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp
 [0033] 145 150 155 160
 [0034] Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Phe Met Arg Tyr
 [0035] 165 170 175
 [0036] Ile Val Arg Arg Arg Glu Thr Leu Phe Ala Arg Phe Val Phe Arg Asn
 [0037] 180 185 190
 [0038] His Pro Lys Leu Val Lys Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Met Lys

[0039]	195	200	205
[0040]	Met Pro Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Glu Thr Leu		
[0041]	210	215	220
[0042]	Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Asp Thr Ile Thr Leu Leu		
[0043]	225	230	235
[0044]	Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe Lys Arg Ile Val		
[0045]	245	250	255
[0046]	Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp		
[0047]	260	265	270
[0048]	Leu Thr Met Leu Asp Lys Asn Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala Asn		
[0049]	275	280	285
[0050]	Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala Glu		
[0051]	290	295	300
[0052]	Pro Gln Pro Gln Leu Asn Gly Leu Pro Leu Asp Lys Leu Leu Ala Ser		
[0053]	305	310	315
[0054]	Ile Ile Asn Lys Glu Pro Val Leu Ile Pro Ile Gly Gly Ala Gly Ala		
[0055]	325	330	335
[0056]	Thr Glu Met Glu Ile Ala Arg Glu Thr Asn Phe Asp Gly Thr Asn Tyr		
[0057]	340	345	350
[0058]	Leu Ala Ile Lys Pro Gly Leu Val Ile Gly Tyr Asp Arg Asn Glu Lys		
[0059]	355	360	365
[0060]	Thr Asn Ala Ala Leu Lys Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe His		
[0061]	370	375	380
[0062]	Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser Met		
[0063]	385	390	395
[0064]	Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[0065]	405		
[0066]	<210> 2		
[0067]	<211> 410		
[0068]	<212> PRT		
[0069]	<213> 精氨酸支原体		
[0070]	<400> 2		
[0071]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[0072]	1	5	10
[0073]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		
[0074]	20	25	30
[0075]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[0076]	35	40	45
[0077]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Gln Phe Val Ala Glu		

[0078]	50	55	60
[0079]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Ile Asp Leu Val Ala		
[0080]	65	70	75
[0081]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Lys Leu Ile Glu		
[0082]	85	90	95
[0083]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Ser Glu Glu His Lys Val		
[0084]	100	105	110
[0085]	Val Val Arg Asn Phe Leu Lys Ala Lys Lys Thr Ser Arg Glu Leu Val		
[0086]	115	120	125
[0087]	Glu Ile Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala		
[0088]	130	135	140
[0089]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[0090]	145	150	155
[0091]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[0092]	165	170	175
[0093]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		
[0094]	180	185	190
[0095]	Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu		
[0096]	195	200	205
[0097]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr		
[0098]	210	215	220
[0099]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu		
[0100]	225	230	235
[0101]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile		
[0102]	245	250	255
[0103]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[0104]	260	265	270
[0105]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[0106]	275	280	285
[0107]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala		
[0108]	290	295	300
[0109]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln		
[0110]	305	310	315
[0111]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly		
[0112]	325	330	335
[0113]	Ala Ser Gln Met Glu Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[0114]	340	345	350
[0115]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu		
[0116]	355	360	365

[0117]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe
[0118]	370 375 380
[0119]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
[0120]	385 390 395 400
[0121]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[0122]	405 410
[0123]	<210> 3
[0124]	<211> 410
[0125]	<212> PRT
[0126]	<213> 关节炎支原体
[0127]	<400> 3
[0128]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
[0129]	1 5 10 15
[0130]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Lys Glu Ile
[0131]	20 25 30
[0132]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
[0133]	35 40 45
[0134]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Glu Phe Val Ala Glu
[0135]	50 55 60
[0136]	Leu Lys Lys Arg Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val
[0137]	65 70 75 80
[0138]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Lys Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu
[0139]	85 90 95
[0140]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala
[0141]	100 105 110
[0142]	Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val
[0143]	115 120 125
[0144]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Lys His Asp Leu Lys Ile Glu Ser
[0145]	130 135 140
[0146]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg
[0147]	145 150 155 160
[0148]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg
[0149]	165 170 175
[0150]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser
[0151]	180 185 190
[0152]	Asn His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Glu
[0153]	195 200 205
[0154]	Gly Leu Thr Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr
[0155]	210 215 220

[0156]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Ile Thr Leu
[0157]	225 230 235 240
[0158]	Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile
[0159]	245 250 255
[0160]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr
[0161]	260 265 270
[0162]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala
[0163]	275 280 285
[0164]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Asp
[0165]	290 295 300
[0166]	Ala Pro Gln Pro Val Asp Asn Gly Leu Pro Leu Glu Asp Leu Leu Lys
[0167]	305 310 315 320
[0168]	Ser Ile Ile Gly Lys Lys Pro Thr Leu Ile Pro Ile Ala Gly Ala Gly
[0169]	325 330 335
[0170]	Ala Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn
[0171]	340 345 350
[0172]	Tyr Leu Ala Val Ala Pro Gly Ile Val Ile Gly Tyr Ala Arg Asn Glu
[0173]	355 360 365
[0174]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe
[0175]	370 375 380
[0176]	Arg Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
[0177]	385 390 395 400
[0178]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[0179]	405 410
[0180]	<210> 4
[0181]	<211> 410
[0182]	<212> PRT
[0183]	<213> 人工序列
[0184]	<220>
[0185]	<223> DS1重组嵌合ADI蛋白
[0186]	<400> 4
[0187]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
[0188]	1 5 10 15
[0189]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
[0190]	20 25 30
[0191]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
[0192]	35 40 45
[0193]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Gln Phe Val Ala Glu
[0194]	50 55 60

[0195]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val
[0196]	65 70 75 80
[0197]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Lys Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu
[0198]	85 90 95
[0199]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala
[0200]	100 105 110
[0201]	Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val
[0202]	115 120 125
[0203]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Lys His Asp Leu Lys Ile Glu Ser
[0204]	130 135 140
[0205]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg
[0206]	145 150 155 160
[0207]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg
[0208]	165 170 175
[0209]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser
[0210]	180 185 190
[0211]	Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu
[0212]	195 200 205
[0213]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr
[0214]	210 215 220
[0215]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu
[0216]	225 230 235 240
[0217]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile
[0218]	245 250 255
[0219]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr
[0220]	260 265 270
[0221]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala
[0222]	275 280 285
[0223]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala
[0224]	290 295 300
[0225]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln
[0226]	305 310 315 320
[0227]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly
[0228]	325 330 335
[0229]	Ala Ser Gln Met Glu Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn
[0230]	340 345 350
[0231]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu
[0232]	355 360 365
[0233]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe

[0234]	370	375	380
[0235]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		
[0236]	385	390	395
[0237]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[0238]	405	410	
[0239]	<210> 5		
[0240]	<211> 409		
[0241]	<212> PRT		
[0242]	<213> 人工序列		
[0243]	<220>		
[0244]	<223> DS2重组嵌合ADI蛋白		
[0245]	<400> 5		
[0246]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[0247]	1	5	10
[0248]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		
[0249]	20	25	30
[0250]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[0251]	35	40	45
[0252]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Gln Phe Val Ala Glu		
[0253]	50	55	60
[0254]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Ala		
[0255]	65	70	75
[0256]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Arg Ala Ala Lys Glu Glu Phe Ile Glu		
[0257]	85	90	95
[0258]	Thr Phe Leu Glu Glu Thr Val Pro Val Leu Thr Glu Ala Asn Arg Glu		
[0259]	100	105	110
[0260]	Ala Val Arg Ala Phe Leu Leu Ser Lys Pro Thr His Glu Met Val Glu		
[0261]	115	120	125
[0262]	Phe Met Met Ser Gly Ile Thr Lys Tyr Glu Leu Gly Val Glu Ser Glu		
[0263]	130	135	140
[0264]	Asn Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp		
[0265]	145	150	155
[0266]	Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg Tyr		
[0267]	165	170	175
[0268]	Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser Asn		
[0269]	180	185	190
[0270]	His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu Lys		
[0271]	195	200	205
[0272]	Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr Leu		

[0273]	210	215	220
[0274]	Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu Leu		
[0275]	225	230	235
[0276]	Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile Val		
[0277]	245	250	255
[0278]	Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp		
[0279]	260	265	270
[0280]	Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala Asn		
[0281]	275	280	285
[0282]	Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala Glu		
[0283]	290	295	300
[0284]	Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln Ser		
[0285]	305	310	315
[0286]	Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly Ala		
[0287]	325	330	335
[0288]	Ser Gln Met Glu Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr		
[0289]	340	345	350
[0290]	Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu Lys		
[0291]	355	360	365
[0292]	Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe His		
[0293]	370	375	380
[0294]	Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser Met		
[0295]	385	390	395
[0296]	Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[0297]	405		
[0298]	<210> 6		
[0299]	<211> 410		
[0300]	<212> PRT		
[0301]	<213> 人工序列		
[0302]	<220>		
[0303]	<223> DS3重组嵌合ADI蛋白		
[0304]	<400> 6		
[0305]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[0306]	1	5	10
[0307]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Lys Glu Ile		
[0308]	20	25	30
[0309]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[0310]	35	40	45
[0311]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Glu Phe Val Ala Glu		

[0312]	50	55	60
[0313]	Leu Lys Lys Arg Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Ile Asp Leu Val Ala		
[0314]	65	70	75
[0315]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Lys Leu Ile Glu		
[0316]	85	90	95
[0317]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Ser Glu Glu His Lys Val		
[0318]	100	105	110
[0319]	Val Val Arg Asn Phe Leu Lys Ala Lys Lys Thr Ser Arg Glu Leu Val		
[0320]	115	120	125
[0321]	Glu Ile Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala		
[0322]	130	135	140
[0323]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[0324]	145	150	155
[0325]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[0326]	165	170	175
[0327]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		
[0328]	180	185	190
[0329]	Asn His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Glu		
[0330]	195	200	205
[0331]	Gly Leu Thr Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr		
[0332]	210	215	220
[0333]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Ile Thr Leu		
[0334]	225	230	235
[0335]	Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile		
[0336]	245	250	255
[0337]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[0338]	260	265	270
[0339]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[0340]	275	280	285
[0341]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Asp		
[0342]	290	295	300
[0343]	Ala Pro Gln Pro Val Asp Asn Gly Leu Pro Leu Glu Asp Leu Leu Lys		
[0344]	305	310	315
[0345]	Ser Ile Ile Gly Lys Lys Pro Thr Leu Ile Pro Ile Ala Gly Ala Gly		
[0346]	325	330	335
[0347]	Ala Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[0348]	340	345	350
[0349]	Tyr Leu Ala Val Ala Pro Gly Ile Val Ile Gly Tyr Ala Arg Asn Glu		
[0350]	355	360	365

[0351]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe
[0352]	370 375 380
[0353]	Arg Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
[0354]	385 390 395 400
[0355]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[0356]	405 410
[0357]	<210> 7
[0358]	<211> 409
[0359]	<212> PRT
[0360]	<213> 人工序列
[0361]	<220>
[0362]	<223> DS4重组嵌合ADI蛋白
[0363]	<400> 7
[0364]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
[0365]	1 5 10 15
[0366]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Lys Glu Ile
[0367]	20 25 30
[0368]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
[0369]	35 40 45
[0370]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Glu Phe Val Ala Glu
[0371]	50 55 60
[0372]	Leu Lys Lys Arg Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Ala
[0373]	65 70 75 80
[0374]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Arg Ala Ala Lys Glu Glu Phe Ile Glu
[0375]	85 90 95
[0376]	Thr Phe Leu Glu Glu Thr Val Pro Val Leu Thr Glu Ala Asn Arg Glu
[0377]	100 105 110
[0378]	Ala Val Arg Ala Phe Leu Leu Ser Lys Pro Thr His Glu Met Val Glu
[0379]	115 120 125
[0380]	Phe Met Met Ser Gly Ile Thr Lys Tyr Glu Leu Gly Val Glu Ser Glu
[0381]	130 135 140
[0382]	Asn Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp
[0383]	145 150 155 160
[0384]	Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg Tyr
[0385]	165 170 175
[0386]	Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser Asn
[0387]	180 185 190
[0388]	His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Glu Gly
[0389]	195 200 205

[0390]	Leu Thr Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr Leu
[0391]	210 215 220
[0392]	Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Ile Thr Leu Leu
[0393]	225 230 235 240
[0394]	Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile Val
[0395]	245 250 255
[0396]	Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp
[0397]	260 265 270
[0398]	Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala Asn
[0399]	275 280 285
[0400]	Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Asp Ala
[0401]	290 295 300
[0402]	Pro Gln Pro Val Asp Asn Gly Leu Pro Leu Glu Asp Leu Leu Lys Ser
[0403]	305 310 315 320
[0404]	Ile Ile Gly Lys Lys Pro Thr Leu Ile Pro Ile Ala Gly Ala Gly Ala
[0405]	325 330 335
[0406]	Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr
[0407]	340 345 350
[0408]	Leu Ala Val Ala Pro Gly Ile Val Ile Gly Tyr Ala Arg Asn Glu Lys
[0409]	355 360 365
[0410]	Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe Arg
[0411]	370 375 380
[0412]	Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser Met
[0413]	385 390 395 400
[0414]	Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[0415]	405
[0416]	<210> 8
[0417]	<211> 410
[0418]	<212> PRT
[0419]	<213> 人工序列
[0420]	<220>
[0421]	<223> 源自人型支原体(催化结构域)和精氨酸支原体(α -螺旋结构域)的重组嵌合ADI
[0422]	<400> 8
[0423]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
[0424]	1 5 10 15
[0425]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
[0426]	20 25 30
[0427]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile

[0428]	35	40	45
[0429]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Ser Phe Val Ala Ile		
[0430]	50	55	60
[0431]	Met Lys Asp Arg Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Ile Asp Leu Val Ala		
[0432]	65	70	75
[0433]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Lys Leu Ile Glu		
[0434]	85	90	95
[0435]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Ser Glu Glu His Lys Val		
[0436]	100	105	110
[0437]	Val Val Arg Asn Phe Leu Lys Ala Lys Lys Thr Ser Arg Glu Leu Val		
[0438]	115	120	125
[0439]	Glu Ile Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala		
[0440]	130	135	140
[0441]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[0442]	145	150	155
[0443]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Phe Met Arg		
[0444]	165	170	175
[0445]	Tyr Ile Val Arg Arg Arg Glu Thr Leu Phe Ala Arg Phe Val Phe Arg		
[0446]	180	185	190
[0447]	Asn His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Met		
[0448]	195	200	205
[0449]	Arg Met Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Glu Thr		
[0450]	210	215	220
[0451]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Asp Thr Ile Thr Leu		
[0452]	225	230	235
[0453]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe Lys Arg Ile		
[0454]	245	250	255
[0455]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[0456]	260	265	270
[0457]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asn Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[0458]	275	280	285
[0459]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala		
[0460]	290	295	300
[0461]	Glu Pro Gln Pro Gln Leu Asn Gly Leu Pro Leu Asp Arg Leu Leu Ala		
[0462]	305	310	315
[0463]	Ser Ile Ile Asn Lys Glu Pro Val Leu Ile Pro Ile Gly Gly Ala Gly		
[0464]	325	330	335
[0465]	Ala Thr Glu Met Glu Ile Ala Arg Glu Thr Asn Phe Asp Gly Thr Asn		
[0466]	340	345	350

[0467] Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Leu Val Ile Gly Tyr Asp Arg Asn Glu
 [0468] 355 360 365
 [0469] Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe
 [0470] 370 375 380
 [0471] His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
 [0472] 385 390 395 400
 [0473] Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
 [0474] 405 410
 [0475] <210> 9
 [0476] <211> 410
 [0477] <212> PRT
 [0478] <213> 人工序列
 [0479] <220>
 [0480] <223> 源自人型支原体(催化结构域)和关节炎支原体(α -螺旋结构域)的重组嵌合ADI
 [0481] <400> 9
 [0482] Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
 [0483] 1 5 10 15
 [0484] Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
 [0485] 20 25 30
 [0486] Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
 [0487] 35 40 45
 [0488] Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Ser Phe Val Ala Ile
 [0489] 50 55 60
 [0490] Met Lys Asp Arg Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val
 [0491] 65 70 75 80
 [0492] Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Lys Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu
 [0493] 85 90 95
 [0494] Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala
 [0495] 100 105 110
 [0496] Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val
 [0497] 115 120 125
 [0498] Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Lys His Asp Leu Lys Ile Glu Ser
 [0499] 130 135 140
 [0500] Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg
 [0501] 145 150 155 160
 [0502] Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Phe Met Arg
 [0503] 165 170 175
 [0504] Tyr Ile Val Arg Arg Arg Glu Thr Leu Phe Ala Arg Phe Val Phe Arg

[0505]	180	185	190
[0506]	Asn His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Met		
[0507]	195	200	205
[0508]	Arg Met Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Glu Thr		
[0509]	210	215	220
[0510]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Asp Thr Ile Thr Leu		
[0511]	225	230	235
[0512]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe Lys Arg Ile		
[0513]	245	250	255
[0514]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[0515]	260	265	270
[0516]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asn Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[0517]	275	280	285
[0518]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala		
[0519]	290	295	300
[0520]	Glu Pro Gln Pro Gln Leu Asn Gly Leu Pro Leu Asp Arg Leu Leu Ala		
[0521]	305	310	315
[0522]	Ser Ile Ile Asn Lys Glu Pro Val Leu Ile Pro Ile Gly Gly Ala Gly		
[0523]	325	330	335
[0524]	Ala Thr Glu Met Glu Ile Ala Arg Glu Thr Asn Phe Asp Gly Thr Asn		
[0525]	340	345	350
[0526]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Leu Val Ile Gly Tyr Asp Arg Asn Glu		
[0527]	355	360	365
[0528]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe		
[0529]	370	375	380
[0530]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		
[0531]	385	390	395
[0532]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[0533]	405	410	
[0534]	<210> 10		
[0535]	<211> 410		
[0536]	<212> PRT		
[0537]	<213> 人工序列		
[0538]	<220>		
[0539]	<223> 重组嵌合ADI蛋白的DS1-1赖氨酸减少突变体		
[0540]	<400> 10		
[0541]	Met Ser Val Phe Asp Ser His Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[0542]	1	5	10
[0543]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		

[0544]	20	25	30
[0545]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[0546]	35	40	45
[0547]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Gln Phe Val Ala Glu		
[0548]	50	55	60
[0549]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val		
[0550]	65	70	75
[0551]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Arg Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu		
[0552]	85	90	95
[0553]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala		
[0554]	100	105	110
[0555]	Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val		
[0556]	115	120	125
[0557]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Arg His Asp Leu Lys Ile Glu Ser		
[0558]	130	135	140
[0559]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[0560]	145	150	155
[0561]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[0562]	165	170	175
[0563]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		
[0564]	180	185	190
[0565]	Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu		
[0566]	195	200	205
[0567]	Arg Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr		
[0568]	210	215	220
[0569]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu		
[0570]	225	230	235
[0571]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile		
[0572]	245	250	255
[0573]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[0574]	260	265	270
[0575]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[0576]	275	280	285
[0577]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala		
[0578]	290	295	300
[0579]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln		
[0580]	305	310	315
[0581]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly		
[0582]	325	330	335

[0583]	Ala Ser Gln Met Glu Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn
[0584]	340 345 350
[0585]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu
[0586]	355 360 365
[0587]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe
[0588]	370 375 380
[0589]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
[0590]	385 390 395 400
[0591]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[0592]	405 410
[0593]	<210> 11
[0594]	<211> 410
[0595]	<212> PRT
[0596]	<213> 人工序列
[0597]	<220>
[0598]	<223> 重组嵌合ADI蛋白的DS1-2赖氨酸减少突变体
[0599]	<400> 11
[0600]	Met Ser Val Phe Asp Ser His Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
[0601]	1 5 10 15
[0602]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
[0603]	20 25 30
[0604]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
[0605]	35 40 45
[0606]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Gln Phe Val Ala Glu
[0607]	50 55 60
[0608]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val
[0609]	65 70 75 80
[0610]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Arg Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu
[0611]	85 90 95
[0612]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala
[0613]	100 105 110
[0614]	Thr Val Arg Asn Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val
[0615]	115 120 125
[0616]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Arg His Asp Leu Lys Ile Glu Ser
[0617]	130 135 140
[0618]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg
[0619]	145 150 155 160
[0620]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg
[0621]	165 170 175

[0622]	Tyr Ile Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		
[0623]	180	185	190
[0624]	Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu		
[0625]	195	200	205
[0626]	Arg Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr		
[0627]	210	215	220
[0628]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu		
[0629]	225	230	235 240
[0630]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile		
[0631]	245	250	255
[0632]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[0633]	260	265	270
[0634]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[0635]	275	280	285
[0636]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala		
[0637]	290	295	300
[0638]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln		
[0639]	305	310	315 320
[0640]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly		
[0641]	325	330	335
[0642]	Ala Ser Gln Met Glu Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[0643]	340	345	350
[0644]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu		
[0645]	355	360	365
[0646]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe		
[0647]	370	375	380
[0648]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		
[0649]	385	390	395 400
[0650]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[0651]	405	410	
[0652]	<210> 12		
[0653]	<211> 410		
[0654]	<212> PRT		
[0655]	<213> 人工序列		
[0656]	<220>		
[0657]	<223> 重组嵌合ADI蛋白的DS1-3赖氨酸减少突变体		
[0658]	<400> 12		
[0659]	Met Ser Val Phe Asp Ser His Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[0660]	1	5	10 15

[0661]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
[0662]	20 25 30
[0663]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
[0664]	35 40 45
[0665]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Gln Phe Val Ala Glu
[0666]	50 55 60
[0667]	Leu Arg Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val
[0668]	65 70 75 80
[0669]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Arg Glu Ala Gln Glu Asn Leu Leu Glu
[0670]	85 90 95
[0671]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala
[0672]	100 105 110
[0673]	Thr Val Arg Asn Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val
[0674]	115 120 125
[0675]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Arg His Asp Leu Gly Ile Glu Ser
[0676]	130 135 140
[0677]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg
[0678]	145 150 155 160
[0679]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg
[0680]	165 170 175
[0681]	Tyr Ile Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser
[0682]	180 185 190
[0683]	Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu
[0684]	195 200 205
[0685]	Arg Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr
[0686]	210 215 220
[0687]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu
[0688]	225 230 235 240
[0689]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile
[0690]	245 250 255
[0691]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr
[0692]	260 265 270
[0693]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Arg Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala
[0694]	275 280 285
[0695]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala
[0696]	290 295 300
[0697]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln
[0698]	305 310 315 320
[0699]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly

[0700]		325		330		335
[0701]	Ala Ser Gln Met Glu Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn					
[0702]		340		345		350
[0703]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu					
[0704]		355		360		365
[0705]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe					
[0706]		370		375		380
[0707]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser					
[0708]	385		390		395	400
[0709]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp					
[0710]		405		410		
[0711]	<210> 13					
[0712]	<211> 410					
[0713]	<212> PRT					
[0714]	<213> 人工序列					
[0715]	<220>					
[0716]	<223> 重组嵌合ADI蛋白的DS1-4赖氨酸减少突变体					
[0717]	<400> 13					
[0718]	Met Ser Val Phe Asp Ser His Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu					
[0719]	1	5		10		15
[0720]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile					
[0721]		20		25		30
[0722]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile					
[0723]		35		40		45
[0724]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Thr Glu His Gln Gln Phe Val Ala Glu					
[0725]		50		55		60
[0726]	Leu Arg Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val					
[0727]	65		70		75	80
[0728]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Arg Glu Ala Gln Glu Asn Leu Leu Glu					
[0729]		85		90		95
[0730]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala					
[0731]		100		105		110
[0732]	Thr Val Arg Asn Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val					
[0733]		115		120		125
[0734]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Arg His Asp Leu Gly Ile Glu Ser					
[0735]		130		135		140
[0736]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg					
[0737]	145		150		155	160
[0738]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg					

[0739]					165					170					175	
[0740]	Tyr	Ile	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Val	Phe	Ser
[0741]					180					185					190	
[0742]	Asn	His	Pro	Leu	Leu	Ile	Asn	Thr	Pro	Trp	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ser	Leu
[0743]					195					200					205	
[0744]	Arg	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Thr
[0745]					210					215					220	
[0746]	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Gln	Thr	Val	Thr	Leu
[0747]					225					230					235	
[0748]	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Val	Ala	Asn	Lys	Glu	Ser	Glu	Phe	Arg	Arg	Ile
[0749]					245					250					255	
[0750]	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr
[0751]					260					265					270	
[0752]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Arg	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala
[0753]					275					280					285	
[0754]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Ala
[0755]					290					295					300	
[0756]	Glu	Pro	Gln	Pro	Val	Glu	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Gly	Leu	Leu	Gln
[0757]					305					310					315	
[0758]	Ser	Ile	Ile	Asn	Arg	Arg	Pro	Val	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Glu	Gly
[0759]					325					330					335	
[0760]	Ala	Ser	Gln	Met	Glu	Ile	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn
[0761]					340					345					350	
[0762]	Tyr	Leu	Ala	Ile	Arg	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Glu
[0763]					355					360					365	
[0764]	Lys	Thr	Asn	Ala	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Thr	Val	Leu	Pro	Phe
[0765]					370					375					380	
[0766]	His	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys	Met	Ser
[0767]					385					390					395	
[0768]	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Arg	Asp	Val	Lys	Trp						
[0769]					405					410						
[0770]	<210> 14															
[0771]	<211> 409															
[0772]	<212> PRT															
[0773]	<213> 人工序列															
[0774]	<220>															
[0775]	<223> 突变人型支原体ADI序列															
[0776]	<400> 14															
[0777]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu

[0778]	1	5	10	15
[0779]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile			
[0780]	20	25	30	
[0781]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile			
[0782]	35	40	45	
[0783]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Ser Phe Val Lys Ile			
[0784]	50	55	60	
[0785]	Met Lys Asp Arg Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Ala			
[0786]	65	70	75	80
[0787]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Lys Ala Ala Lys Glu Glu Phe Ile Glu			
[0788]	85	90	95	
[0789]	Thr Phe Leu Glu Glu Thr Val Pro Val Leu Thr Glu Ala Asn Lys Glu			
[0790]	100	105	110	
[0791]	Ala Val Arg Ala Phe Leu Leu Ser Lys Pro Thr His Glu Met Val Glu			
[0792]	115	120	125	
[0793]	Phe Met Met Ser Gly Ile Thr Lys Tyr Glu Leu Gly Val Glu Ser Glu			
[0794]	130	135	140	
[0795]	Asn Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp			
[0796]	145	150	155	160
[0797]	Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Phe Met Arg Tyr			
[0798]	165	170	175	
[0799]	Ile Val Arg Arg Arg Glu Thr Leu Phe Ala Arg Phe Val Phe Arg Asn			
[0800]	180	185	190	
[0801]	His Pro Lys Leu Val Lys Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Met Lys			
[0802]	195	200	205	
[0803]	Met Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Glu Thr Leu			
[0804]	210	215	220	
[0805]	Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Asp Thr Ile Thr Leu Leu			
[0806]	225	230	235	240
[0807]	Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe Lys Arg Ile Val			
[0808]	245	250	255	
[0809]	Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp			
[0810]	260	265	270	
[0811]	Leu Thr Met Leu Asp Lys Asn Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala Asn			
[0812]	275	280	285	
[0813]	Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala Glu			
[0814]	290	295	300	
[0815]	Pro Gln Pro Gln Leu Asn Gly Leu Pro Leu Asp Lys Leu Leu Ala Ser			
[0816]	305	310	315	320

[0817]	Ile Ile Asn Lys Glu Pro Val Leu Ile Pro Ile Gly Gly Ala Gly Ala
[0818]	325 330 335
[0819]	Thr Glu Met Glu Ile Ala Arg Glu Thr Asn Phe Asp Gly Thr Asn Tyr
[0820]	340 345 350
[0821]	Leu Ala Ile Lys Pro Gly Leu Val Ile Gly Tyr Asp Arg Asn Glu Lys
[0822]	355 360 365
[0823]	Thr Asn Ala Ala Leu Lys Ala Ala Gly Ile Thr Val Leu Pro Phe His
[0824]	370 375 380
[0825]	Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser Met
[0826]	385 390 395 400
[0827]	Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[0828]	405
[0829]	<210> 15
[0830]	<211> 402
[0831]	<212> PRT
[0832]	<213> 短吻鳄支原体
[0833]	<400> 15
[0834]	Met Ser Lys Ile Asn Val Tyr Ser Glu Val Gly Arg Leu Lys Glu Val
[0835]	1 5 10 15
[0836]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ser Pro Thr Arg
[0837]	20 25 30
[0838]	Leu Glu Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile Leu Glu Pro Asp Thr Ala Ile
[0839]	35 40 45
[0840]	Glu Glu His Lys Arg Phe Leu Asn Val Leu Glu Lys Asn Gly Ile Lys
[0841]	50 55 60
[0842]	Ala Ile Gln Leu Asp Glu Leu Val Ala Gln Thr Tyr Asp Gln Val Asp
[0843]	65 70 75 80
[0844]	Gln Lys Ile Lys Asp Glu Phe Ile Asp Gln Trp Leu Gln Glu Ala Lys
[0845]	85 90 95
[0846]	Pro Val Leu Asn Asp Gln Leu Lys Lys Leu Val Lys Asn Tyr Leu Leu
[0847]	100 105 110
[0848]	Lys Ser Gln Lys Glu Phe Ser Thr Lys Lys Met Val Arg Ile Met Met
[0849]	115 120 125
[0850]	Ala Gly Ile Asp Lys Lys Glu Ile Asn Ile Asp Leu Asp Arg Asp Leu
[0851]	130 135 140
[0852]	Val Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala
[0853]	145 150 155 160
[0854]	Ser Val Gly Asn Gly Ile Ser Leu His Asn Met Lys Tyr Gln Thr Arg
[0855]	165 170 175

[0856]	Lys Arg Glu Thr Ile Phe Ala Gln Phe Ile Phe Lys Tyr Asn Lys Asp		
[0857]	180	185	190
[0858]	Tyr Lys Thr Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Phe Asp His Gly Ser Ile		
[0859]	195	200	205
[0860]	Glu Gly Gly Asp Val Phe Val Tyr Thr Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly		
[0861]	210	215	220
[0862]	Ile Ser Glu Arg Thr Thr Lys Glu Ala Val Leu Asn Ile Ala Lys Lys		
[0863]	225	230	235
[0864]	Ile Lys Ala Asn Thr Asp Ser Lys Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn		
[0865]	245	250	255
[0866]	Val Pro Pro Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Ile Thr Met		
[0867]	260	265	270
[0868]	Val Asp His Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Asn Met Met Lys Ser Leu		
[0869]	275	280	285
[0870]	Lys Phe Trp Leu Ile Asp Leu Ser Lys Glu Ile Lys Met Val Glu Leu		
[0871]	290	295	300
[0872]	Glu Glu Ser Leu Ser Asn Met Leu Glu Ala Ile Ile Gly Lys Lys Pro		
[0873]	305	310	315
[0874]	Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly Lys Asn Ala Ser Gln Leu Asp Ile Asp		
[0875]	325	330	335
[0876]	Ile Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly		
[0877]	340	345	350
[0878]	Val Val Val Gly Tyr Ser Arg Asn Lys Leu Thr Gln Lys Ala Leu Glu		
[0879]	355	360	365
[0880]	Asp Ala Gly Val Lys Val Leu Ser Phe Asp Gly Asn Gln Leu Ser Leu		
[0881]	370	375	380
[0882]	Gly Met Gly Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp		
[0883]	385	390	395
[0884]	Ile Lys		
[0885]	<210> 16		
[0886]	<211> 401		
[0887]	<212> PRT		
[0888]	<213> 鸽支原体		
[0889]	<400> 16		
[0890]	Met Ser Lys Ile Asn Val Tyr Ser Glu Ile Gly Glu Leu Lys Glu Val		
[0891]	1	5	10
[0892]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ser Pro Ser Arg		
[0893]	20	25	30
[0894]	Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile Leu Glu Pro Asn Glu Ala Ile		

[0895]	35	40	45
[0896]	Lys Glu His Lys Gly Phe Leu Lys Ile Leu Gln Asp Lys Gly Ile Lys		
[0897]	50	55	60
[0898]	Val Ile Gln Leu Ser Asp Leu Val Ala Glu Thr Tyr Thr Tyr His Ala		
[0899]	65	70	75
[0900]	Thr Gln Lys Glu Arg Glu Ala Phe Ile Glu Lys Trp Leu Asp Glu Ala		
[0901]	85	90	95
[0902]	Glu Pro Ala Leu Thr Lys Asp Leu Arg Ala Lys Val Lys Ser Tyr Val		
[0903]	100	105	110
[0904]	Leu Ser Lys Glu Gly Thr Pro Val Ala Met Val Arg Thr Met Met Ala		
[0905]	115	120	125
[0906]	Gly Val Ser Lys Gln Glu Leu Asn Val Glu Ser Glu Thr Glu Leu Val		
[0907]	130	135	140
[0908]	Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser		
[0909]	145	150	155
[0910]	Ala Gly Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Thr Arg Lys		
[0911]	165	170	175
[0912]	Arg Glu Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ala Thr His Pro Asp Tyr		
[0913]	180	185	190
[0914]	Lys Thr Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp Glu Gly Asn Ile Glu		
[0915]	195	200	205
[0916]	Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val		
[0917]	210	215	220
[0918]	Ser Glu Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Leu Thr Ile Ala Lys Lys Ile		
[0919]	225	230	235
[0920]	Lys Asn Asn Lys Glu Ala Lys Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val		
[0921]	245	250	255
[0922]	Pro Pro Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val		
[0923]	260	265	270
[0924]	Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys		
[0925]	275	280	285
[0926]	Val Trp Glu Ile Asp Leu Ser Lys Glu Ile Glu Met Val Glu Thr Asn		
[0927]	290	295	300
[0928]	Lys Pro Leu Ala Asp Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Val Lys Pro Val		
[0929]	305	310	315
[0930]	Leu Ile Pro Ile Ala Gly Lys Gly Ala Thr Gln Leu Asp Ile Asp Ile		
[0931]	325	330	335
[0932]	Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val		
[0933]	340	345	350

[0934] Val Val Gly Tyr Ser Arg Asn Ile Lys Thr Glu Ala Ala Leu Arg Ala
 [0935] 355 360 365
 [0936] Ala Gly Val Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly
 [0937] 370 375 380
 [0938] Met Gly Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val
 [0939] 385 390 395 400
 [0940] Lys
 [0941] <210> 17
 [0942] <211> 401
 [0943] <212> PRT
 [0944] <213> 鸡支原体
 [0945] <400> 17
 [0946] Met Ser Lys Ile Arg Val Tyr Ser Glu Ile Gly Asn Leu Lys Lys Val
 [0947] 1 5 10 15
 [0948] Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ser Pro Ser Arg
 [0949] 20 25 30
 [0950] Leu Glu Glu Leu Leu Phe Ser Ala Val Leu Glu Pro Asn Ala Ala Ile
 [0951] 35 40 45
 [0952] Glu Glu His Lys Arg Phe Val Lys Leu Leu Glu Asp Arg Gly Ile Gln
 [0953] 50 55 60
 [0954] Ala Ile Gln Leu Ser Asp Leu Val Ala Glu Thr Tyr Val Lys Tyr Ala
 [0955] 65 70 75 80
 [0956] Thr Ala Glu Gln Lys Ala Ala Phe Ile Glu Lys Tyr Leu Asp Glu Ala
 [0957] 85 90 95
 [0958] Thr Pro Ala Leu Ser Ala Glu Asn Arg Glu Arg Ala Lys Lys Tyr Ile
 [0959] 100 105 110
 [0960] Leu Ser Leu Glu Met Gln Pro Val Lys Met Ile Arg Thr Met Met Ala
 [0961] 115 120 125
 [0962] Gly Leu Ser Lys Tyr Glu Leu Asn Val Glu Ser Asn Ile Glu Leu Ile
 [0963] 130 135 140
 [0964] Ile Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser
 [0965] 145 150 155 160
 [0966] Ala Gly Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Val Arg Lys
 [0967] 165 170 175
 [0968] Arg Glu Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ala Ile His Pro Glu Tyr
 [0969] 180 185 190
 [0970] Lys Glu Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp His Gly Ser Ile Glu
 [0971] 195 200 205
 [0972] Gly Gly Asp Val Phe Val Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val

[0973]	210	215	220
[0974]	Ser Glu Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Ile Thr Ile Ala Lys His Ile		
[0975]	225	230	235
[0976]	Gln Asp Asn Lys Glu Ala Glu Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val		240
[0977]	245	250	255
[0978]	Pro Pro Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val		
[0979]	260	265	270
[0980]	Asp Lys Asn Lys Phe Ile Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys		
[0981]	275	280	285
[0982]	Ile Trp Glu Ile Asp Leu Ala Lys Pro Ile Glu Met Val Glu Ser Asn		
[0983]	290	295	300
[0984]	Lys Ser Leu Thr Glu Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Glu Lys Pro Ile		
[0985]	305	310	315
[0986]	Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly Ala Ser Gln Leu Asp Ile Asp Ile		320
[0987]	325	330	335
[0988]	Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val		
[0989]	340	345	350
[0990]	Val Val Gly Tyr Ser Arg Asn Glu Lys Thr Glu Lys Ala Leu Lys Ala		
[0991]	355	360	365
[0992]	Ala Gly Ile Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly		
[0993]	370	375	380
[0994]	Met Gly Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val		
[0995]	385	390	395
[0996]	Lys		400
[0997]	<210> 18		
[0998]	<211> 410		
[0999]	<212> PRT		
[1000]	<213> 猫支原体		
[1001]	<400> 18		
[1002]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[1003]	1	5	10
[1004]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		15
[1005]	20	25	30
[1006]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[1007]	35	40	45
[1008]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Leu Phe Val Ser Glu		
[1009]	50	55	60
[1010]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Thr		
[1011]	65	70	75
			80

[1012]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Asn Leu Ile Glu		
[1013]		85	90
[1014]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Thr Glu Glu Leu Lys Ser		
[1015]		100	105
[1016]	Val Val Arg Thr Tyr Leu Lys Ser Ile Lys Ser Thr Arg Glu Leu Ile		
[1017]		115	120
[1018]	Gln Met Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala		
[1019]		130	135
[1020]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[1021]		145	150
[1022]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[1023]		165	170
[1024]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		
[1025]		180	185
[1026]	Asn His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu		
[1027]		195	200
[1028]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asn Thr		
[1029]		210	215
[1030]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr Val Thr Leu		
[1031]		225	230
[1032]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Cys Glu Phe Lys Arg Ile		
[1033]		245	250
[1034]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[1035]		260	265
[1036]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[1037]		275	280
[1038]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Glu		
[1039]		290	295
[1040]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Glu		
[1041]		305	310
[1042]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly		
[1043]		325	330
[1044]	Ala Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[1045]		340	345
[1046]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu		
[1047]		355	360
[1048]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe		
[1049]		370	375
[1050]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		

[1051]	385	390	395	400
[1052]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp			
[1053]		405	410	
[1054]	<210> 19			
[1055]	<211> 401			
[1056]	<212> PRT			
[1057]	<213> 不活跃支原体			
[1058]	<400> 19			
[1059]	Met Ser Lys Ile Asn Val Tyr Ser Glu Ile Gly Val Leu Lys Glu Val			
[1060]	1	5	10	15
[1061]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ala Pro Ser Arg			
[1062]		20	25	30
[1063]	Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile Leu Glu Pro Ser Ala Ala Ile			
[1064]		35	40	45
[1065]	Gln Glu His Lys Ser Phe Leu Lys Ile Leu Gln Asp Arg Gly Ile Lys			
[1066]		50	55	60
[1067]	Thr Ile Gln Leu Ser Asp Leu Val Ala Glu Thr Tyr Lys His Tyr Ala			
[1068]	65	70	75	80
[1069]	Ser Glu Ala Glu Lys Glu Ala Phe Ile Glu Lys Tyr Leu Asp Glu Ala			
[1070]		85	90	95
[1071]	Thr Pro Val Leu Ser Lys Asp Met Arg Ala Lys Val Lys Asn Tyr Ile			
[1072]		100	105	110
[1073]	Leu Ser Met Gln Gly Glu Pro Val Lys Met Val Arg Thr Met Met Ala			
[1074]		115	120	125
[1075]	Gly Val Ser Lys Gln Glu Leu Asn Val Glu Ser Glu Val Glu Leu Ile			
[1076]		130	135	140
[1077]	Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser			
[1078]	145	150	155	160
[1079]	Ala Gly Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Val Arg Lys			
[1080]		165	170	175
[1081]	Arg Glu Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ser Ile His Pro Glu Tyr			
[1082]		180	185	190
[1083]	Lys Lys Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp Asn Gly Ser Ile Glu			
[1084]		195	200	205
[1085]	Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val			
[1086]		210	215	220
[1087]	Ser Glu Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Ile Thr Ile Ala Lys His Ile			
[1088]	225	230	235	240
[1089]	Gln Asp Asn Lys Glu Ala Gln Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val			

[1090]	245																250				255							
[1091]	Pro	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Val												
[1092]	260																265				270							
[1093]	Asp	Lys	Asn	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Asn	Met	Leu	Ser	Val	Leu	Lys												
[1094]	275																280				285							
[1095]	Val	Trp	Glu	Ile	Asp	Leu	Ser	Lys	Pro	Ile	Glu	Met	Val	Glu	Thr	Asn												
[1096]	290																295				300							
[1097]	Lys	Pro	Leu	Ala	Glu	Val	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Gly	Glu	Lys	Pro	Ile												
[1098]	305																310				315				320			
[1099]	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Lys	Asp	Ala	Thr	Gln	Leu	Asp	Ile	Asp	Ile												
[1100]	325																330				335							
[1101]	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ala	Pro	Gly	Val												
[1102]	340																345				350							
[1103]	Val	Val	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Val	Lys	Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg	Ala												
[1104]	355																360				365							
[1105]	Ala	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ser	Phe	Glu	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly												
[1106]	370																375				380							
[1107]	Met	Gly	Ser	Ala	Arg	Cys	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Val	Arg	Glu	Asp	Val												
[1108]	385																390				395				400			
[1109]	Lys																											
[1110]	<210> 20																											
[1111]	<211> 410																											
[1112]	<212> PRT																											
[1113]	<213> 海豹脑支原体																											
[1114]	<400> 20																											
[1115]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu												
[1116]	1																5				10				15			
[1117]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Thr	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile												
[1118]	20																25				30							
[1119]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile												
[1120]	35																40				45							
[1121]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Gln	Ser	Phe	Val	Lys	Gln												
[1122]	50																55				60							
[1123]	Leu	Lys	Asp	Asn	Gly	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Thr	Asp	Leu	Val	Ala												
[1124]	65																70				75				80			
[1125]	Glu	Thr	Phe	Asp	Leu	Ala	Ser	Lys	Glu	Glu	Gln	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu												
[1126]	85																90				95							
[1127]	Glu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Glu	Pro	Val	Leu	Ser	Glu	Ala	His	Lys	Thr												
[1128]	100																105				110							

[1129]	Ala Val Arg Lys Phe Leu Thr Ser Arg Lys Ser Thr Arg Glu Met Val
[1130]	115 120 125
[1131]	Glu Phe Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala
[1132]	130 135 140
[1133]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg
[1134]	145 150 155 160
[1135]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg
[1136]	165 170 175
[1137]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser
[1138]	180 185 190
[1139]	Asn His Pro Lys Leu Val Lys Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Met
[1140]	195 200 205
[1141]	Lys Met Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr
[1142]	210 215 220
[1143]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr Ile Thr Leu
[1144]	225 230 235 240
[1145]	Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe Lys Arg Ile
[1146]	245 250 255
[1147]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr
[1148]	260 265 270
[1149]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala
[1150]	275 280 285
[1151]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala
[1152]	290 295 300
[1153]	Glu Pro Gln Pro Lys Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln
[1154]	305 310 315 320
[1155]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Asn Asn
[1156]	325 330 335
[1157]	Ala Ser His Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn
[1158]	340 345 350
[1159]	Tyr Leu Ala Ile Lys Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ala Arg Asn Glu
[1160]	355 360 365
[1161]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Ala Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe
[1162]	370 375 380
[1163]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
[1164]	385 390 395 400
[1165]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[1166]	405 410
[1167]	<210> 21

[1168]	<211>	410	
[1169]	<212>	PRT	
[1170]	<213>	海豹支原体	
[1171]	<400>	21	
[1172]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[1173]	1	5	10 15
[1174]	Ile Gly Glu Leu Gln Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		
[1175]		20	25 30
[1176]	Glu Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[1177]		35	40 45
[1178]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Glu Phe Val Ala Glu		
[1179]		50	55 60
[1180]	Leu Lys Lys Asn Asn Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Ser		
[1181]	65	70	75 80
[1182]	Glu Thr Tyr Asp Met Val Ser Lys Glu Lys Gln Glu Lys Leu Ile Glu		
[1183]		85	90 95
[1184]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Ser Glu Glu His Lys Gly		
[1185]		100	105 110
[1186]	Leu Val Arg Lys Phe Leu Lys Ser Leu Lys Ser Ser Lys Glu Leu Ile		
[1187]		115	120 125
[1188]	Gln Tyr Met Met Ala Gly Ile Thr Lys His Asp Leu Asn Ile Glu Ala		
[1189]		130	135 140
[1190]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[1191]	145	150	155 160
[1192]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[1193]		165	170 175
[1194]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Ile Phe Ala		
[1195]		180	185 190
[1196]	Asn His Pro Lys Leu Met Asn Thr Pro Leu Tyr Tyr Asn Pro Asp Met		
[1197]		195	200 205
[1198]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Val Tyr Asn Asn Glu Thr		
[1199]		210	215 220
[1200]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Asp Thr Ile Thr Leu		
[1201]	225	230	235 240
[1202]	Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Arg Glu Phe Lys Arg Ile		
[1203]		245	250 255
[1204]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[1205]		260	265 270
[1206]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		

[1207]	275	280	285
[1208]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Asp		
[1209]	290	295	300
[1210]	Glu Pro Gln Pro Lys Val Asn Gly Leu Pro Leu Glu Lys Leu Leu Glu		
[1211]	305	310	315
[1212]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly Thr Ser		
[1213]	325	330	335
[1214]	Ala Ser Asn Ile Asp Val Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[1215]	340	345	350
[1216]	Tyr Leu Ala Ile Ala Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Val		
[1217]	355	360	365
[1218]	Lys Thr Asn Glu Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe		
[1219]	370	375	380
[1220]	Lys Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		
[1221]	385	390	395
[1222]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[1223]	405	410	
[1224]	<210> 22		
[1225]	<211> 413		
[1226]	<212> PRT		
[1227]	<213> 人工序列		
[1228]	<220>		
[1229]	<223> C2DS1重组嵌合ADI蛋白		
[1230]	<400> 22		
[1231]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[1232]	1	5	10
[1233]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		
[1234]	20	25	30
[1235]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[1236]	35	40	45
[1237]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Gln Phe Val Ala Glu		
[1238]	50	55	60
[1239]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Asp Glu Leu Val Ala		
[1240]	65	70	75
[1241]	Gln Thr Tyr Asp Gln Val Asp Gln Lys Ile Lys Asp Glu Phe Ile Asp		
[1242]	85	90	95
[1243]	Gln Trp Leu Gln Glu Ala Lys Pro Val Leu Asn Asp Gln Leu Lys Lys		
[1244]	100	105	110
[1245]	Leu Val Lys Asn Tyr Leu Leu Lys Ser Gln Lys Glu Phe Ser Thr Lys		

[1246]	115	120	125
[1247]	Lys Met Val Arg Ile Met Met Ala Gly Ile Asp Lys Lys Glu Ile Asn		
[1248]	130	135	140
[1249]	Ile Asp Leu Asp Arg Asp Leu Val Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr		
[1250]	145	150	155
[1251]	Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His		
[1252]	165	170	175
[1253]	Tyr Met Arg Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe		
[1254]	180	185	190
[1255]	Val Phe Ser Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp		
[1256]	195	200	205
[1257]	Pro Ser Leu Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn		
[1258]	210	215	220
[1259]	Asn Asp Thr Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr		
[1260]	225	230	235
[1261]	Val Thr Leu Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe		
[1262]	245	250	255
[1263]	Lys Arg Ile Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His		
[1264]	260	265	270
[1265]	Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser		
[1266]	275	280	285
[1267]	Pro Ile Ala Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn		
[1268]	290	295	300
[1269]	Gly Gly Ala Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly		
[1270]	305	310	315
[1271]	Leu Leu Gln Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala		
[1272]	325	330	335
[1273]	Gly Glu Gly Ala Ser Gln Met Glu Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp		
[1274]	340	345	350
[1275]	Gly Thr Asn Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser		
[1276]	355	360	365
[1277]	Arg Asn Glu Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val		
[1278]	370	375	380
[1279]	Leu Pro Phe His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg		
[1280]	385	390	395
[1281]	Cys Met Ser Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[1282]	405	410	
[1283]	<210> 23		
[1284]	<211> 410		

[1285]	<212>	PRT
[1286]	<213>	人工序列
[1287]	<220>	
[1288]	<223>	C2DS3重组嵌合ADI蛋白
[1289]	<400>	23
[1290]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu	
[1291]	1 5 10 15	
[1292]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile	
[1293]	20 25 30	
[1294]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile	
[1295]	35 40 45	
[1296]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Gln Phe Val Ala Glu	
[1297]	50 55 60	
[1298]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val	
[1299]	65 70 75 80	
[1300]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Lys Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu	
[1301]	85 90 95	
[1302]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala	
[1303]	100 105 110	
[1304]	Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val	
[1305]	115 120 125	
[1306]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Lys His Asp Leu Lys Ile Glu Ser	
[1307]	130 135 140	
[1308]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg	
[1309]	145 150 155 160	
[1310]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg	
[1311]	165 170 175	
[1312]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser	
[1313]	180 185 190	
[1314]	Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu	
[1315]	195 200 205	
[1316]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr	
[1317]	210 215 220	
[1318]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu	
[1319]	225 230 235 240	
[1320]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile	
[1321]	245 250 255	
[1322]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr	
[1323]	260 265 270	

[1324]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala
[1325]				275					280					285		
[1326]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Ala
[1327]			290					295					300			
[1328]	Glu	Pro	Gln	Pro	Val	Glu	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Gly	Leu	Leu	Gln
[1329]	305					310					315					320
[1330]	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Val	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Glu	Gly
[1331]					325					330					335	
[1332]	Ala	Ser	Gln	Met	Glu	Ile	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn
[1333]				340					345					350		
[1334]	Tyr	Leu	Ala	Ile	Arg	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Glu
[1335]			355					360					365			
[1336]	Lys	Thr	Asn	Ala	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Phe
[1337]			370					375					380			
[1338]	His	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys	Met	Ser
[1339]	385					390					395					400
[1340]	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp						
[1341]					405					410						
[1342]	<210> 24															
[1343]	<211> 412															
[1344]	<212> PRT															
[1345]	<213> 人工序列															
[1346]	<220>															
[1347]	<223> C2DS4重组嵌合ADI蛋白															
[1348]	<400> 24															
[1349]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Lys	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu
[1350]	1				5					10					15	
[1351]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Ser	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile
[1352]				20					25					30		
[1353]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile
[1354]			35					40					45			
[1355]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Lys	Gln	Phe	Val	Ala	Glu
[1356]		50					55					60				
[1357]	Leu	Lys	Ala	Asn	Asp	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Ser	Asp	Leu	Val	Ala
[1358]	65					70					75					80
[1359]	Glu	Thr	Tyr	Thr	Tyr	His	Ala	Thr	Gln	Lys	Glu	Arg	Glu	Ala	Phe	Ile
[1360]					85					90					95	
[1361]	Glu	Lys	Trp	Leu	Asp	Glu	Ala	Glu	Pro	Ala	Leu	Thr	Lys	Asp	Leu	Arg
[1362]				100					105					110		

[1363]	Ala	Lys	Val	Lys	Ser	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Glu	Gly	Thr	Pro	Val	Ala
[1364]			115					120					125			
[1365]	Met	Val	Arg	Thr	Met	Met	Ala	Gly	Val	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu	Asn	Val
[1366]			130					135					140			
[1367]	Glu	Ser	Glu	Thr	Glu	Leu	Val	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe
[1368]	145						150					155				160
[1369]	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His	Tyr
[1370]					165					170					175	
[1371]	Met	Arg	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Val
[1372]				180					185					190		
[1373]	Phe	Ser	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Ile	Asn	Thr	Pro	Trp	Tyr	Tyr	Asp	Pro
[1374]			195					200					205			
[1375]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Asn
[1376]		210					215					220				
[1377]	Asp	Thr	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Gln	Thr	Val
[1378]	225					230				235						240
[1379]	Thr	Leu	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Val	Ala	Asn	Lys	Glu	Ser	Glu	Phe	Lys
[1380]				245						250					255	
[1381]	Arg	Ile	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu
[1382]			260						265					270		
[1383]	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro
[1384]			275					280					285			
[1385]	Ile	Ala	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly
[1386]		290					295					300				
[1387]	Gly	Ala	Glu	Pro	Gln	Pro	Val	Glu	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Gly	Leu
[1388]	305					310				315						320
[1389]	Leu	Gln	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Val	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly
[1390]				325					330					335		
[1391]	Glu	Gly	Ala	Ser	Gln	Met	Glu	Ile	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly
[1392]			340					345					350			
[1393]	Thr	Asn	Tyr	Leu	Ala	Ile	Arg	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg
[1394]			355					360					365			
[1395]	Asn	Glu	Lys	Thr	Asn	Ala	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val	Leu
[1396]		370					375					380				
[1397]	Pro	Phe	His	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys
[1398]	385					390				395						400
[1399]	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp				
[1400]				405						410						
[1401]	<210>	25														

[1402]	<211>	410	
[1403]	<212>	PRT	
[1404]	<213>	人工序列	
[1405]	<220>		
[1406]	<223>	C2DS5重组嵌合ADI蛋白	
[1407]	<400>	25	
[1408]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Lys Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[1409]	1	5	10 15
[1410]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		
[1411]		20	25 30
[1412]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[1413]		35	40 45
[1414]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Gln Phe Val Ala Glu		
[1415]		50	55 60
[1416]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Thr		
[1417]	65	70	75 80
[1418]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Asn Leu Ile Glu		
[1419]		85	90 95
[1420]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Thr Glu Glu Leu Lys Ser		
[1421]		100	105 110
[1422]	Val Val Arg Thr Tyr Leu Lys Ser Ile Lys Ser Thr Arg Glu Leu Ile		
[1423]		115	120 125
[1424]	Gln Met Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala		
[1425]		130	135 140
[1426]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[1427]	145	150	155 160
[1428]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[1429]		165	170 175
[1430]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		
[1431]		180	185 190
[1432]	Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu		
[1433]		195	200 205
[1434]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr		
[1435]		210	215 220
[1436]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu		
[1437]	225	230	235 240
[1438]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile		
[1439]		245	250 255
[1440]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		

[1441]	260							265							270						
[1442]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala					
[1443]	275							280							285						
[1444]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Ala					
[1445]	290							295							300						
[1446]	Glu	Pro	Gln	Pro	Val	Glu	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Gly	Leu	Leu	Gln					
[1447]	305							310							315						
[1448]	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Val	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Glu	Gly					
[1449]	325							330							335						
[1450]	Ala	Ser	Gln	Met	Glu	Ile	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn					
[1451]	340							345							350						
[1452]	Tyr	Leu	Ala	Ile	Arg	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Glu					
[1453]	355							360							365						
[1454]	Lys	Thr	Asn	Ala	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Phe					
[1455]	370							375							380						
[1456]	His	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys	Met	Ser					
[1457]	385							390							395						
[1458]	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp											
[1459]	405							410													
[1460]	<210> 26																				
[1461]	<211> 410																				
[1462]	<212> PRT																				
[1463]	<213> 人工序列																				
[1464]	<220>																				
[1465]	<223> C2DS6重组嵌合ADI蛋白																				
[1466]	<400> 26																				
[1467]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Lys	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu					
[1468]	1 5 10 15																				
[1469]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Ser	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile					
[1470]	20 25 30																				
[1471]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile					
[1472]	35 40 45																				
[1473]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Lys	Gln	Phe	Val	Ala	Glu					
[1474]	50 55 60																				
[1475]	Leu	Lys	Ala	Asn	Asp	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Thr	Asp	Leu	Val	Ala					
[1476]	65 70 75 80																				
[1477]	Glu	Thr	Phe	Asp	Leu	Ala	Ser	Lys	Glu	Glu	Gln	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu					
[1478]	85 90 95																				
[1479]	Glu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Glu	Pro	Val	Leu	Ser	Glu	Ala	His	Lys	Thr					

[1480]	100	105	110
[1481]	Ala Val Arg Lys Phe Leu Thr Ser Arg Lys Ser Thr Arg Glu Met Val		
[1482]	115	120	125
[1483]	Glu Phe Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala		
[1484]	130	135	140
[1485]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[1486]	145	150	155
[1487]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[1488]	165	170	175
[1489]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		
[1490]	180	185	190
[1491]	Asn His Pro Lys Leu Ile Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu		
[1492]	195	200	205
[1493]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr		
[1494]	210	215	220
[1495]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Gln Thr Val Thr Leu		
[1496]	225	230	235
[1497]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ser Glu Phe Lys Arg Ile		
[1498]	245	250	255
[1499]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[1500]	260	265	270
[1501]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[1502]	275	280	285
[1503]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala		
[1504]	290	295	300
[1505]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln		
[1506]	305	310	315
[1507]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly		
[1508]	325	330	335
[1509]	Ala Ser Gln Met Glu Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[1510]	340	345	350
[1511]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu		
[1512]	355	360	365
[1513]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe		
[1514]	370	375	380
[1515]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		
[1516]	385	390	395
[1517]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[1518]	405	410	

[1519]	<210> 27																
[1520]	<211> 410																
[1521]	<212> PRT																
[1522]	<213> 人工序列																
[1523]	<220>																
[1524]	<223> C2DS7重组嵌合ADI蛋白																
[1525]	<400> 27																
[1526]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Lys	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu	
[1527]	1				5					10					15		
[1528]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Ser	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile	
[1529]				20					25					30			
[1530]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile	
[1531]			35				40						45				
[1532]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Lys	Gln	Phe	Val	Ala	Glu	
[1533]		50					55				60						
[1534]	Leu	Lys	Ala	Asn	Asp	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Thr	Asp	Leu	Val	Ser	
[1535]	65					70				75						80	
[1536]	Glu	Thr	Tyr	Asp	Met	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Gln	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu	
[1537]					85				90						95		
[1538]	Glu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Glu	Pro	Val	Leu	Ser	Glu	Glu	His	Lys	Gly	
[1539]				100				105						110			
[1540]	Leu	Val	Arg	Lys	Phe	Leu	Lys	Ser	Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Glu	Leu	Ile	
[1541]			115					120					125				
[1542]	Gln	Tyr	Met	Met	Ala	Gly	Ile	Thr	Lys	His	Asp	Leu	Asn	Ile	Glu	Ala	
[1543]		130					135					140					
[1544]	Asp	His	Glu	Leu	Ile	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg	
[1545]	145					150					155					160	
[1546]	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His	Tyr	Met	Arg	
[1547]					165					170					175		
[1548]	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	
[1549]				180					185					190			
[1550]	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Ile	Asn	Thr	Pro	Trp	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ser	Leu	
[1551]			195					200					205				
[1552]	Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Thr	
[1553]		210					215					220					
[1554]	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Gln	Thr	Val	Thr	Leu	
[1555]	225					230					235					240	
[1556]	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Val	Ala	Asn	Lys	Glu	Ser	Glu	Phe	Lys	Arg	Ile	
[1557]				245						250					255		

[1558]	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr
[1559]				260					265					270		
[1560]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala
[1561]				275					280					285		
[1562]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Ala
[1563]				290					295					300		
[1564]	Glu	Pro	Gln	Pro	Val	Glu	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Gly	Leu	Leu	Gln
[1565]	305						310					315				320
[1566]	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Val	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Glu	Gly
[1567]					325					330					335	
[1568]	Ala	Ser	Gln	Met	Glu	Ile	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn
[1569]				340					345					350		
[1570]	Tyr	Leu	Ala	Ile	Arg	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Glu
[1571]				355					360					365		
[1572]	Lys	Thr	Asn	Ala	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Phe
[1573]				370					375					380		
[1574]	His	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys	Met	Ser
[1575]	385						390					395				400
[1576]	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp						
[1577]					405					410						
[1578]	<210> 28															
[1579]	<211> 402															
[1580]	<212> PRT															
[1581]	<213> 人工序列															
[1582]	<220>															
[1583]	<223> C4DS1重组嵌合ADI蛋白															
[1584]	<400> 28															
[1585]	Met	Ser	Lys	Ile	Asn	Val	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Glu	Leu	Lys	Glu	Val
[1586]	1				5					10				15		
[1587]	Leu	Val	His	Thr	Pro	Gly	Asp	Glu	Ile	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Arg
[1588]					20					25				30		
[1589]	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile	Leu	Glu	Pro	Asn	Glu	Ala	Ile
[1590]				35					40					45		
[1591]	Lys	Glu	His	Lys	Gly	Phe	Leu	Lys	Ile	Leu	Gln	Asp	Lys	Gly	Ile	Lys
[1592]				50					55					60		
[1593]	Val	Ile	Gln	Leu	Asp	Glu	Leu	Val	Ala	Gln	Thr	Tyr	Asp	Gln	Val	Asp
[1594]	65						70					75				80
[1595]	Gln	Lys	Ile	Lys	Asp	Glu	Phe	Ile	Asp	Gln	Trp	Leu	Gln	Glu	Ala	Lys
[1596]					85					90					95	

[1597]	Pro	Val	Leu	Asn	Asp	Gln	Leu	Lys	Lys	Leu	Val	Lys	Asn	Tyr	Leu	Leu
[1598]				100					105					110		
[1599]	Lys	Ser	Gln	Lys	Glu	Phe	Ser	Thr	Lys	Lys	Met	Val	Arg	Ile	Met	Met
[1600]				115					120					125		
[1601]	Ala	Gly	Ile	Asp	Lys	Lys	Glu	Ile	Asn	Ile	Asp	Leu	Asp	Arg	Asp	Leu
[1602]			130						135					140		
[1603]	Val	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala
[1604]	145						150					155				160
[1605]	Ser	Ala	Gly	Asn	Gly	Ile	Ser	Leu	Asn	Asn	Met	Lys	Tyr	Val	Thr	Arg
[1606]					165					170					175	
[1607]	Lys	Arg	Glu	Thr	Ile	Phe	Ala	Glu	Phe	Ile	Phe	Ala	Thr	His	Pro	Asp
[1608]				180						185					190	
[1609]	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	His	Trp	Phe	Asp	Arg	Leu	Asp	Glu	Gly	Asn	Ile
[1610]			195						200					205		
[1611]	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Lys	Asp	Thr	Leu	Val	Ile	Gly
[1612]		210					215					220				
[1613]	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asn	Lys	Glu	Ala	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Lys	Lys
[1614]	225						230					235				240
[1615]	Ile	Lys	Asn	Asn	Lys	Glu	Ala	Lys	Phe	Lys	Lys	Ile	Val	Ala	Ile	Asn
[1616]					245					250					255	
[1617]	Val	Pro	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met
[1618]				260						265					270	
[1619]	Val	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Asn	Met	Leu	Ser	Val	Leu
[1620]			275							280				285		
[1621]	Lys	Val	Trp	Glu	Ile	Asp	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Glu	Met	Val	Glu	Thr
[1622]		290							295				300			
[1623]	Asn	Lys	Pro	Leu	Ala	Asp	Val	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Gly	Val	Lys	Pro
[1624]	305					310					315					320
[1625]	Val	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Lys	Gly	Ala	Thr	Gln	Leu	Asp	Ile	Asp
[1626]					325					330					335	
[1627]	Ile	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ala	Pro	Gly
[1628]				340						345				350		
[1629]	Val	Val	Val	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Ile	Lys	Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg
[1630]			355						360					365		
[1631]	Ala	Ala	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ser	Phe	Glu	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu
[1632]		370							375				380			
[1633]	Gly	Met	Gly	Ser	Ala	Arg	Cys	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Val	Arg	Glu	Asp
[1634]	385					390					395					400
[1635]	Val	Lys														

[1675]	Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val Asp Lys
[1676]	260 265 270
[1677]	Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys Val Trp
[1678]	275 280 285
[1679]	Glu Ile Asp Leu Ser Lys Glu Ile Glu Met Val Glu Thr Asn Lys Pro
[1680]	290 295 300
[1681]	Leu Ala Asp Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Val Lys Pro Val Leu Ile
[1682]	305 310 315 320
[1683]	Pro Ile Ala Gly Lys Gly Ala Thr Gln Leu Asp Ile Asp Ile Glu Thr
[1684]	325 330 335
[1685]	His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val Val Val
[1686]	340 345 350
[1687]	Gly Tyr Ser Arg Asn Ile Lys Thr Glu Ala Ala Leu Arg Ala Ala Gly
[1688]	355 360 365
[1689]	Val Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly
[1690]	370 375 380
[1691]	Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val Lys
[1692]	385 390 395
[1693]	<210> 30
[1694]	<211> 399
[1695]	<212> PRT
[1696]	<213> 人工序列
[1697]	<220>
[1698]	<223> C4DS3重组嵌合ADI蛋白
[1699]	<400> 30
[1700]	Met Ser Lys Ile Asn Val Tyr Ser Glu Ile Gly Glu Leu Lys Glu Val
[1701]	1 5 10 15
[1702]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ser Pro Ser Arg
[1703]	20 25 30
[1704]	Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile Leu Glu Pro Asn Glu Ala Ile
[1705]	35 40 45
[1706]	Lys Glu His Lys Gly Phe Leu Lys Ile Leu Gln Asp Lys Gly Ile Lys
[1707]	50 55 60
[1708]	Val Ile Gln Leu Val Asp Leu Ile Val Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser
[1709]	65 70 75 80
[1710]	Lys Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val
[1711]	85 90 95
[1712]	Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln
[1713]	100 105 110

[1714]	Ser	Gln	Lys	Ser	Thr	Arg	Ser	Leu	Val	Glu	Tyr	Met	Ile	Ala	Gly	Ile
[1715]			115					120					125			
[1716]	Thr	Lys	His	Asp	Leu	Lys	Ile	Glu	Ser	Asp	Leu	Glu	Leu	Ile	Val	Asp
[1717]		130					135					140				
[1718]	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Ala	Gly
[1719]	145					150				155					160	
[1720]	Asn	Gly	Ile	Ser	Leu	Asn	Asn	Met	Lys	Tyr	Val	Thr	Arg	Lys	Arg	Glu
[1721]					165					170					175	
[1722]	Thr	Ile	Phe	Ala	Glu	Phe	Ile	Phe	Ala	Thr	His	Pro	Asp	Tyr	Lys	Thr
[1723]				180					185					190		
[1724]	Thr	Pro	His	Trp	Phe	Asp	Arg	Leu	Asp	Glu	Gly	Asn	Ile	Glu	Gly	Gly
[1725]			195					200					205			
[1726]	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Lys	Asp	Thr	Leu	Val	Ile	Gly	Val	Ser	Glu
[1727]		210					215					220				
[1728]	Arg	Thr	Asn	Lys	Glu	Ala	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Lys	Lys	Ile	Lys	Asn
[1729]	225					230					235					240
[1730]	Asn	Lys	Glu	Ala	Lys	Phe	Lys	Lys	Ile	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Pro
[1731]					245					250					255	
[1732]	Met	Pro	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Val	Asp	Lys
[1733]				260						265					270	
[1734]	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Asn	Met	Leu	Ser	Val	Leu	Lys	Val	Trp
[1735]			275						280					285		
[1736]	Glu	Ile	Asp	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Glu	Met	Val	Glu	Thr	Asn	Lys	Pro
[1737]		290						295					300			
[1738]	Leu	Ala	Asp	Val	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Gly	Val	Lys	Pro	Val	Leu	Ile
[1739]	305					310					315					320
[1740]	Pro	Ile	Ala	Gly	Lys	Gly	Ala	Thr	Gln	Leu	Asp	Ile	Asp	Ile	Glu	Thr
[1741]				325						330					335	
[1742]	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ala	Pro	Gly	Val	Val	Val
[1743]				340						345				350		
[1744]	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Ile	Lys	Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg	Ala	Ala	Gly
[1745]			355						360					365		
[1746]	Val	Thr	Val	Leu	Ser	Phe	Glu	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly
[1747]		370						375					380			
[1748]	Ser	Ala	Arg	Cys	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Val	Arg	Glu	Asp	Val	Lys	
[1749]	385					390						395				
[1750]	<210>	31														
[1751]	<211>	399														
[1752]	<212>	PRT														

[1753]	<213> 人工序列																		
[1754]	<220>																		
[1755]	<223> C4DS5重组嵌合ADI蛋白																		
[1756]	<400> 31																		
[1757]	Met	Ser	Lys	Ile	Asn	Val	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Glu	Leu	Lys	Glu	Val			
[1758]	1				5					10					15				
[1759]	Leu	Val	His	Thr	Pro	Gly	Asp	Glu	Ile	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Arg			
[1760]				20					25					30					
[1761]	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile	Leu	Glu	Pro	Asn	Glu	Ala	Ile			
[1762]			35					40					45						
[1763]	Lys	Glu	His	Lys	Gly	Phe	Leu	Lys	Ile	Leu	Gln	Asp	Lys	Gly	Ile	Lys			
[1764]		50					55					60							
[1765]	Val	Ile	Gln	Leu	Thr	Asp	Leu	Val	Thr	Glu	Thr	Tyr	Asp	Leu	Ala	Ser			
[1766]	65					70				75					80				
[1767]	Gln	Glu	Ala	Lys	Asp	Asn	Leu	Ile	Glu	Glu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Glu			
[1768]					85				90					95					
[1769]	Pro	Val	Leu	Thr	Glu	Glu	Leu	Lys	Ser	Val	Val	Arg	Thr	Tyr	Leu	Lys			
[1770]				100					105					110					
[1771]	Ser	Ile	Lys	Ser	Thr	Arg	Glu	Leu	Ile	Gln	Met	Met	Met	Ala	Gly	Ile			
[1772]			115					120					125						
[1773]	Thr	Lys	Tyr	Asp	Leu	Gly	Ile	Glu	Ala	Asp	His	Glu	Leu	Ile	Val	Asp			
[1774]		130					135					140							
[1775]	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Ala	Gly			
[1776]	145					150				155					160				
[1777]	Asn	Gly	Ile	Ser	Leu	Asn	Asn	Met	Lys	Tyr	Val	Thr	Arg	Lys	Arg	Glu			
[1778]					165				170					175					
[1779]	Thr	Ile	Phe	Ala	Glu	Phe	Ile	Phe	Ala	Thr	His	Pro	Asp	Tyr	Lys	Thr			
[1780]				180					185					190					
[1781]	Thr	Pro	His	Trp	Phe	Asp	Arg	Leu	Asp	Glu	Gly	Asn	Ile	Glu	Gly	Gly			
[1782]			195					200					205						
[1783]	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Lys	Asp	Thr	Leu	Val	Ile	Gly	Val	Ser	Glu			
[1784]		210					215					220							
[1785]	Arg	Thr	Asn	Lys	Glu	Ala	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Lys	Lys	Ile	Lys	Asn			
[1786]	225					230				235					240				
[1787]	Asn	Lys	Glu	Ala	Lys	Phe	Lys	Lys	Ile	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Pro			
[1788]				245					250					255					
[1789]	Met	Pro	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Val	Asp	Lys			
[1790]				260					265					270					
[1791]	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Asn	Met	Leu	Ser	Val	Leu	Lys	Val	Trp			

[1792]	275	280	285
[1793]	Glu Ile Asp Leu Ser Lys Glu Ile Glu Met Val Glu Thr Asn Lys Pro		
[1794]	290	295	300
[1795]	Leu Ala Asp Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Val Lys Pro Val Leu Ile		
[1796]	305	310	315
[1797]	Pro Ile Ala Gly Lys Gly Ala Thr Gln Leu Asp Ile Asp Ile Glu Thr		
[1798]	325	330	335
[1799]	His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val Val Val		
[1800]	340	345	350
[1801]	Gly Tyr Ser Arg Asn Ile Lys Thr Glu Ala Ala Leu Arg Ala Ala Gly		
[1802]	355	360	365
[1803]	Val Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly		
[1804]	370	375	380
[1805]	Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val Lys		
[1806]	385	390	395
[1807]	<210> 32		
[1808]	<211> 399		
[1809]	<212> PRT		
[1810]	<213> 人工序列		
[1811]	<220>		
[1812]	<223> C4DS6重组嵌合ADI蛋白		
[1813]	<400> 32		
[1814]	Met Ser Lys Ile Asn Val Tyr Ser Glu Ile Gly Glu Leu Lys Glu Val		
[1815]	1	5	10
[1816]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ser Pro Ser Arg		
[1817]	20	25	30
[1818]	Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile Leu Glu Pro Asn Glu Ala Ile		
[1819]	35	40	45
[1820]	Lys Glu His Lys Gly Phe Leu Lys Ile Leu Gln Asp Lys Gly Ile Lys		
[1821]	50	55	60
[1822]	Val Ile Gln Leu Thr Asp Leu Val Ala Glu Thr Phe Asp Leu Ala Ser		
[1823]	65	70	75
[1824]	Lys Glu Glu Gln Glu Lys Leu Ile Glu Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu		
[1825]	85	90	95
[1826]	Pro Val Leu Ser Glu Ala His Lys Thr Ala Val Arg Lys Phe Leu Thr		
[1827]	100	105	110
[1828]	Ser Arg Lys Ser Thr Arg Glu Met Val Glu Phe Met Met Ala Gly Ile		
[1829]	115	120	125
[1830]	Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala Asp His Glu Leu Ile Val Asp		

[1831]	130	135	140
[1832]	Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser Ala Gly		
[1833]	145	150	155
[1834]	Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Thr Arg Lys Arg Glu		
[1835]	165	170	175
[1836]	Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ala Thr His Pro Asp Tyr Lys Thr		
[1837]	180	185	190
[1838]	Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp Glu Gly Asn Ile Glu Gly Gly		
[1839]	195	200	205
[1840]	Asp Val Phe Ile Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val Ser Glu		
[1841]	210	215	220
[1842]	Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Leu Thr Ile Ala Lys Lys Ile Lys Asn		
[1843]	225	230	235
[1844]	Asn Lys Glu Ala Lys Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val Pro Pro		
[1845]	245	250	255
[1846]	Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val Asp Lys		
[1847]	260	265	270
[1848]	Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys Val Trp		
[1849]	275	280	285
[1850]	Glu Ile Asp Leu Ser Lys Glu Ile Glu Met Val Glu Thr Asn Lys Pro		
[1851]	290	295	300
[1852]	Leu Ala Asp Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Val Lys Pro Val Leu Ile		
[1853]	305	310	315
[1854]	Pro Ile Ala Gly Lys Gly Ala Thr Gln Leu Asp Ile Asp Ile Glu Thr		
[1855]	325	330	335
[1856]	His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val Val Val		
[1857]	340	345	350
[1858]	Gly Tyr Ser Arg Asn Ile Lys Thr Glu Ala Ala Leu Arg Ala Ala Gly		
[1859]	355	360	365
[1860]	Val Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly		
[1861]	370	375	380
[1862]	Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val Lys		
[1863]	385	390	395
[1864]	<210> 33		
[1865]	<211> 399		
[1866]	<212> PRT		
[1867]	<213> 人工序列		
[1868]	<220>		
[1869]	<223> C4DS7重组嵌合ADI蛋白		

[1870]	<400> 33																
[1871]	Met	Ser	Lys	Ile	Asn	Val	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Glu	Leu	Lys	Glu	Val	
[1872]	1			5			10			15							
[1873]	Leu	Val	His	Thr	Pro	Gly	Asp	Glu	Ile	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Arg	
[1874]	20				25				30								
[1875]	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile	Leu	Glu	Pro	Asn	Glu	Ala	Ile	
[1876]	35				40				45								
[1877]	Lys	Glu	His	Lys	Gly	Phe	Leu	Lys	Ile	Leu	Gln	Asp	Lys	Gly	Ile	Lys	
[1878]	50			55			60										
[1879]	Val	Ile	Gln	Leu	Thr	Asp	Leu	Val	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Met	Val	Ser	
[1880]	65			70			75			80							
[1881]	Lys	Glu	Lys	Gln	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu	Glu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Glu	
[1882]	85				90				95								
[1883]	Pro	Val	Leu	Ser	Glu	Glu	His	Lys	Gly	Leu	Val	Arg	Lys	Phe	Leu	Lys	
[1884]	100				105				110								
[1885]	Ser	Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Glu	Leu	Ile	Gln	Tyr	Met	Met	Ala	Gly	Ile	
[1886]	115			120			125										
[1887]	Thr	Lys	His	Asp	Leu	Asn	Ile	Glu	Ala	Asp	His	Glu	Leu	Ile	Val	Asp	
[1888]	130			135			140										
[1889]	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Ala	Gly	
[1890]	145			150			155			160							
[1891]	Asn	Gly	Ile	Ser	Leu	Asn	Asn	Met	Lys	Tyr	Val	Thr	Arg	Lys	Arg	Glu	
[1892]	165				170				175								
[1893]	Thr	Ile	Phe	Ala	Glu	Phe	Ile	Phe	Ala	Thr	His	Pro	Asp	Tyr	Lys	Thr	
[1894]	180				185				190								
[1895]	Thr	Pro	His	Trp	Phe	Asp	Arg	Leu	Asp	Glu	Gly	Asn	Ile	Glu	Gly	Gly	
[1896]	195			200			205										
[1897]	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Lys	Asp	Thr	Leu	Val	Ile	Gly	Val	Ser	Glu	
[1898]	210			215			220										
[1899]	Arg	Thr	Asn	Lys	Glu	Ala	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Lys	Lys	Ile	Lys	Asn	
[1900]	225			230			235			240							
[1901]	Asn	Lys	Glu	Ala	Lys	Phe	Lys	Lys	Ile	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Pro	
[1902]	245				250				255								
[1903]	Met	Pro	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Val	Asp	Lys	
[1904]	260				265				270								
[1905]	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Asn	Met	Leu	Ser	Val	Leu	Lys	Val	Trp	
[1906]	275			280			285										
[1907]	Glu	Ile	Asp	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Glu	Met	Val	Glu	Thr	Asn	Lys	Pro	
[1908]	290			295			300										

[1909]	Leu	Ala	Asp	Val	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Gly	Val	Lys	Pro	Val	Leu	Ile
[1910]	305					310					315					320
[1911]	Pro	Ile	Ala	Gly	Lys	Gly	Ala	Thr	Gln	Leu	Asp	Ile	Asp	Ile	Glu	Thr
[1912]					325					330					335	
[1913]	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ala	Pro	Gly	Val	Val	Val
[1914]				340					345					350		
[1915]	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Ile	Lys	Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg	Ala	Ala	Gly
[1916]			355					360					365			
[1917]	Val	Thr	Val	Leu	Ser	Phe	Glu	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly
[1918]		370					375					380				
[1919]	Ser	Ala	Arg	Cys	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Val	Arg	Glu	Asp	Val	Lys	
[1920]	385					390					395					
[1921]	<210>	34														
[1922]	<211>	401														
[1923]	<212>	PRT														
[1924]	<213>	人工序列														
[1925]	<220>															
[1926]	<223>	C4DS8重组嵌合ADI蛋白														
[1927]	<400>	34														
[1928]	Met	Ser	Lys	Ile	Asn	Val	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Glu	Leu	Lys	Glu	Val
[1929]	1			5					10					15		
[1930]	Leu	Val	His	Thr	Pro	Gly	Asp	Glu	Ile	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Arg
[1931]				20					25				30			
[1932]	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile	Leu	Glu	Pro	Asn	Glu	Ala	Ile
[1933]		35					40					45				
[1934]	Lys	Glu	His	Lys	Gly	Phe	Leu	Lys	Ile	Leu	Gln	Asp	Lys	Gly	Ile	Lys
[1935]		50					55					60				
[1936]	Val	Ile	Gln	Leu	Ser	Asp	Leu	Val	Ala	Glu	Thr	Tyr	Val	Lys	Tyr	Ala
[1937]	65					70					75				80	
[1938]	Thr	Ala	Glu	Gln	Lys	Ala	Ala	Phe	Ile	Glu	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu	Ala
[1939]					85					90					95	
[1940]	Thr	Pro	Ala	Leu	Ser	Ala	Glu	Asn	Arg	Glu	Arg	Ala	Lys	Lys	Tyr	Ile
[1941]				100					105					110		
[1942]	Leu	Ser	Leu	Glu	Met	Gln	Pro	Val	Lys	Met	Ile	Arg	Thr	Met	Met	Ala
[1943]				115					120					125		
[1944]	Gly	Leu	Ser	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asn	Val	Glu	Ser	Asn	Ile	Glu	Leu	Ile
[1945]		130						135				140				
[1946]	Ile	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser
[1947]	145					150					155					160

[1948]	Ala Gly Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Thr Arg Lys
[1949]	165 170 175
[1950]	Arg Glu Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ala Thr His Pro Asp Tyr
[1951]	180 185 190
[1952]	Lys Thr Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp Glu Gly Asn Ile Glu
[1953]	195 200 205
[1954]	Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val
[1955]	210 215 220
[1956]	Ser Glu Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Leu Thr Ile Ala Lys Lys Ile
[1957]	225 230 235 240
[1958]	Lys Asn Asn Lys Glu Ala Lys Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val
[1959]	245 250 255
[1960]	Pro Pro Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val
[1961]	260 265 270
[1962]	Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys
[1963]	275 280 285
[1964]	Val Trp Glu Ile Asp Leu Ser Lys Glu Ile Glu Met Val Glu Thr Asn
[1965]	290 295 300
[1966]	Lys Pro Leu Ala Asp Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Val Lys Pro Val
[1967]	305 310 315 320
[1968]	Leu Ile Pro Ile Ala Gly Lys Gly Ala Thr Gln Leu Asp Ile Asp Ile
[1969]	325 330 335
[1970]	Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val
[1971]	340 345 350
[1972]	Val Val Gly Tyr Ser Arg Asn Ile Lys Thr Glu Ala Ala Leu Arg Ala
[1973]	355 360 365
[1974]	Ala Gly Val Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly
[1975]	370 375 380
[1976]	Met Gly Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val
[1977]	385 390 395 400
[1978]	Lys
[1979]	<210> 35
[1980]	<211> 401
[1981]	<212> PRT
[1982]	<213> 人工序列
[1983]	<220>
[1984]	<223> C4DS9重组嵌合ADI蛋白
[1985]	<400> 35
[1986]	Met Ser Lys Ile Asn Val Tyr Ser Glu Ile Gly Glu Leu Lys Glu Val

[1987]	1	5	10	15
[1988]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ser Pro Ser Arg			
[1989]	20	25	30	
[1990]	Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile Leu Glu Pro Asn Glu Ala Ile			
[1991]	35	40	45	
[1992]	Lys Glu His Lys Gly Phe Leu Lys Ile Leu Gln Asp Lys Gly Ile Lys			
[1993]	50	55	60	
[1994]	Val Ile Gln Leu Ser Asp Leu Val Ala Glu Thr Tyr Lys His Tyr Ala			
[1995]	65	70	75	80
[1996]	Ser Glu Ala Glu Lys Glu Ala Phe Ile Glu Lys Tyr Leu Asp Glu Ala			
[1997]	85	90	95	
[1998]	Thr Pro Val Leu Ser Lys Asp Met Arg Ala Lys Val Lys Asn Tyr Ile			
[1999]	100	105	110	
[2000]	Leu Ser Met Gln Gly Glu Pro Val Lys Met Val Arg Thr Met Met Ala			
[2001]	115	120	125	
[2002]	Gly Val Ser Lys Gln Glu Leu Asn Val Glu Ser Glu Val Glu Leu Ile			
[2003]	130	135	140	
[2004]	Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser			
[2005]	145	150	155	160
[2006]	Ala Gly Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Thr Arg Lys			
[2007]	165	170	175	
[2008]	Arg Glu Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ala Thr His Pro Asp Tyr			
[2009]	180	185	190	
[2010]	Lys Thr Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp Glu Gly Asn Ile Glu			
[2011]	195	200	205	
[2012]	Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val			
[2013]	210	215	220	
[2014]	Ser Glu Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Leu Thr Ile Ala Lys Lys Ile			
[2015]	225	230	235	240
[2016]	Lys Asn Asn Lys Glu Ala Lys Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val			
[2017]	245	250	255	
[2018]	Pro Pro Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val			
[2019]	260	265	270	
[2020]	Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys			
[2021]	275	280	285	
[2022]	Val Trp Glu Ile Asp Leu Ser Lys Glu Ile Glu Met Val Glu Thr Asn			
[2023]	290	295	300	
[2024]	Lys Pro Leu Ala Asp Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Val Lys Pro Val			
[2025]	305	310	315	320

[2026]	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Lys	Gly	Ala	Thr	Gln	Leu	Asp	Ile	Asp	Ile
[2027]					325				330						335	
[2028]	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ala	Pro	Gly	Val
[2029]					340				345						350	
[2030]	Val	Val	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Ile	Lys	Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg	Ala
[2031]					355				360						365	
[2032]	Ala	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ser	Phe	Glu	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly
[2033]			370					375					380			
[2034]	Met	Gly	Ser	Ala	Arg	Cys	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Val	Arg	Glu	Asp	Val
[2035]	385					390					395					400
[2036]	Lys															
[2037]	<210>	36														
[2038]	<211>	413														
[2039]	<212>	PRT														
[2040]	<213>	人工序列														
[2041]	<220>															
[2042]	<223>	C5DS1重组嵌合ADI蛋白														
[2043]	<400>	36														
[2044]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu
[2045]	1				5					10					15	
[2046]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Ser	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile
[2047]					20					25					30	
[2048]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile
[2049]					35					40					45	
[2050]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Lys	Leu	Phe	Val	Ser	Glu
[2051]	50							55					60			
[2052]	Leu	Lys	Ala	Asn	Asp	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Asp	Glu	Leu	Val	Ala
[2053]	65					70					75					80
[2054]	Gln	Thr	Tyr	Asp	Gln	Val	Asp	Gln	Lys	Ile	Lys	Asp	Glu	Phe	Ile	Asp
[2055]					85					90						95
[2056]	Gln	Trp	Leu	Gln	Glu	Ala	Lys	Pro	Val	Leu	Asn	Asp	Gln	Leu	Lys	Lys
[2057]					100					105					110	
[2058]	Leu	Val	Lys	Asn	Tyr	Leu	Leu	Lys	Ser	Gln	Lys	Glu	Phe	Ser	Thr	Lys
[2059]					115					120					125	
[2060]	Lys	Met	Val	Arg	Ile	Met	Met	Ala	Gly	Ile	Asp	Lys	Lys	Glu	Ile	Asn
[2061]	130							135						140		
[2062]	Ile	Asp	Leu	Asp	Arg	Asp	Leu	Val	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr
[2063]	145						150					155				160
[2064]	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His

[2065]					165					170						175
[2066]	Tyr	Met	Arg	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe
[2067]					180					185						190
[2068]	Val	Phe	Ser	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Val	Asn	Thr	Pro	Trp	Tyr	Tyr	Asp
[2069]					195					200						205
[2070]	Pro	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn
[2071]					210					215						220
[2072]	Asn	Asn	Thr	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Glu	Thr
[2073]					225					230						240
[2074]	Val	Thr	Leu	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Val	Ala	Asn	Lys	Glu	Cys	Glu	Phe
[2075]					245					250						255
[2076]	Lys	Arg	Ile	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His
[2077]					260					265						270
[2078]	Leu	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser
[2079]					275					280						285
[2080]	Pro	Ile	Ala	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn
[2081]					290					295						300
[2082]	Gly	Gly	Glu	Glu	Pro	Gln	Pro	Val	Glu	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Gly
[2083]					305					310						320
[2084]	Leu	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Ile	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala
[2085]					325					330						335
[2086]	Gly	Glu	Gly	Ala	Ser	Gln	Ile	Asp	Ile	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp
[2087]					340					345						350
[2088]	Gly	Thr	Asn	Tyr	Leu	Ala	Ile	Arg	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser
[2089]					355					360						365
[2090]	Arg	Asn	Glu	Lys	Thr	Asn	Ala	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val
[2091]					370					375						380
[2092]	Leu	Pro	Phe	His	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg
[2093]					385					390						400
[2094]	Cys	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp			
[2095]					405					410						
[2096]	<210>	37														
[2097]	<211>	410														
[2098]	<212>	PRT														
[2099]	<213>	人工序列														
[2100]	<220>															
[2101]	<223>	C5DS2重组嵌合ADI蛋白														
[2102]	<400>	37														
[2103]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu

[2104]	1	5	10	15
[2105]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile			
[2106]	20	25	30	
[2107]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile			
[2108]	35	40	45	
[2109]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Leu Phe Val Ser Glu			
[2110]	50	55	60	
[2111]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Ile Asp Leu Val Ala			
[2112]	65	70	75	80
[2113]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Lys Leu Ile Glu			
[2114]	85	90	95	
[2115]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Ser Glu Glu His Lys Val			
[2116]	100	105	110	
[2117]	Val Val Arg Asn Phe Leu Lys Ala Lys Lys Thr Ser Arg Glu Leu Val			
[2118]	115	120	125	
[2119]	Glu Ile Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala			
[2120]	130	135	140	
[2121]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg			
[2122]	145	150	155	160
[2123]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg			
[2124]	165	170	175	
[2125]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser			
[2126]	180	185	190	
[2127]	Asn His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu			
[2128]	195	200	205	
[2129]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asn Thr			
[2130]	210	215	220	
[2131]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr Val Thr Leu			
[2132]	225	230	235	240
[2133]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Cys Glu Phe Lys Arg Ile			
[2134]	245	250	255	
[2135]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr			
[2136]	260	265	270	
[2137]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala			
[2138]	275	280	285	
[2139]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Glu			
[2140]	290	295	300	
[2141]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Glu			
[2142]	305	310	315	320

[2143]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly
[2144]	325 330 335
[2145]	Ala Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn
[2146]	340 345 350
[2147]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu
[2148]	355 360 365
[2149]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe
[2150]	370 375 380
[2151]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
[2152]	385 390 395 400
[2153]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[2154]	405 410
[2155]	<210> 38
[2156]	<211> 410
[2157]	<212> PRT
[2158]	<213> 人工序列
[2159]	<220>
[2160]	<223> C5DS3重组嵌合ADI蛋白
[2161]	<400> 38
[2162]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
[2163]	1 5 10 15
[2164]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
[2165]	20 25 30
[2166]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
[2167]	35 40 45
[2168]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Leu Phe Val Ser Glu
[2169]	50 55 60
[2170]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val
[2171]	65 70 75 80
[2172]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Lys Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu
[2173]	85 90 95
[2174]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala
[2175]	100 105 110
[2176]	Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val
[2177]	115 120 125
[2178]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Lys His Asp Leu Lys Ile Glu Ser
[2179]	130 135 140
[2180]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg
[2181]	145 150 155 160

[2182]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[2183]		165	170
[2184]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		175
[2185]		180	185
[2186]	Asn His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu		190
[2187]		195	200
[2188]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asn Thr		205
[2189]		210	215
[2190]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr Val Thr Leu		220
[2191]		225	230
[2192]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Cys Glu Phe Lys Arg Ile		235
[2193]		245	250
[2194]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		255
[2195]		260	265
[2196]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		270
[2197]		275	280
[2198]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Glu		285
[2199]		290	295
[2200]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Glu		300
[2201]		305	310
[2202]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly		315
[2203]		325	330
[2204]	Ala Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		335
[2205]		340	345
[2206]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu		350
[2207]		355	360
[2208]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe		365
[2209]		370	375
[2210]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		380
[2211]		385	390
[2212]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		395
[2213]		405	410
[2214]	<210>	39	
[2215]	<211>	412	
[2216]	<212>	PRT	
[2217]	<213>	人工序列	
[2218]	<220>		
[2219]	<223>	C5DS4重组嵌合ADI蛋白	
[2220]	<400>	39	

[2221]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu
[2222]	1				5					10					15	
[2223]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Ser	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile
[2224]					20					25					30	
[2225]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile
[2226]					35					40					45	
[2227]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Lys	Leu	Phe	Val	Ser	Glu
[2228]					50					55					60	
[2229]	Leu	Lys	Ala	Asn	Asp	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Ser	Asp	Leu	Val	Ala
[2230]	65									70					75	
[2231]	Glu	Thr	Tyr	Thr	Tyr	His	Ala	Thr	Gln	Lys	Glu	Arg	Glu	Ala	Phe	Ile
[2232]										85					90	
[2233]	Glu	Lys	Trp	Leu	Asp	Glu	Ala	Glu	Pro	Ala	Leu	Thr	Lys	Asp	Leu	Arg
[2234]										100					105	
[2235]	Ala	Lys	Val	Lys	Ser	Tyr	Val	Leu	Ser	Lys	Glu	Gly	Thr	Pro	Val	Ala
[2236]										115					120	
[2237]	Met	Val	Arg	Thr	Met	Met	Ala	Gly	Val	Ser	Lys	Gln	Glu	Leu	Asn	Val
[2238]										130					135	
[2239]	Glu	Ser	Glu	Thr	Glu	Leu	Val	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe
[2240]	145									150					155	
[2241]	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His	Tyr
[2242]										165					170	
[2243]	Met	Arg	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Val
[2244]										180					185	
[2245]	Phe	Ser	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Val	Asn	Thr	Pro	Trp	Tyr	Tyr	Asp	Pro
[2246]										195					200	
[2247]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Asn
[2248]										210					215	
[2249]	Asn	Thr	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Glu	Thr	Val
[2250]	225									230					235	
[2251]	Thr	Leu	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Val	Ala	Asn	Lys	Glu	Cys	Glu	Phe	Lys
[2252]										245					250	
[2253]	Arg	Ile	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu
[2254]										260					265	
[2255]	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro
[2256]										275					280	
[2257]	Ile	Ala	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly
[2258]										290					295	
[2259]	Gly	Glu	Glu	Pro	Gln	Pro	Val	Glu	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Gly	Leu

[2260]	305	310	315	320
[2261]	Leu Glu Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly			
[2262]		325	330	335
[2263]	Glu Gly Ala Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly			
[2264]		340	345	350
[2265]	Thr Asn Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg			
[2266]		355	360	365
[2267]	Asn Glu Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu			
[2268]		370	375	380
[2269]	Pro Phe His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys			
[2270]	385	390	395	400
[2271]	Met Ser Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp			
[2272]		405	410	
[2273]	<210> 40			
[2274]	<211> 410			
[2275]	<212> PRT			
[2276]	<213> 人工序列			
[2277]	<220>			
[2278]	<223> C5DS6重组嵌合ADI蛋白			
[2279]	<400> 40			
[2280]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu			
[2281]	1	5	10	15
[2282]	Ile Gly Glu Leu Glu Ser Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile			
[2283]		20	25	30
[2284]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile			
[2285]		35	40	45
[2286]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Lys Leu Phe Val Ser Glu			
[2287]		50	55	60
[2288]	Leu Lys Ala Asn Asp Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Ala			
[2289]	65	70	75	80
[2290]	Glu Thr Phe Asp Leu Ala Ser Lys Glu Glu Gln Glu Lys Leu Ile Glu			
[2291]		85	90	95
[2292]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Ser Glu Ala His Lys Thr			
[2293]		100	105	110
[2294]	Ala Val Arg Lys Phe Leu Thr Ser Arg Lys Ser Thr Arg Glu Met Val			
[2295]		115	120	125
[2296]	Glu Phe Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala			
[2297]		130	135	140
[2298]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg			

[2299]	145	150	155	160
[2300]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg			
[2301]		165	170	175
[2302]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser			
[2303]		180	185	190
[2304]	Asn His Pro Lys Leu Val Asn Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ser Leu			
[2305]		195	200	205
[2306]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asn Thr			
[2307]		210	215	220
[2308]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr Val Thr Leu			
[2309]	225	230	235	240
[2310]	Leu Ala Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Cys Glu Phe Lys Arg Ile			
[2311]		245	250	255
[2312]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr			
[2313]		260	265	270
[2314]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala			
[2315]		275	280	285
[2316]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Glu			
[2317]		290	295	300
[2318]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Glu			
[2319]	305	310	315	320
[2320]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly			
[2321]		325	330	335
[2322]	Ala Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn			
[2323]		340	345	350
[2324]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu			
[2325]		355	360	365
[2326]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe			
[2327]		370	375	380
[2328]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser			
[2329]	385	390	395	400
[2330]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp			
[2331]		405	410	
[2332]	<210> 41			
[2333]	<211> 410			
[2334]	<212> PRT			
[2335]	<213> 人工序列			
[2336]	<220>			
[2337]	<223> C5DS7重组嵌合ADI蛋白			

[2338]	<400> 41															
[2339]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu
[2340]	1	5				10				15						
[2341]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Ser	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile
[2342]	20				25				30							
[2343]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile
[2344]	35				40				45							
[2345]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Lys	Leu	Phe	Val	Ser	Glu
[2346]	50				55				60							
[2347]	Leu	Lys	Ala	Asn	Asp	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Thr	Asp	Leu	Val	Ser
[2348]	65	70				75				80						
[2349]	Glu	Thr	Tyr	Asp	Met	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Gln	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu
[2350]	85				90				95							
[2351]	Glu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Glu	Pro	Val	Leu	Ser	Glu	Glu	His	Lys	Gly
[2352]	100				105				110							
[2353]	Leu	Val	Arg	Lys	Phe	Leu	Lys	Ser	Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Glu	Leu	Ile
[2354]	115				120				125							
[2355]	Gln	Tyr	Met	Met	Ala	Gly	Ile	Thr	Lys	His	Asp	Leu	Asn	Ile	Glu	Ala
[2356]	130				135				140							
[2357]	Asp	His	Glu	Leu	Ile	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg
[2358]	145	150				155				160						
[2359]	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His	Tyr	Met	Arg
[2360]	165				170				175							
[2361]	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Val	Phe	Ser
[2362]	180				185				190							
[2363]	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Val	Asn	Thr	Pro	Trp	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ser	Leu
[2364]	195				200				205							
[2365]	Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asn	Thr
[2366]	210				215				220							
[2367]	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Glu	Thr	Val	Thr	Leu
[2368]	225	230				235				240						
[2369]	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Val	Ala	Asn	Lys	Glu	Cys	Glu	Phe	Lys	Arg	Ile
[2370]	245				250				255							
[2371]	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr
[2372]	260				265				270							
[2373]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala
[2374]	275				280				285							
[2375]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Glu
[2376]	290				295				300							

[2377]	Glu Pro Gln Pro Val Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Glu
[2378]	305 310 315 320
[2379]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly
[2380]	325 330 335
[2381]	Ala Ser Gln Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn
[2382]	340 345 350
[2383]	Tyr Leu Ala Ile Arg Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg Asn Glu
[2384]	355 360 365
[2385]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe
[2386]	370 375 380
[2387]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
[2388]	385 390 395 400
[2389]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[2390]	405 410
[2391]	<210> 42
[2392]	<211> 413
[2393]	<212> PRT
[2394]	<213> 人工序列
[2395]	<220>
[2396]	<223> C6DS1重组嵌合ADI蛋白
[2397]	<400> 42
[2398]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
[2399]	1 5 10 15
[2400]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
[2401]	20 25 30
[2402]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
[2403]	35 40 45
[2404]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Ser Phe Val Lys Gln
[2405]	50 55 60
[2406]	Leu Lys Asp Asn Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Asp Glu Leu Val Ala
[2407]	65 70 75 80
[2408]	Gln Thr Tyr Asp Gln Val Asp Gln Lys Ile Lys Asp Glu Phe Ile Asp
[2409]	85 90 95
[2410]	Gln Trp Leu Gln Glu Ala Lys Pro Val Leu Asn Asp Gln Leu Lys Lys
[2411]	100 105 110
[2412]	Leu Val Lys Asn Tyr Leu Leu Lys Ser Gln Lys Glu Phe Ser Thr Lys
[2413]	115 120 125
[2414]	Lys Met Val Arg Ile Met Met Ala Gly Ile Asp Lys Lys Glu Ile Asn
[2415]	130 135 140

[2416]	Ile Asp Leu Asp Arg Asp Leu Val Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr		
[2417]	145	150	155 160
[2418]	Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His		
[2419]		165	170 175
[2420]	Tyr Met Arg Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe		
[2421]		180	185 190
[2422]	Val Phe Ser Asn His Pro Lys Leu Val Lys Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp		
[2423]		195	200 205
[2424]	Pro Ala Met Lys Met Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn		
[2425]		210	215 220
[2426]	Asn Asp Thr Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr		
[2427]		225	230 235 240
[2428]	Ile Thr Leu Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe		
[2429]		245	250 255
[2430]	Lys Arg Ile Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His		
[2431]		260	265 270
[2432]	Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser		
[2433]		275	280 285
[2434]	Pro Ile Ala Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn		
[2435]		290	295 300
[2436]	Gly Gly Ala Glu Pro Gln Pro Lys Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly		
[2437]		305	310 315 320
[2438]	Leu Leu Gln Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala		
[2439]		325	330 335
[2440]	Gly Asn Asn Ala Ser His Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp		
[2441]		340	345 350
[2442]	Gly Thr Asn Tyr Leu Ala Ile Lys Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ala		
[2443]		355	360 365
[2444]	Arg Asn Glu Lys Thr Asn Ala Ala Leu Ala Ala Ala Gly Ile Lys Val		
[2445]		370	375 380
[2446]	Leu Pro Phe His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg		
[2447]		385	390 395 400
[2448]	Cys Met Ser Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[2449]		405	410
[2450]	<210>	43	
[2451]	<211>	410	
[2452]	<212>	PRT	
[2453]	<213>	人工序列	
[2454]	<220>		

[2455]	<223> C6DS2重组嵌合ADI蛋白															
[2456]	<400> 43															
[2457]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu
[2458]	1				5					10					15	
[2459]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Thr	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile
[2460]					20					25					30	
[2461]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile
[2462]					35					40					45	
[2463]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Gln	Ser	Phe	Val	Lys	Gln
[2464]					50					55					60	
[2465]	Leu	Lys	Asp	Asn	Gly	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Ile	Asp	Leu	Val	Ala
[2466]	65						70					75				80
[2467]	Glu	Thr	Tyr	Asp	Leu	Ala	Ser	Gln	Glu	Ala	Lys	Asp	Lys	Leu	Ile	Glu
[2468]							85					90				95
[2469]	Glu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Glu	Pro	Val	Leu	Ser	Glu	Glu	His	Lys	Val
[2470]							100					105				110
[2471]	Val	Val	Arg	Asn	Phe	Leu	Lys	Ala	Lys	Lys	Thr	Ser	Arg	Glu	Leu	Val
[2472]							115									125
[2473]	Glu	Ile	Met	Met	Ala	Gly	Ile	Thr	Lys	Tyr	Asp	Leu	Gly	Ile	Glu	Ala
[2474]							130									140
[2475]	Asp	His	Glu	Leu	Ile	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg
[2476]	145						150					155				160
[2477]	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His	Tyr	Met	Arg
[2478]							165					170				175
[2479]	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Val	Phe	Ser
[2480]							180					185				190
[2481]	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Val	Lys	Thr	Pro	Trp	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ala	Met
[2482]							195					200				205
[2483]	Lys	Met	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Thr
[2484]							210					215				220
[2485]	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Glu	Thr	Ile	Thr	Leu
[2486]	225						230					235				240
[2487]	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu	Val	Glu	Phe	Lys	Arg	Ile
[2488]							245					250				255
[2489]	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr
[2490]							260					265				270
[2491]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala
[2492]							275					280				285
[2493]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Ala

[2494]	290	295	300
[2495]	Glu Pro Gln Pro Lys Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln		
[2496]	305	310	315
[2497]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Asn Asn		
[2498]	325	330	335
[2499]	Ala Ser His Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[2500]	340	345	350
[2501]	Tyr Leu Ala Ile Lys Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ala Arg Asn Glu		
[2502]	355	360	365
[2503]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Ala Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe		
[2504]	370	375	380
[2505]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		
[2506]	385	390	395
[2507]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[2508]	405	410	
[2509]	<210> 44		
[2510]	<211> 410		
[2511]	<212> PRT		
[2512]	<213> 人工序列		
[2513]	<220>		
[2514]	<223> C6DS3重组嵌合ADI蛋白		
[2515]	<400> 44		
[2516]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[2517]	1	5	10
[2518]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		
[2519]	20	25	30
[2520]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[2521]	35	40	45
[2522]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Ser Phe Val Lys Gln		
[2523]	50	55	60
[2524]	Leu Lys Asp Asn Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Val Asp Leu Ile Val		
[2525]	65	70	75
[2526]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Lys Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu		
[2527]	85	90	95
[2528]	Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala		
[2529]	100	105	110
[2530]	Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val		
[2531]	115	120	125
[2532]	Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile Thr Lys His Asp Leu Lys Ile Glu Ser		

[2533]	130	135	140
[2534]	Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg		
[2535]	145	150	155
[2536]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg		
[2537]	165	170	175
[2538]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser		
[2539]	180	185	190
[2540]	Asn His Pro Lys Leu Val Lys Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Met		
[2541]	195	200	205
[2542]	Lys Met Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr		
[2543]	210	215	220
[2544]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr Ile Thr Leu		
[2545]	225	230	235
[2546]	Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe Lys Arg Ile		
[2547]	245	250	255
[2548]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr		
[2549]	260	265	270
[2550]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala		
[2551]	275	280	285
[2552]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala		
[2553]	290	295	300
[2554]	Glu Pro Gln Pro Lys Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln		
[2555]	305	310	315
[2556]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Asn Asn		
[2557]	325	330	335
[2558]	Ala Ser His Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[2559]	340	345	350
[2560]	Tyr Leu Ala Ile Lys Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ala Arg Asn Glu		
[2561]	355	360	365
[2562]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Ala Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe		
[2563]	370	375	380
[2564]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		
[2565]	385	390	395
[2566]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[2567]	405	410	
[2568]	<210> 45		
[2569]	<211> 412		
[2570]	<212> PRT		
[2571]	<213> 人工序列		

[2572]	<220>	
[2573]	<223>	C6DS4重组嵌合ADI蛋白
[2574]	<400>	45
[2575]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu	
[2576]	1 5 10 15	
[2577]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile	
[2578]	20 25 30	
[2579]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile	
[2580]	35 40 45	
[2581]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Ser Phe Val Lys Gln	
[2582]	50 55 60	
[2583]	Leu Lys Asp Asn Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Ser Asp Leu Val Ala	
[2584]	65 70 75 80	
[2585]	Glu Thr Tyr Thr Tyr His Ala Thr Gln Lys Glu Arg Glu Ala Phe Ile	
[2586]	85 90 95	
[2587]	Glu Lys Trp Leu Asp Glu Ala Glu Pro Ala Leu Thr Lys Asp Leu Arg	
[2588]	100 105 110	
[2589]	Ala Lys Val Lys Ser Tyr Val Leu Ser Lys Glu Gly Thr Pro Val Ala	
[2590]	115 120 125	
[2591]	Met Val Arg Thr Met Met Ala Gly Val Ser Lys Gln Glu Leu Asn Val	
[2592]	130 135 140	
[2593]	Glu Ser Glu Thr Glu Leu Val Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe	
[2594]	145 150 155 160	
[2595]	Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr	
[2596]	165 170 175	
[2597]	Met Arg Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val	
[2598]	180 185 190	
[2599]	Phe Ser Asn His Pro Lys Leu Val Lys Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro	
[2600]	195 200 205	
[2601]	Ala Met Lys Met Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn	
[2602]	210 215 220	
[2603]	Asp Thr Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr Ile	
[2604]	225 230 235 240	
[2605]	Thr Leu Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe Lys	
[2606]	245 250 255	
[2607]	Arg Ile Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu	
[2608]	260 265 270	
[2609]	Asp Thr Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro	
[2610]	275 280 285	

[2611]	Ile Ala Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly
[2612]	290 295 300
[2613]	Gly Ala Glu Pro Gln Pro Lys Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu
[2614]	305 310 315 320
[2615]	Leu Gln Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly
[2616]	325 330 335
[2617]	Asn Asn Ala Ser His Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly
[2618]	340 345 350
[2619]	Thr Asn Tyr Leu Ala Ile Lys Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ala Arg
[2620]	355 360 365
[2621]	Asn Glu Lys Thr Asn Ala Ala Leu Ala Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu
[2622]	370 375 380
[2623]	Pro Phe His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys
[2624]	385 390 395 400
[2625]	Met Ser Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[2626]	405 410
[2627]	<210> 46
[2628]	<211> 410
[2629]	<212> PRT
[2630]	<213> 人工序列
[2631]	<220>
[2632]	<223> C6DS5重组嵌合ADI蛋白
[2633]	<400> 46
[2634]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu
[2635]	1 5 10 15
[2636]	Ile Gly Glu Leu Glu Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile
[2637]	20 25 30
[2638]	Asp Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile
[2639]	35 40 45
[2640]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Ser Phe Val Lys Gln
[2641]	50 55 60
[2642]	Leu Lys Asp Asn Gly Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Thr
[2643]	65 70 75 80
[2644]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Asn Leu Ile Glu
[2645]	85 90 95
[2646]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Thr Glu Glu Leu Lys Ser
[2647]	100 105 110
[2648]	Val Val Arg Thr Tyr Leu Lys Ser Ile Lys Ser Thr Arg Glu Leu Ile
[2649]	115 120 125

[2650]	Gln Met Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala
[2651]	130 135 140
[2652]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg
[2653]	145 150 155 160
[2654]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg
[2655]	165 170 175
[2656]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Val Phe Ser
[2657]	180 185 190
[2658]	Asn His Pro Lys Leu Val Lys Thr Pro Trp Tyr Tyr Asp Pro Ala Met
[2659]	195 200 205
[2660]	Lys Met Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Asn Asp Thr
[2661]	210 215 220
[2662]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Glu Thr Ile Thr Leu
[2663]	225 230 235 240
[2664]	Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Val Glu Phe Lys Arg Ile
[2665]	245 250 255
[2666]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr
[2667]	260 265 270
[2668]	Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Ile Ala
[2669]	275 280 285
[2670]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala
[2671]	290 295 300
[2672]	Glu Pro Gln Pro Lys Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln
[2673]	305 310 315 320
[2674]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Asn Asn
[2675]	325 330 335
[2676]	Ala Ser His Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn
[2677]	340 345 350
[2678]	Tyr Leu Ala Ile Lys Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ala Arg Asn Glu
[2679]	355 360 365
[2680]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Ala Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe
[2681]	370 375 380
[2682]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser
[2683]	385 390 395 400
[2684]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp
[2685]	405 410
[2686]	<210> 47
[2687]	<211> 410
[2688]	<212> PRT

[2689]	<213> 人工序列															
[2690]	<220>															
[2691]	<223> C6DS7重组嵌合ADI蛋白															
[2692]	<400> 47															
[2693]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu
[2694]	1				5					10					15	
[2695]	Ile	Gly	Glu	Leu	Glu	Thr	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile
[2696]					20					25					30	
[2697]	Asp	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile
[2698]					35					40					45	
[2699]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Gln	Ser	Phe	Val	Lys	Gln
[2700]					50					55					60	
[2701]	Leu	Lys	Asp	Asn	Gly	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Thr	Asp	Leu	Val	Ser
[2702]	65									70					75	
[2703]	Glu	Thr	Tyr	Asp	Met	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Gln	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu
[2704]										85					90	
[2705]	Glu	Phe	Leu	Glu	Asp	Ser	Glu	Pro	Val	Leu	Ser	Glu	Glu	His	Lys	Gly
[2706]										100					105	
[2707]	Leu	Val	Arg	Lys	Phe	Leu	Lys	Ser	Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Glu	Leu	Ile
[2708]										115					120	
[2709]	Gln	Tyr	Met	Met	Ala	Gly	Ile	Thr	Lys	His	Asp	Leu	Asn	Ile	Glu	Ala
[2710]										130					135	
[2711]	Asp	His	Glu	Leu	Ile	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg
[2712]	145									150					155	
[2713]	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His	Tyr	Met	Arg
[2714]										165					170	
[2715]	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Val	Phe	Ser
[2716]										180					185	
[2717]	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Val	Lys	Thr	Pro	Trp	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ala	Met
[2718]										195					200	
[2719]	Lys	Met	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Asn	Asp	Thr
[2720]										210					215	
[2721]	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Glu	Thr	Ile	Thr	Leu
[2722]	225									230					235	
[2723]	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu	Val	Glu	Phe	Lys	Arg	Ile
[2724]										245					250	
[2725]	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr
[2726]										260					265	
[2727]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala

[2728]	275	280	285
[2729]	Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly Gly Ala		
[2730]	290	295	300
[2731]	Glu Pro Gln Pro Lys Glu Asn Gly Leu Pro Leu Glu Gly Leu Leu Gln		
[2732]	305	310	315
[2733]	Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Val Leu Ile Pro Ile Ala Gly Asn Asn		
[2734]	325	330	335
[2735]	Ala Ser His Ile Asp Ile Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn		
[2736]	340	345	350
[2737]	Tyr Leu Ala Ile Lys Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ala Arg Asn Glu		
[2738]	355	360	365
[2739]	Lys Thr Asn Ala Ala Leu Ala Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu Pro Phe		
[2740]	370	375	380
[2741]	His Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys Met Ser		
[2742]	385	390	395
[2743]	Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[2744]	405	410	
[2745]	<210> 48		
[2746]	<211> 413		
[2747]	<212> PRT		
[2748]	<213> 人工序列		
[2749]	<220>		
[2750]	<223> C7DS1重组嵌合ADI蛋白		
[2751]	<400> 48		
[2752]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[2753]	1	5	10
[2754]	Ile Gly Glu Leu Gln Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		
[2755]	20	25	30
[2756]	Glu Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[2757]	35	40	45
[2758]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Glu Phe Val Ala Glu		
[2759]	50	55	60
[2760]	Leu Lys Lys Asn Asn Ile Asn Val Val Glu Leu Asp Glu Leu Val Ala		
[2761]	65	70	75
[2762]	Gln Thr Tyr Asp Gln Val Asp Gln Lys Ile Lys Asp Glu Phe Ile Asp		
[2763]	85	90	95
[2764]	Gln Trp Leu Gln Glu Ala Lys Pro Val Leu Asn Asp Gln Leu Lys Lys		
[2765]	100	105	110
[2766]	Leu Val Lys Asn Tyr Leu Leu Lys Ser Gln Lys Glu Phe Ser Thr Lys		

[2767]	115	120	125
[2768]	Lys Met Val Arg Ile Met Met Ala Gly Ile Asp Lys Lys Glu Ile Asn		
[2769]	130	135	140
[2770]	Ile Asp Leu Asp Arg Asp Leu Val Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr		
[2771]	145	150	155
[2772]	Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His		
[2773]	165	170	175
[2774]	Tyr Met Arg Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe		
[2775]	180	185	190
[2776]	Ile Phe Ala Asn His Pro Lys Leu Met Asn Thr Pro Leu Tyr Tyr Asn		
[2777]	195	200	205
[2778]	Pro Asp Met Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Val Tyr Asn		
[2779]	210	215	220
[2780]	Asn Glu Thr Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Asp Thr		
[2781]	225	230	235
[2782]	Ile Thr Leu Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Arg Glu Phe		
[2783]	245	250	255
[2784]	Lys Arg Ile Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His		
[2785]	260	265	270
[2786]	Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser		
[2787]	275	280	285
[2788]	Pro Ile Ala Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn		
[2789]	290	295	300
[2790]	Gly Gly Asp Glu Pro Gln Pro Lys Val Asn Gly Leu Pro Leu Glu Lys		
[2791]	305	310	315
[2792]	Leu Leu Glu Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala		
[2793]	325	330	335
[2794]	Gly Thr Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Glu Arg Glu Thr His Phe Asp		
[2795]	340	345	350
[2796]	Gly Thr Asn Tyr Leu Ala Ile Ala Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser		
[2797]	355	360	365
[2798]	Arg Asn Val Lys Thr Asn Glu Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val		
[2799]	370	375	380
[2800]	Leu Pro Phe Lys Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg		
[2801]	385	390	395
[2802]	Cys Met Ser Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[2803]	405	410	
[2804]	<210> 49		
[2805]	<211> 410		

[2806]	<212>	PRT
[2807]	<213>	人工序列
[2808]	<220>	
[2809]	<223>	C7DS2重组嵌合ADI蛋白
[2810]	<400>	49
[2811]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu	
[2812]	1 5 10 15	
[2813]	Ile Gly Glu Leu Gln Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile	
[2814]	20 25 30	
[2815]	Glu Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile	
[2816]	35 40 45	
[2817]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Glu Phe Val Ala Glu	
[2818]	50 55 60	
[2819]	Leu Lys Lys Asn Asn Ile Asn Val Val Glu Leu Ile Asp Leu Val Ala	
[2820]	65 70 75 80	
[2821]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Lys Leu Ile Glu	
[2822]	85 90 95	
[2823]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Ser Glu Glu His Lys Val	
[2824]	100 105 110	
[2825]	Val Val Arg Asn Phe Leu Lys Ala Lys Lys Thr Ser Arg Glu Leu Val	
[2826]	115 120 125	
[2827]	Glu Ile Met Met Ala Gly Ile Thr Lys Tyr Asp Leu Gly Ile Glu Ala	
[2828]	130 135 140	
[2829]	Asp His Glu Leu Ile Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg	
[2830]	145 150 155 160	
[2831]	Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr Met Arg	
[2832]	165 170 175	
[2833]	Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Ile Phe Ala	
[2834]	180 185 190	
[2835]	Asn His Pro Lys Leu Met Asn Thr Pro Leu Tyr Tyr Asn Pro Asp Met	
[2836]	195 200 205	
[2837]	Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Val Tyr Asn Asn Glu Thr	
[2838]	210 215 220	
[2839]	Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Asp Thr Ile Thr Leu	
[2840]	225 230 235 240	
[2841]	Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Arg Glu Phe Lys Arg Ile	
[2842]	245 250 255	
[2843]	Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu Asp Thr	
[2844]	260 265 270	

[2845]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala
[2846]				275					280					285		
[2847]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Asp
[2848]			290					295					300			
[2849]	Glu	Pro	Gln	Pro	Lys	Val	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu
[2850]	305					310					315					320
[2851]	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Ile	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Thr	Ser
[2852]					325					330					335	
[2853]	Ala	Ser	Asn	Ile	Asp	Val	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn
[2854]				340					345					350		
[2855]	Tyr	Leu	Ala	Ile	Ala	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Val
[2856]			355					360					365			
[2857]	Lys	Thr	Asn	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Phe
[2858]		370					375					380				
[2859]	Lys	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys	Met	Ser
[2860]	385					390				395						400
[2861]	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp						
[2862]				405						410						
[2863]	<210> 50															
[2864]	<211> 410															
[2865]	<212> PRT															
[2866]	<213> 人工序列															
[2867]	<220>															
[2868]	<223> C7DS3重组嵌合ADI蛋白															
[2869]	<400> 50															
[2870]	Met	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	His	Val	Tyr	Ser	Glu
[2871]	1				5					10					15	
[2872]	Ile	Gly	Glu	Leu	Gln	Thr	Val	Leu	Val	His	Glu	Pro	Gly	Arg	Glu	Ile
[2873]				20					25					30		
[2874]	Glu	Tyr	Ile	Thr	Pro	Ala	Arg	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile
[2875]			35					40					45			
[2876]	Leu	Glu	Ser	His	Asp	Ala	Arg	Lys	Glu	His	Gln	Glu	Phe	Val	Ala	Glu
[2877]		50						55					60			
[2878]	Leu	Lys	Lys	Asn	Asn	Ile	Asn	Val	Val	Glu	Leu	Val	Asp	Leu	Ile	Val
[2879]	65					70				75						80
[2880]	Glu	Thr	Tyr	Asp	Leu	Ala	Ser	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu
[2881]					85				90					95		
[2882]	Glu	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	Val	Pro	Val	Leu	Ser	Asp	Glu	His	Arg	Ala
[2883]				100					105					110		

[2884]	Thr	Val	Lys	Lys	Phe	Leu	Gln	Ser	Gln	Lys	Ser	Thr	Arg	Ser	Leu	Val
[2885]			115				120					125				
[2886]	Glu	Tyr	Met	Ile	Ala	Gly	Ile	Thr	Lys	His	Asp	Leu	Lys	Ile	Glu	Ser
[2887]			130				135					140				
[2888]	Asp	Leu	Glu	Leu	Ile	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg
[2889]	145					150					155					160
[2890]	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His	Tyr	Met	Arg
[2891]					165					170					175	
[2892]	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Ile	Phe	Ala
[2893]				180					185					190		
[2894]	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Met	Asn	Thr	Pro	Leu	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Asp	Met
[2895]			195					200					205			
[2896]	Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Val	Tyr	Asn	Asn	Glu	Thr
[2897]		210					215					220				
[2898]	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Asp	Thr	Ile	Thr	Leu
[2899]	225					230					235					240
[2900]	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Lys	Arg	Ile
[2901]				245						250					255	
[2902]	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr
[2903]				260						265					270	
[2904]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala
[2905]			275					280					285			
[2906]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Asp
[2907]		290					295					300				
[2908]	Glu	Pro	Gln	Pro	Lys	Val	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu
[2909]	305					310					315					320
[2910]	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Ile	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Thr	Ser
[2911]				325						330					335	
[2912]	Ala	Ser	Asn	Ile	Asp	Val	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn
[2913]				340						345				350		
[2914]	Tyr	Leu	Ala	Ile	Ala	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Val
[2915]			355					360					365			
[2916]	Lys	Thr	Asn	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Phe
[2917]		370						375				380				
[2918]	Lys	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys	Met	Ser
[2919]	385					390					395					400
[2920]	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp						
[2921]					405					410						
[2922]	<210> 51															

[2923]	<211>	412
[2924]	<212>	PRT
[2925]	<213>	人工序列
[2926]	<220>	
[2927]	<223>	C7DS4重组嵌合ADI蛋白
[2928]	<400>	51
[2929]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu	
[2930]	1 5 10 15	
[2931]	Ile Gly Glu Leu Gln Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile	
[2932]	20 25 30	
[2933]	Glu Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile	
[2934]	35 40 45	
[2935]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Glu Phe Val Ala Glu	
[2936]	50 55 60	
[2937]	Leu Lys Lys Asn Asn Ile Asn Val Val Glu Leu Ser Asp Leu Val Ala	
[2938]	65 70 75 80	
[2939]	Glu Thr Tyr Thr Tyr His Ala Thr Gln Lys Glu Arg Glu Ala Phe Ile	
[2940]	85 90 95	
[2941]	Glu Lys Trp Leu Asp Glu Ala Glu Pro Ala Leu Thr Lys Asp Leu Arg	
[2942]	100 105 110	
[2943]	Ala Lys Val Lys Ser Tyr Val Leu Ser Lys Glu Gly Thr Pro Val Ala	
[2944]	115 120 125	
[2945]	Met Val Arg Thr Met Met Ala Gly Val Ser Lys Gln Glu Leu Asn Val	
[2946]	130 135 140	
[2947]	Glu Ser Glu Thr Glu Leu Val Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe	
[2948]	145 150 155 160	
[2949]	Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser Val Gly Asn Gly Val Thr Ile His Tyr	
[2950]	165 170 175	
[2951]	Met Arg Tyr Lys Val Arg Gln Arg Glu Thr Leu Phe Ser Arg Phe Ile	
[2952]	180 185 190	
[2953]	Phe Ala Asn His Pro Lys Leu Met Asn Thr Pro Leu Tyr Tyr Asn Pro	
[2954]	195 200 205	
[2955]	Asp Met Lys Leu Ser Ile Glu Gly Gly Asp Val Phe Val Tyr Asn Asn	
[2956]	210 215 220	
[2957]	Glu Thr Leu Val Val Gly Val Ser Glu Arg Thr Asp Leu Asp Thr Ile	
[2958]	225 230 235 240	
[2959]	Thr Leu Leu Ala Lys Asn Ile Lys Ala Asn Lys Glu Arg Glu Phe Lys	
[2960]	245 250 255	
[2961]	Arg Ile Val Ala Ile Asn Val Pro Lys Trp Thr Asn Leu Met His Leu	

[2962]	260	265	270
[2963]	Asp Thr Trp Leu Thr Met Leu Asp Lys Asp Lys Phe Leu Tyr Ser Pro		
[2964]	275	280	285
[2965]	Ile Ala Asn Asp Val Phe Lys Phe Trp Asp Tyr Asp Leu Val Asn Gly		
[2966]	290	295	300
[2967]	Gly Asp Glu Pro Gln Pro Lys Val Asn Gly Leu Pro Leu Glu Lys Leu		
[2968]	305	310	315
[2969]	Leu Glu Ser Ile Ile Asn Lys Lys Pro Ile Leu Ile Pro Ile Ala Gly		
[2970]	325	330	335
[2971]	Thr Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Glu Arg Glu Thr His Phe Asp Gly		
[2972]	340	345	350
[2973]	Thr Asn Tyr Leu Ala Ile Ala Pro Gly Val Val Ile Gly Tyr Ser Arg		
[2974]	355	360	365
[2975]	Asn Val Lys Thr Asn Glu Ala Leu Glu Ala Ala Gly Ile Lys Val Leu		
[2976]	370	375	380
[2977]	Pro Phe Lys Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly Asn Ala Arg Cys		
[2978]	385	390	395
[2979]	Met Ser Met Pro Leu Ser Arg Lys Asp Val Lys Trp		
[2980]	405	410	
[2981]	<210> 52		
[2982]	<211> 410		
[2983]	<212> PRT		
[2984]	<213> 人工序列		
[2985]	<220>		
[2986]	<223> C7DS5重组嵌合ADI蛋白		
[2987]	<400> 52		
[2988]	Met Ser Val Phe Asp Ser Lys Phe Asn Gly Ile His Val Tyr Ser Glu		
[2989]	1	5	10
[2990]	Ile Gly Glu Leu Gln Thr Val Leu Val His Glu Pro Gly Arg Glu Ile		
[2991]	20	25	30
[2992]	Glu Tyr Ile Thr Pro Ala Arg Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile		
[2993]	35	40	45
[2994]	Leu Glu Ser His Asp Ala Arg Lys Glu His Gln Glu Phe Val Ala Glu		
[2995]	50	55	60
[2996]	Leu Lys Lys Asn Asn Ile Asn Val Val Glu Leu Thr Asp Leu Val Thr		
[2997]	65	70	75
[2998]	Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser Gln Glu Ala Lys Asp Asn Leu Ile Glu		
[2999]	85	90	95
[3000]	Glu Phe Leu Glu Asp Ser Glu Pro Val Leu Thr Glu Glu Leu Lys Ser		

[3001]	100							105							110						
[3002]	Val	Val	Arg	Thr	Tyr	Leu	Lys	Ser	Ile	Lys	Ser	Thr	Arg	Glu	Leu	Ile					
[3003]	115							120							125						
[3004]	Gln	Met	Met	Met	Ala	Gly	Ile	Thr	Lys	Tyr	Asp	Leu	Gly	Ile	Glu	Ala					
[3005]	130							135							140						
[3006]	Asp	His	Glu	Leu	Ile	Val	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg					
[3007]	145							150							155						
[3008]	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Val	Gly	Asn	Gly	Val	Thr	Ile	His	Tyr	Met	Arg					
[3009]	165							170							175						
[3010]	Tyr	Lys	Val	Arg	Gln	Arg	Glu	Thr	Leu	Phe	Ser	Arg	Phe	Ile	Phe	Ala					
[3011]	180							185							190						
[3012]	Asn	His	Pro	Lys	Leu	Met	Asn	Thr	Pro	Leu	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Asp	Met					
[3013]	195							200							205						
[3014]	Lys	Leu	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Val	Tyr	Asn	Asn	Glu	Thr					
[3015]	210							215							220						
[3016]	Leu	Val	Val	Gly	Val	Ser	Glu	Arg	Thr	Asp	Leu	Asp	Thr	Ile	Thr	Leu					
[3017]	225							230							235						
[3018]	Leu	Ala	Lys	Asn	Ile	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Lys	Arg	Ile					
[3019]	245							250							255						
[3020]	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr					
[3021]	260							265							270						
[3022]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala					
[3023]	275							280							285						
[3024]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Asp					
[3025]	290							295							300						
[3026]	Glu	Pro	Gln	Pro	Lys	Val	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu					
[3027]	305							310							315						
[3028]	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Ile	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Thr	Ser					
[3029]	325							330							335						
[3030]	Ala	Ser	Asn	Ile	Asp	Val	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn					
[3031]	340							345							350						
[3032]	Tyr	Leu	Ala	Ile	Ala	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Val					
[3033]	355							360							365						
[3034]	Lys	Thr	Asn	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Phe					
[3035]	370							375							380						
[3036]	Lys	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys	Met	Ser					
[3037]	385							390							395						
[3038]	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp											
[3039]	405							410													

139

[3079]	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Trp	Thr	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr
[3080]				260					265					270		
[3081]	Trp	Leu	Thr	Met	Leu	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ile	Ala
[3082]				275					280					285		
[3083]	Asn	Asp	Val	Phe	Lys	Phe	Trp	Asp	Tyr	Asp	Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Asp
[3084]				290					295					300		
[3085]	Glu	Pro	Gln	Pro	Lys	Val	Asn	Gly	Leu	Pro	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu
[3086]	305						310					315				320
[3087]	Ser	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Pro	Ile	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Thr	Ser
[3088]					325						330				335	
[3089]	Ala	Ser	Asn	Ile	Asp	Val	Glu	Arg	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn
[3090]					340					345				350		
[3091]	Tyr	Leu	Ala	Ile	Ala	Pro	Gly	Val	Val	Ile	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Val
[3092]				355					360					365		
[3093]	Lys	Thr	Asn	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Phe
[3094]				370					375					380		
[3095]	Lys	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly	Asn	Ala	Arg	Cys	Met	Ser
[3096]	385						390					395				400
[3097]	Met	Pro	Leu	Ser	Arg	Lys	Asp	Val	Lys	Trp						
[3098]					405					410						
[3099]	<210> 54															
[3100]	<211> 399															
[3101]	<212> PRT															
[3102]	<213> 人工序列															
[3103]	<220>															
[3104]	<223> C8DS3重组嵌合ADI蛋白															
[3105]	<400> 54															
[3106]	Met	Ser	Lys	Ile	Arg	Val	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Asn	Leu	Lys	Lys	Val
[3107]	1				5					10				15		
[3108]	Leu	Val	His	Thr	Pro	Gly	Asp	Glu	Ile	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Arg
[3109]					20					25				30		
[3110]	Leu	Glu	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Val	Leu	Glu	Pro	Asn	Ala	Ala	Ile
[3111]				35					40					45		
[3112]	Glu	Glu	His	Lys	Arg	Phe	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Asp	Arg	Gly	Ile	Gln
[3113]				50					55					60		
[3114]	Ala	Ile	Gln	Leu	Val	Asp	Leu	Ile	Val	Glu	Thr	Tyr	Asp	Leu	Ala	Ser
[3115]	65						70					75				80
[3116]	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Glu	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	Val
[3117]					85					90					95	

[3118]	Pro	Val	Leu	Ser	Asp	Glu	His	Arg	Ala	Thr	Val	Lys	Lys	Phe	Leu	Gln
[3119]				100					105					110		
[3120]	Ser	Gln	Lys	Ser	Thr	Arg	Ser	Leu	Val	Glu	Tyr	Met	Ile	Ala	Gly	Ile
[3121]			115					120					125			
[3122]	Thr	Lys	His	Asp	Leu	Lys	Ile	Glu	Ser	Asp	Leu	Glu	Leu	Ile	Val	Asp
[3123]		130					135					140				
[3124]	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	Ala	Gly
[3125]	145					150					155				160	
[3126]	Asn	Gly	Ile	Ser	Leu	Asn	Asn	Met	Lys	Tyr	Val	Val	Arg	Lys	Arg	Glu
[3127]				165					170					175		
[3128]	Thr	Ile	Phe	Ala	Glu	Phe	Ile	Phe	Ala	Ile	His	Pro	Glu	Tyr	Lys	Glu
[3129]			180					185					190			
[3130]	Thr	Pro	His	Trp	Phe	Asp	Arg	Leu	Asp	His	Gly	Ser	Ile	Glu	Gly	Gly
[3131]		195					200					205				
[3132]	Asp	Val	Phe	Val	Tyr	Asn	Lys	Asp	Thr	Leu	Val	Ile	Gly	Val	Ser	Glu
[3133]		210				215					220					
[3134]	Arg	Thr	Asn	Lys	Glu	Ala	Ile	Ile	Thr	Ile	Ala	Lys	His	Ile	Gln	Asp
[3135]	225				230				235						240	
[3136]	Asn	Lys	Glu	Ala	Glu	Phe	Lys	Lys	Ile	Val	Ala	Ile	Asn	Val	Pro	Pro
[3137]			245					250				255				
[3138]	Met	Pro	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Val	Asp	Lys
[3139]			260					265				270				
[3140]	Asn	Lys	Phe	Ile	Tyr	Ser	Pro	Asn	Met	Leu	Ser	Val	Leu	Lys	Ile	Trp
[3141]		275					280					285				
[3142]	Glu	Ile	Asp	Leu	Ala	Lys	Pro	Ile	Glu	Met	Val	Glu	Ser	Asn	Lys	Ser
[3143]		290				295					300					
[3144]	Leu	Thr	Glu	Val	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Gly	Glu	Lys	Pro	Ile	Leu	Ile
[3145]	305				310					315					320	
[3146]	Pro	Ile	Ala	Gly	Glu	Gly	Ala	Ser	Gln	Leu	Asp	Ile	Asp	Ile	Glu	Thr
[3147]			325					330				335				
[3148]	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ala	Pro	Gly	Val	Val	Val
[3149]			340					345				350				
[3150]	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Glu	Lys	Thr	Glu	Lys	Ala	Leu	Lys	Ala	Ala	Gly
[3151]		355					360					365				
[3152]	Ile	Thr	Val	Leu	Ser	Phe	Glu	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Met	Gly
[3153]		370				375					380					
[3154]	Ser	Ala	Arg	Cys	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Val	Arg	Glu	Asp	Val	Lys	
[3155]	385				390						395					
[3156]	<210>	55														

[3157]	<211>	401
[3158]	<212>	PRT
[3159]	<213>	人工序列
[3160]	<220>	
[3161]	<223>	C8DS4重组嵌合ADI蛋白
[3162]	<400>	55
[3163]	Met Ser Lys Ile Arg Val Tyr Ser Glu Ile Gly Asn Leu Lys Lys Val	
[3164]	1 5 10 15	
[3165]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ser Pro Ser Arg	
[3166]	20 25 30	
[3167]	Leu Glu Glu Leu Leu Phe Ser Ala Val Leu Glu Pro Asn Ala Ala Ile	
[3168]	35 40 45	
[3169]	Glu Glu His Lys Arg Phe Val Lys Leu Leu Glu Asp Arg Gly Ile Gln	
[3170]	50 55 60	
[3171]	Ala Ile Gln Leu Ser Asp Leu Val Ala Glu Thr Tyr Thr Tyr His Ala	
[3172]	65 70 75 80	
[3173]	Thr Gln Lys Glu Arg Glu Ala Phe Ile Glu Lys Trp Leu Asp Glu Ala	
[3174]	85 90 95	
[3175]	Glu Pro Ala Leu Thr Lys Asp Leu Arg Ala Lys Val Lys Ser Tyr Val	
[3176]	100 105 110	
[3177]	Leu Ser Lys Glu Gly Thr Pro Val Ala Met Val Arg Thr Met Met Ala	
[3178]	115 120 125	
[3179]	Gly Val Ser Lys Lys Gln Glu Leu Asn Val Glu Ser Glu Thr Glu Leu Val	
[3180]	130 135 140	
[3181]	Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser	
[3182]	145 150 155 160	
[3183]	Ala Gly Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Val Arg Lys	
[3184]	165 170 175	
[3185]	Arg Glu Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ala Ile His Pro Glu Tyr	
[3186]	180 185 190	
[3187]	Lys Glu Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp His Gly Ser Ile Glu	
[3188]	195 200 205	
[3189]	Gly Gly Asp Val Phe Val Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val	
[3190]	210 215 220	
[3191]	Ser Glu Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Ile Thr Ile Ala Lys His Ile	
[3192]	225 230 235 240	
[3193]	Gln Asp Asn Lys Glu Ala Glu Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val	
[3194]	245 250 255	
[3195]	Pro Pro Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val	

[3196]	260	265	270
[3197]	Asp Lys Asn Lys Phe Ile Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys		
[3198]	275	280	285
[3199]	Ile Trp Glu Ile Asp Leu Ala Lys Pro Ile Glu Met Val Glu Ser Asn		
[3200]	290	295	300
[3201]	Lys Ser Leu Thr Glu Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Glu Lys Pro Ile		
[3202]	305	310	315
[3203]	Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly Ala Ser Gln Leu Asp Ile Asp Ile		
[3204]	325	330	335
[3205]	Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val		
[3206]	340	345	350
[3207]	Val Val Gly Tyr Ser Arg Asn Glu Lys Thr Glu Lys Ala Leu Lys Ala		
[3208]	355	360	365
[3209]	Ala Gly Ile Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly		
[3210]	370	375	380
[3211]	Met Gly Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val		
[3212]	385	390	395
[3213]	Lys		400
[3214]	<210> 56		
[3215]	<211> 401		
[3216]	<212> PRT		
[3217]	<213> 人工序列		
[3218]	<220>		
[3219]	<223> C8DS9重组嵌合ADI蛋白		
[3220]	<400> 56		
[3221]	Met Ser Lys Ile Arg Val Tyr Ser Glu Ile Gly Asn Leu Lys Lys Val		
[3222]	1	5	10
[3223]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ser Pro Ser Arg		15
[3224]	20	25	30
[3225]	Leu Glu Glu Leu Leu Phe Ser Ala Val Leu Glu Pro Asn Ala Ala Ile		
[3226]	35	40	45
[3227]	Glu Glu His Lys Arg Phe Val Lys Leu Leu Glu Asp Arg Gly Ile Gln		
[3228]	50	55	60
[3229]	Ala Ile Gln Leu Ser Asp Leu Val Ala Glu Thr Tyr Lys His Tyr Ala		
[3230]	65	70	75
[3231]	Ser Glu Ala Glu Lys Glu Ala Phe Ile Glu Lys Tyr Leu Asp Glu Ala		80
[3232]	85	90	95
[3233]	Thr Pro Val Leu Ser Lys Asp Met Arg Ala Lys Val Lys Asn Tyr Ile		
[3234]	100	105	110

[3235]	Leu Ser Met Gln Gly Glu Pro Val Lys Met Val Arg Thr Met Met Ala		
[3236]	115	120	125
[3237]	Gly Val Ser Lys Gln Glu Leu Asn Val Glu Ser Glu Val Glu Leu Ile		
[3238]	130	135	140
[3239]	Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser		
[3240]	145	150	155
[3241]	Ala Gly Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Val Arg Lys		
[3242]	165	170	175
[3243]	Arg Glu Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ala Ile His Pro Glu Tyr		
[3244]	180	185	190
[3245]	Lys Glu Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp His Gly Ser Ile Glu		
[3246]	195	200	205
[3247]	Gly Gly Asp Val Phe Val Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val		
[3248]	210	215	220
[3249]	Ser Glu Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Ile Thr Ile Ala Lys His Ile		
[3250]	225	230	235
[3251]	Gln Asp Asn Lys Glu Ala Glu Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val		
[3252]	245	250	255
[3253]	Pro Pro Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val		
[3254]	260	265	270
[3255]	Asp Lys Asn Lys Phe Ile Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys		
[3256]	275	280	285
[3257]	Ile Trp Glu Ile Asp Leu Ala Lys Pro Ile Glu Met Val Glu Ser Asn		
[3258]	290	295	300
[3259]	Lys Ser Leu Thr Glu Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Glu Lys Pro Ile		
[3260]	305	310	315
[3261]	Leu Ile Pro Ile Ala Gly Glu Gly Ala Ser Gln Leu Asp Ile Asp Ile		
[3262]	325	330	335
[3263]	Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val		
[3264]	340	345	350
[3265]	Val Val Gly Tyr Ser Arg Asn Glu Lys Thr Glu Lys Ala Leu Lys Ala		
[3266]	355	360	365
[3267]	Ala Gly Ile Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly		
[3268]	370	375	380
[3269]	Met Gly Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val		
[3270]	385	390	395
[3271]	Lys		
[3272]	<210> 57		
[3273]	<211> 399		

[3274]	<212>	PRT
[3275]	<213>	人工序列
[3276]	<220>	
[3277]	<223>	C9DS3重组嵌合ADI蛋白
[3278]	<400>	57
[3279]	Met Ser Lys Ile Asn Val Tyr Ser Glu Ile Gly Val Leu Lys Glu Val	
[3280]	1	5 10 15
[3281]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ala Pro Ser Arg	
[3282]		20 25 30
[3283]	Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile Leu Glu Pro Ser Ala Ala Ile	
[3284]		35 40 45
[3285]	Gln Glu His Lys Ser Phe Leu Lys Ile Leu Gln Asp Arg Gly Ile Lys	
[3286]		50 55 60
[3287]	Thr Ile Gln Leu Val Asp Leu Ile Val Glu Thr Tyr Asp Leu Ala Ser	
[3288]		65 70 75 80
[3289]	Lys Glu Ala Lys Glu Lys Leu Leu Glu Glu Phe Leu Asp Asp Ser Val	
[3290]		85 90 95
[3291]	Pro Val Leu Ser Asp Glu His Arg Ala Thr Val Lys Lys Phe Leu Gln	
[3292]		100 105 110
[3293]	Ser Gln Lys Ser Thr Arg Ser Leu Val Glu Tyr Met Ile Ala Gly Ile	
[3294]		115 120 125
[3295]	Thr Lys His Asp Leu Lys Ile Glu Ser Asp Leu Glu Leu Ile Val Asp	
[3296]		130 135 140
[3297]	Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser Ala Gly	
[3298]		145 150 155 160
[3299]	Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Val Arg Lys Arg Glu	
[3300]		165 170 175
[3301]	Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ser Ile His Pro Glu Tyr Lys Lys	
[3302]		180 185 190
[3303]	Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp Asn Gly Ser Ile Glu Gly Gly	
[3304]		195 200 205
[3305]	Asp Val Phe Ile Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val Ser Glu	
[3306]		210 215 220
[3307]	Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Ile Thr Ile Ala Lys His Ile Gln Asp	
[3308]		225 230 235 240
[3309]	Asn Lys Glu Ala Gln Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val Pro Pro	
[3310]		245 250 255
[3311]	Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val Asp Lys	
[3312]		260 265 270

[3313]	Asn Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys Val Trp
[3314]	275 280 285
[3315]	Glu Ile Asp Leu Ser Lys Pro Ile Glu Met Val Glu Thr Asn Lys Pro
[3316]	290 295 300
[3317]	Leu Ala Glu Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Glu Lys Pro Ile Leu Ile
[3318]	305 310 315 320
[3319]	Pro Ile Ala Gly Lys Asp Ala Thr Gln Leu Asp Ile Asp Ile Glu Thr
[3320]	325 330 335
[3321]	His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val Val Val
[3322]	340 345 350
[3323]	Gly Tyr Ser Arg Asn Val Lys Thr Glu Ala Ala Leu Arg Ala Ala Gly
[3324]	355 360 365
[3325]	Val Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly Met Gly
[3326]	370 375 380
[3327]	Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val Lys
[3328]	385 390 395
[3329]	<210> 58
[3330]	<211> 401
[3331]	<212> PRT
[3332]	<213> 人工序列
[3333]	<220>
[3334]	<223> C9DS4重组嵌合ADI蛋白
[3335]	<400> 58
[3336]	Met Ser Lys Ile Asn Val Tyr Ser Glu Ile Gly Val Leu Lys Glu Val
[3337]	1 5 10 15
[3338]	Leu Val His Thr Pro Gly Asp Glu Ile Arg Arg Ile Ala Pro Ser Arg
[3339]	20 25 30
[3340]	Leu Asp Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ile Leu Glu Pro Ser Ala Ala Ile
[3341]	35 40 45
[3342]	Gln Glu His Lys Ser Phe Leu Lys Ile Leu Gln Asp Arg Gly Ile Lys
[3343]	50 55 60
[3344]	Thr Ile Gln Leu Ser Asp Leu Val Ala Glu Thr Tyr Thr Tyr His Ala
[3345]	65 70 75 80
[3346]	Thr Gln Lys Glu Arg Glu Ala Phe Ile Glu Lys Trp Leu Asp Glu Ala
[3347]	85 90 95
[3348]	Glu Pro Ala Leu Thr Lys Asp Leu Arg Ala Lys Val Lys Ser Tyr Val
[3349]	100 105 110
[3350]	Leu Ser Lys Glu Gly Thr Pro Val Ala Met Val Arg Thr Met Met Ala
[3351]	115 120 125

[3352]	Gly Val Ser Lys Gln Glu Leu Asn Val Glu Ser Glu Thr Glu Leu Val		
[3353]	130	135	140
[3354]	Val Asp Pro Met Pro Asn Leu Tyr Phe Thr Arg Asp Pro Phe Ala Ser		
[3355]	145	150	155
[3356]	Ala Gly Asn Gly Ile Ser Leu Asn Asn Met Lys Tyr Val Val Arg Lys		
[3357]	165	170	175
[3358]	Arg Glu Thr Ile Phe Ala Glu Phe Ile Phe Ser Ile His Pro Glu Tyr		
[3359]	180	185	190
[3360]	Lys Lys Thr Pro His Trp Phe Asp Arg Leu Asp Asn Gly Ser Ile Glu		
[3361]	195	200	205
[3362]	Gly Gly Asp Val Phe Ile Tyr Asn Lys Asp Thr Leu Val Ile Gly Val		
[3363]	210	215	220
[3364]	Ser Glu Arg Thr Asn Lys Glu Ala Ile Ile Thr Ile Ala Lys His Ile		
[3365]	225	230	235
[3366]	Gln Asp Asn Lys Glu Ala Gln Phe Lys Lys Ile Val Ala Ile Asn Val		
[3367]	245	250	255
[3368]	Pro Pro Met Pro Asn Leu Met His Leu Asp Thr Trp Leu Thr Met Val		
[3369]	260	265	270
[3370]	Asp Lys Asn Lys Phe Leu Tyr Ser Pro Asn Met Leu Ser Val Leu Lys		
[3371]	275	280	285
[3372]	Val Trp Glu Ile Asp Leu Ser Lys Pro Ile Glu Met Val Glu Thr Asn		
[3373]	290	295	300
[3374]	Lys Pro Leu Ala Glu Val Leu Glu Ser Ile Ile Gly Glu Lys Pro Ile		
[3375]	305	310	315
[3376]	Leu Ile Pro Ile Ala Gly Lys Asp Ala Thr Gln Leu Asp Ile Asp Ile		
[3377]	325	330	335
[3378]	Glu Thr His Phe Asp Gly Thr Asn Tyr Leu Thr Ile Ala Pro Gly Val		
[3379]	340	345	350
[3380]	Val Val Gly Tyr Ser Arg Asn Val Lys Thr Glu Ala Ala Leu Arg Ala		
[3381]	355	360	365
[3382]	Ala Gly Val Thr Val Leu Ser Phe Glu Gly Asn Gln Leu Ser Leu Gly		
[3383]	370	375	380
[3384]	Met Gly Ser Ala Arg Cys Met Ser Met Pro Leu Val Arg Glu Asp Val		
[3385]	385	390	395
[3386]	Lys		
[3387]	<210> 59		
[3388]	<211> 401		
[3389]	<212> PRT		
[3390]	<213> 人工序列		

[3391]	<220>																
[3392]	<223> C9DS8重组嵌合ADI蛋白																
[3393]	<400> 59																
[3394]	Met	Ser	Lys	Ile	Asn	Val	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Val	Leu	Lys	Glu	Val	
[3395]	1			5			10			15							
[3396]	Leu	Val	His	Thr	Pro	Gly	Asp	Glu	Ile	Arg	Arg	Ile	Ala	Pro	Ser	Arg	
[3397]	20				25				30								
[3398]	Leu	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Ile	Leu	Glu	Pro	Ser	Ala	Ala	Ile	
[3399]	35				40				45								
[3400]	Gln	Glu	His	Lys	Ser	Phe	Leu	Lys	Ile	Leu	Gln	Asp	Arg	Gly	Ile	Lys	
[3401]	50			55			60										
[3402]	Thr	Ile	Gln	Leu	Ser	Asp	Leu	Val	Ala	Glu	Thr	Tyr	Val	Lys	Tyr	Ala	
[3403]	65			70			75			80							
[3404]	Thr	Ala	Glu	Gln	Lys	Ala	Ala	Phe	Ile	Glu	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu	Ala	
[3405]	85				90				95								
[3406]	Thr	Pro	Ala	Leu	Ser	Ala	Glu	Asn	Arg	Glu	Arg	Ala	Lys	Lys	Tyr	Ile	
[3407]	100				105				110								
[3408]	Leu	Ser	Leu	Glu	Met	Gln	Pro	Val	Lys	Met	Ile	Arg	Thr	Met	Met	Ala	
[3409]	115				120				125								
[3410]	Gly	Leu	Ser	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asn	Val	Glu	Ser	Asn	Ile	Glu	Leu	Ile	
[3411]	130			135			140										
[3412]	Ile	Asp	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Arg	Asp	Pro	Phe	Ala	Ser	
[3413]	145			150			155			160							
[3414]	Ala	Gly	Asn	Gly	Ile	Ser	Leu	Asn	Asn	Met	Lys	Tyr	Val	Val	Arg	Lys	
[3415]	165				170				175								
[3416]	Arg	Glu	Thr	Ile	Phe	Ala	Glu	Phe	Ile	Phe	Ser	Ile	His	Pro	Glu	Tyr	
[3417]	180				185				190								
[3418]	Lys	Lys	Thr	Pro	His	Trp	Phe	Asp	Arg	Leu	Asp	Asn	Gly	Ser	Ile	Glu	
[3419]	195				200				205								
[3420]	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Ile	Tyr	Asn	Lys	Asp	Thr	Leu	Val	Ile	Gly	Val	
[3421]	210			215			220										
[3422]	Ser	Glu	Arg	Thr	Asn	Lys	Glu	Ala	Ile	Ile	Thr	Ile	Ala	Lys	His	Ile	
[3423]	225			230			235			240							
[3424]	Gln	Asp	Asn	Lys	Glu	Ala	Gln	Phe	Lys	Lys	Ile	Val	Ala	Ile	Asn	Val	
[3425]	245				250				255								
[3426]	Pro	Pro	Met	Pro	Asn	Leu	Met	His	Leu	Asp	Thr	Trp	Leu	Thr	Met	Val	
[3427]	260				265				270								
[3428]	Asp	Lys	Asn	Lys	Phe	Leu	Tyr	Ser	Pro	Asn	Met	Leu	Ser	Val	Leu	Lys	
[3429]	275			280			285										

[3430]	Val	Trp	Glu	Ile	Asp	Leu	Ser	Lys	Pro	Ile	Glu	Met	Val	Glu	Thr	Asn
[3431]		290					295					300				
[3432]	Lys	Pro	Leu	Ala	Glu	Val	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Gly	Glu	Lys	Pro	Ile
[3433]	305						310					315				320
[3434]	Leu	Ile	Pro	Ile	Ala	Gly	Lys	Asp	Ala	Thr	Gln	Leu	Asp	Ile	Asp	Ile
[3435]						325					330				335	
[3436]	Glu	Thr	His	Phe	Asp	Gly	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	Ile	Ala	Pro	Gly	Val
[3437]						340					345				350	
[3438]	Val	Val	Gly	Tyr	Ser	Arg	Asn	Val	Lys	Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg	Ala
[3439]						355									360	365
[3440]	Ala	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ser	Phe	Glu	Gly	Asn	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly
[3441]						370									375	380
[3442]	Met	Gly	Ser	Ala	Arg	Cys	Met	Ser	Met	Pro	Leu	Val	Arg	Glu	Asp	Val
[3443]	385						390						395			400
[3444]	Lys															