

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710087738.6

[51] Int. Cl.

*G12N 15/50 (2006.01)*  
*C07K 14/165 (2006.01)*  
*C07K 16/00 (2006.01)*  
*C12Q 1/70 (2006.01)*  
*C12Q 1/68 (2006.01)*  
*A61K 39/215 (2006.01)*

[43] 公开日 2008 年 5 月 28 日

[11] 公开号 CN 101186920A

[51] Int. Cl. (续)

*G01N 33/569 (2006.01)*

*A61P 31/14 (2006.01)*

*A61P 11/00 (2006.01)*

[22] 申请日 2004.3.24

[21] 申请号 200710087738.6

分案原申请号 200480007680.4

[30] 优先权

[32] 2003. 3. 24 [33] US [31] 60/457031

[32] 2003. 3. 26 [33] US [31] 60/457730

[32] 2003. 4. 2 [33] US [31] 60/459931

[32] 2003. 4. 3 [33] US [31] 60/460357

[32] 2003. 4. 8 [33] US [31] 60/461265

[32] 2003. 4. 14 [33] US [31] 60/462805

[32] 2003. 4. 23 [33] US [31] 60/464886

[32] 2003. 4. 25 [33] US [31] 60/465738

[32] 2003. 5. 14 [33] US [31] 60/470935

[71] 申请人 香港大学

地址 中国香港薄扶林道

[72] 发明人 陈国雄 管轶 J·M·黎国思

J·S·M·裴伟士 潘烈文

袁国勇 F·C·梁

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 黄可峻

权利要求书 2 页 说明书 86 页 附图 106 页

[54] 发明名称

对引起严重急性呼吸道综合症(SARS)的人病毒的高通量诊断性试验

[57] 摘要

本发明涉及高通量对在人类中导致严重急性呼吸道综合症(SARS)的病毒(“hSARS 病毒”)的诊断性试验。具体的说,本发明涉及高通量逆转录-PCR 诊断检测 SARS 相关的冠状病毒(SARS-CoV)。本发明试验方法为快速可靠的试验方法,可用于诊断和监测 SARS 传播,基于 hSARS 病毒 N(核壳)-基因的核苷酸序列。本发明方法消除了假阴性结构,并为试验提供了更高的灵敏度。本发明还公开了 hSARS 病毒的 S(刺突)-基因。本发明还涉及推断的 hSARS 病毒 N-基因和 S-基因产物的氨基酸序列和 N-基因和 S-基因产物在诊断方法中的用途。本发明还包括包含抗 N-基因或 S-基因产物抗体的诊断性试验方法和试剂盒。

1. 一种分离的核酸分子, 所述核酸分子基本由 SEQ ID NO: 2473 核苷酸序列或其互补序列组成。
2. 一种分离的核酸分子, 所述核酸分子在严格条件下与具有权利要求 1 的核苷酸序列或其互补序列的核酸分子杂交。
3. 权利要求 1 或 2 的核酸分子, 其中所述分子为 RNA。
4. 权利要求 1 或 2 的核酸分子, 其中所述分子为 DNA。
5. 一种分离的核酸分子, 所述核酸分子在严格条件下与权利要求 1 的核酸分子或其互补序列杂交, 其中所述核酸分子编码具有生物活性的氨基酸序列, 所述生物活性是由 SEQ ID NO: 2473 核苷酸序列所编码的多肽表现出的生物活性。
6. 一种分离的多肽, 所述多肽由权利要求 1 的核酸分子编码。
7. 一种抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段免疫特异性结合 hSARS 病毒的 S-基因蛋白。
8. 权利要求 7 的抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段中和 hSARS 病毒。
9. 一种抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段免疫特异性结合权利要求 6 的多肽。
10. 选择性结合 hSARS 病毒 S-基因的化合物在制备用于在生物样品中检测 hSARS 病毒的试剂盒中的用途。
11. 权利要求 10 的用途, 其中结合所述 S-基因的化合物为包含核苷酸序列或其互补序列的核酸分子, 所述核苷酸序列具有 SEQ ID NO: 2473 核苷酸序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、2000 或 3000 个连续核苷酸。
12. 权利要求 10 的用途, 其中结合所述 S-基因的化合物为包含

SEQ ID NO: 2477 和/或 2478 核苷酸序列的核酸分子。

13. 选择性结合权利要求 7 的多肽的化合物在制备用于在样品中检测 hSARS 病毒的试剂盒中的用途。

14. 权利要求 13 的方法，其中结合多肽的化合物为抗体。

15. 来源于 hSARS S-基因核苷酸序列的引物在制备用于通过逆转录和实时 PCR 试验鉴定 hSARS 病毒感染对象的试剂盒中的用途。

16. 权利要求 15 的用途，其中所述引物对分别具有 SEQ ID NO: 2477 和 2478 核苷酸序列。

17. 一种试剂盒，所述试剂盒在一个或多个容器中包含一种或多种分离的核酸分子，所述核酸分子包含 SEQ ID NO: 2477 和/或 SEQ ID NO: 2478 核苷酸序列。

18. 一种试剂盒，所述试剂盒在一个或多个容器中包含一种或多种权利要求 7 的抗体。

19. 一种试剂盒，所述试剂盒在一个或多个容器中包含一种或多种权利要求 9 的抗体。

## 对引起严重急性呼吸道综合症(SARS)的人病毒的高通量诊断性试验

本申请为分案申请，原申请的申请号为 200480007680.4 (PCT/CN2004/000246)，申请日为 2004 年 3 月 24 日，发明名称为“对引起严重急性呼吸道综合症(SARS)的人病毒的高通量诊断性试验”。

本申请要求以下申请的优先权：2003 年 3 月 24 日提交的美国临时申请 60/457,031、2003 年 3 月 26 日提交的美国临时申请 60/457,730、2003 年 4 月 2 日提交的美国临时申请 60/459,931、2003 年 4 月 3 日提交的美国临时申请 60/460,357、2003 年 4 月 8 日提交的美国临时申请 60/461,265、2003 年 4 月 14 日提交的美国临时申请 60/462,805、2003 年 4 月 23 日提交的美国临时申请 60/464,886、2003 年 4 月 25 日提交的美国临时申请 60/465,738 和 2003 年 5 月 14 日提交的美国临时申请 60/470,935，它们各自通过引用整体结合到本文中。

本申请包含一份长序列列表，该序列列表通过一式三份的 CD-R 代替印刷的纸质文本一并提交，其通过引用整体结合到本文中。所述 CD-R 于 2004 年 3 月 22 日刻录，分别标记为“CRF”、“Copy 1”和“Copy 2”，每个只含有一个相同的 1.6 MB 文件(V9661077.APP)。

### 1. 介绍

本发明涉及对导致人类严重急性呼吸道综合症(SARS)的病毒(“hSARS 病毒”)的高通量诊断性试验。具体的说，本发明涉及高通量逆转录-PCR 诊断性测定 SARS 相关冠状病毒(SARS-CoV)。本发明试验方法是快速可靠的检测方法，可用于诊断和监测 SARS 的传播。本发明方法消除了假阴性结果，并且为试验提供了高灵敏度。本发明进一步涉及用于诊断 SARS 的核苷酸序列及其部分。本发明还涉及用于评价 SARS 遗传多态性的核苷酸序列及其部分。本发明的核苷酸序列包括 hSARS 病毒的(核壳) N-基因和 S-基因序列。本发明涉及用于检测 hSARS 病毒 N-基因或 S-基因的包含核酸分子的诊断试剂盒。本发明还涉及推断的 hSARS 病毒 N-基因和 S-基因产物的氨基酸



序列。本发明还涉及 N-基因和 S-基因产物在诊断方法中的用途。本发明还包括包含产生的抗 N-基因或 S-基因产物抗体的诊断性试验方法和试剂盒。

## 2. 发明背景

最近, 中国大陆的广东省爆发了非典型肺炎。在 2002 年 11 月到 2003 年 3 月之间, 报道了 792 例病例, 其中 31 例死亡(WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) *Weekly Epidemiol Rec.* 2003; 78: 86)。患 SARS 的患者表现出各种临床症状, 包括发热(38 摄氏度或以上超过 24 小时)、不适、寒战、头痛和体痛。胸部 X-射线表现出可与肺炎相容的改变。其它症状包括咳嗽、呼吸短促或呼吸困难。到 2003 年 5 月 3 号, 在香港已累计共发生 1621 件病例, 179 人死亡, 分别占全球报道病例(6234)和死亡(435)的 26%和 41%。由于该疾病具有高度传染性, 并在日常活动中传播, 非常需要开发一种快速和可靠的诊断检测方法以监测和控制该疾病。为应对此次危机, 香港医院管理局加强了对严重非典型肺炎患者的监视。在此次调查过程中, 确认了多个卫生保健工作者群体患有此病。另外, 与此病感染者密切接触的人中出现多个肺炎病例群体。尽管采用了针对已知通常与非典型肺炎有关的细菌病原体的典型抗生素治疗方法, 此病的严重程度和发展仍非同寻常。本发明的发明人(简称本发明人)是参与调查这些患者的小组之一。在这些患者中, 对常见病毒和细菌的所有鉴定试验结果均为阴性。此外, 检测 hSARS 病毒中其它基因如 1b-基因的诊断检测方法不能用于准确诊断 SARS。该疾病按严重急性呼吸道综合症(Severe Acute Respiratory Syndrome)的首字母命名(“SARS”)。该病毒突变和变化得很快, 因此诊断 SARS 非常困难, 直到由本发明人如本文所公开从 SARS 患者中分离出该病毒的特有区域, hSARS 病毒的 N-基因和 S-基因。即本发明公开了使用该病毒基因组中的特殊区域快速、准确、可靠和特异性鉴定 hSARS 病毒的

诊断性试验方法。本发明可用于临床和科学研究用途。此外，本发明提供了高通量试验方法，可用作诊断和监测 SARS 传播的灵敏方法。

### 3. 发明概述

本发明基于本发明人对 hSARS 病毒特有区域的鉴定，具体的说，是 hSARS 病毒基因组的 3'区域，尤其是可用于诊断性试验以检测 hSARS 的 hSARS 病毒(核壳) N-基因。具体的说，N-基因用于诊断 SARS 是因为与 hSARS 病毒中的其它基因相比，N-基因在病毒感染时具有最多的拷贝数，尤其是当细胞裂解时。因此，hSARS 病毒 N-基因的核苷酸序列尤其可用于对 hSARS 病毒的快速和可靠的诊断性试验。此外，本发明方法消除了假阴性结果，并提高了试验的灵敏度。

所述病毒是从在最近爆发于中国的严重非典型肺炎中患上 SARS 的患者中分离出来的。该分离病毒是正极性有包膜单链 RNA 病毒，属巢病毒(*Nidovirales*)目冠状病毒科(*Coronaviridae*)。hSARS 病毒是非常巨大的 RNA 病毒，由约 29,742 个核苷酸组成。hSARS 病毒的完整基因组序列保藏在 Genbank, NCBI, 其检索号为 AY278491 (SEQ ID NO: 15), 其通过引用结合到本文中。分离的 hSARS 病毒于 2003 年 4 月 2 日保藏在中国典型培养物保藏中心(CCTCC), 被给予检索号 CCTCC-V200303, 如下面第 7 节中所述, 其通过引用结合到本文中。同样, hSARS 病毒 CCTCC-V200303 的完整基因组序列及其特征公开于与本文同时在 2004 年 3 月 24 日提交的代理档案号为 V9661.0069 的美国专利申请中, 其通过引用整体结合到本文中。该病毒突变和变化得很快, 因而使得诊断 SARS 非常困难。本发明人设计了检测 N-基因核苷酸序列或蛋白存在的诊断性试验方法, 以快速、准确和特异性鉴定 hSARS 病毒。此外, 本发明人设计了诊断性检测 S-基因核苷酸序列或蛋白存在的试验方法, 以测定 hSARS 病毒的遗传多态

性。因此，本发明涉及检测 hSARS 病毒 N-基因和 S-基因核苷酸序列的方法。

本发明提供快速可靠的检测 hSARS 病毒的试验方法。在优选实施方案中，hSARS 病毒的检测包括在聚合酶链反应、逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、DNA 分析、RNA 分析或其它核酸杂交中使用本发明核酸分子以检测 hSARS 核酸。在一个实施方案中，本发明提供在生物材料如细胞、鼻咽抽吸物、痰、血、唾液、尿、粪等中检测本发明 hSARS 病毒存在、活性或表达的方法。在优选实施方案中，生物材料为鼻咽抽吸物或粪。样品中 hSARS 病毒活性或表达相对对照样品的升高或降低可通过使生物材料接触可直接或间接检测 hSARS 病毒存在、活性或表达的检测试剂而测定。在一个具体实施方案中，检测试剂为本发明的核酸分子。

本发明还涉及鉴定 hSARS 病毒感染对象的方法，所述方法包括从该对象的生物样品获得总 RNA；逆转录总 RNA 以获得 cDNA；和用一套来源于 hSARS 核苷酸序列的引物使 cDNA 进行 PCR 测定。在优选实施方案中，引物来源于(核壳) N-基因。在最优选实施方案中，引物包含 SEQ ID NO: 2475 和/或 2476 或 SEQ ID NO: 2480 和/或 2481 核苷酸序列。在另一个优选实施方案中，引物来源于(刺突) S-基因。在更优选的实施方案中，引物包含 SEQ ID NO: 2477 和/或 2478 核苷酸序列。

本发明还涉及分离的病毒的序列信息在诊断和治疗方法中的用途。在一个具体实施方案中，本发明提供了适合作为引物的核酸分子，所述核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 核苷酸序列或其互补序列或至少其核苷酸序列的部分组成的。在最优选实施方案中，引物包含 SEQ ID NO: 2475 和/或 2476 或 SEQ ID NO: 2480 和/或 2481 核苷酸序列以检测 N-基因。在另一个最优选实施方案中，引物包含 SEQ ID NO: 2477 和/或 2478 核苷酸序列以检测 S-基因。在另一个具体实施方案中，本发明提供适合与 hSARS 核

酸杂交的核酸分子,包括但不限于 PCR 引物、逆转录酶引物、DNA 分析的探针或其它核酸杂交分析以检测 hSARS 核酸,例如包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471、2473、2475、2476、2477、2478、2480 或 2481 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成。在优选实施方案中,扩增包含(SEQ ID NO: 15 的 18057-18222 位核苷酸或其部分) 1b 基因、(SEQ ID NO: 15 的 21920-22107 位核苷酸或其部分) M-基因和(SEQ ID NO: 15 的 28658-28883 位核苷酸或其部分) N-基因的片段的引物,可用于合成检测 hSARS 核酸的探针。在一个具体实施方案中,本发明提供包含核酸分子的诊断试剂盒,其适合用于检测 hSARS 的 N-基因。在一个具体实施方案中,N-基因包含 SEQ ID NO: 2471 核苷酸序列。在一个具体实施方案中,核酸分子包含 SEQ ID NO: 2475 和/或 2476 或 SEQ ID NO: 2480 和/或 2481 核苷酸序列。在优选实施方案中,诊断试剂盒还包含用于扩增 1b 基因的对照。在一个具体实施方案中,用于扩增 1b 基因的引物为 SEQ ID NO: 3 和/或 4。在另一个具体实施方案中,诊断试剂盒还包含使用猪 $\beta$ -肌动蛋白基因的内部对照。在一个具体实施方案中,用于扩增 $\beta$ -肌动蛋白基因的引物为 SEQ ID NO: 2482 和/或 2483。

在一个具体实施方案中,本发明提供包含核酸分子的诊断试剂盒,该核酸分子适合用于检测 hSARS 的 S-基因。在一个具体实施方案中,S-基因包含 SEQ ID NO: 2473 核苷酸序列。在一个具体实施方案中,核酸分子包含 SEQ ID NO: 2477 和/或 2478 核苷酸序列。本发明还包括整体或部分由所述核苷酸序列编码的嵌合或重组病毒。

在另一个具体实施方案中,本发明提供包含 SEQ ID NO: 1、11、13、2471 和/或 2473 核苷酸序列的核酸分子。在一个具体实施方案中,本发明提供分离的核酸分子,该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 1 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成,优选 SEQ ID NO: 1 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、

100、150、200、300、350、400、450、500、550、600 或更多连续核苷酸。在另一个具体实施方案中，本发明提供分离的核酸分子，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 11 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成，优选 SEQ ID NO: 11 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200 或更多连续核苷酸。在又一个具体实施方案中，本发明提供分离的核酸分子，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 13 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成，优选 SEQ ID NO: 13 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700 或更多连续核苷酸。在另一个实施方案中，本发明提供分离的核酸分子，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成，优选 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、21000、22000、23000、24000、25000、26000、27000、28000、29000 或更多连续核苷酸。在另一个具体实施方案中，本发明提供分离的核酸分子，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 2471 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成，优选 SEQ ID NO: 2471 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200 或更多连续核苷酸。在另一个具体实施方案中，本发明提供分离的核酸分子，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 2473 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成，优选 SEQ ID NO: 2473 核

核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、2000、3000 或更多连续核苷酸。此外，在另一个具体实施方案中，本发明提供分离的核酸分子，该核酸分子在本文定义的严格条件下与具有 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 序列或其互补序列的核酸分子杂交。在一个实施方案中，本发明提供与本发明核酸的编码链反义的分离核酸分子。在另一个具体实施方案中，本发明提供由核酸分子编码的分离的多肽或蛋白，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 1 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600 或更多连续核苷酸的核苷酸序列组成。在又一个具体实施方案中，本发明提供由核酸分子编码的分离的多肽或蛋白，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 11 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200 或更多连续核苷酸的核苷酸序列组成。在又一个具体实施方案中，本发明提供由核酸分子编码的分离的多肽或蛋白，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 13 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700 或更多连续核苷酸的核苷酸序列组成。在又一个具体实施方案中，本发明提供由核酸分子编码的分离的多肽或蛋白，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、21000、22000、23000、

24000、25000、26000、27000、28000、29000 或更多连续核苷酸的核苷酸序列组成。在又一个具体实施方案中，本发明提供由核酸分子编码的分离的多肽或蛋白，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 2471 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200 或更多连续核苷酸的核苷酸序列组成。在又一个具体实施方案中，本发明提供由核酸分子编码的分离的多肽或蛋白，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 2473 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、2000、3000 或更多连续核苷酸的核苷酸序列组成。本发明还提供从 hSARS 病毒分离的蛋白或多肽，包括从病毒感染的细胞分离但不存在于相应未感染细胞的病毒蛋白。本发明还提供图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107)和 12 (SEQ ID NO: 1109-1589, 1591-1964 和 1966-2470)所示的蛋白或多肽。本发明还提供具有 SEQ ID NO: 2472 或 2474 氨基酸序列的蛋白或多肽。本发明的多肽或蛋白优选具有 SEQ ID NO: 1、11、13、2471 或 2473 序列编码的蛋白的生物活性(包括抗原性和/或免疫原性)。在其它实施方案中，本发明多肽或蛋白具有核苷酸序列编码的蛋白的生物活性(包括抗原性和/或免疫原性)，该核苷酸序列为 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、16000、17000、18000、19000、20000、21000、22000、23000、24000、25000、26000、27000、28000、29000 或更多连续核苷酸。在其它实施方案中，本发明多肽或蛋白具有图 11 (SEQ ID NO:

17-239, 241-736 和 738-1107)和 12 (SEQ ID NO: 1109-1589, 1591-1964 和 1966-2470)的蛋白的生物活性(包括抗原性和/或免疫原性)。本发明还提供蛋白或多肽, 所述蛋白或多肽具有 SEQ ID NO: 2472 或 2474 氨基酸序列的蛋白的生物活性。

在一个方面, 本发明提供在宿主细胞中增殖 hSARS 病毒的方法, 该方法包括用分离的 hSARS 病毒感染宿主细胞、培养宿主细胞使病毒复制以及收获所得病毒体。本发明也提供被 hSARS 病毒感染的宿主细胞。

在一个方面, 本发明涉及分离的 hSARS 病毒在诊断和治疗方法中的用途。在一个具体实施方案中, 本发明提供使用分离的 hSARS 病毒或其任何蛋白或多肽在生物样品中检测 hSARS 病毒免疫特异性抗体的方法。在另一个具体实施方案中, 本发明提供筛选免疫特异性结合和中和 hSARS 的抗体的方法。这种抗体用于 hSARS 感染对象的被动免疫或免疫疗法。

本发明还提供抗体, 所述抗体特异性结合 SEQ ID NO: 1、11、13、2471 或 2473 核苷酸序列或其片段编码的本发明多肽、或包含在严格条件下与 SEQ ID NO: 1、11、13、2471 或 2473 核苷酸序列杂交的核苷酸序列的核酸编码的本发明多肽、和/或具有一种或多种本发明多肽生物活性的任何 hSARS 表位。本发明还提供特异性结合 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其片段编码的本发明多肽的抗体。这些多肽包括图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107)和 12 (SEQ ID NO: 1109-1589、1591-1964 和 1966-2470)中所示的多肽。在另一个实施方案中, 该多肽包含 SEQ ID NO: 2472 或 2474 氨基酸序列。本发明还提供抗体, 所述抗体特异性结合由包含在严格条件下与 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列杂交的核苷酸序列的核酸编码的本发明多肽, 和/或具有一种或多种本发明多肽生物活性的任何 hSARS 表位。这种抗体包括但不限于多克隆抗体、单克隆抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单链抗体、Fab 片段、F(ab)<sub>2</sub>



片段、二硫键连接的 Fvs、胞内抗体以及含有特异性结合本发明多肽的 VL 或 VH 域或甚至互补决定区(CDR)的片段。

在另一个实施方案中,本发明提供包含 hSARS 病毒(包括所述病毒的重组和嵌合形式)或所述病毒的蛋白亚单位的疫苗制品。在一个具体实施方案中,本发明疫苗制品包含活的但减毒的有或没有佐剂的 hSARS 病毒。在另一个具体实施方案中,本发明疫苗制品包含灭活的或死的 hSARS 病毒。可通过病毒在宿主细胞中的一系列传代或通过制备重组或嵌合形式的病毒而制备这种减毒或灭活病毒。因此,本发明还提供制备重组或嵌合形式 hSARS 的方法。在另一个具体实施方案中,本发明疫苗制品包含 hSARS 病毒(例如检索号为 CCTCC-V200303 的病毒)的核酸或片段,或其序列为 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 或其片段的核酸分子。在另一个实施方案中,本发明提供包含一种或多种从 hSARS 病毒分离的或从 hSARS 病毒核酸产生的多肽的疫苗制品,所述病毒例如保藏检索号为 CCTCC-V200303 的病毒。在一个具体实施方案中,疫苗制品包含 SEQ ID NO: 1、11、13、2471 或 2473 核苷酸序列或其片段编码的本发明多肽。在一个具体实施方案中,疫苗制品包含图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107)和 12 (SEQ ID NO: 1109-1589、1591-1964 和 1966-2470)中所述的本发明多肽或 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其片段编码的本发明多肽。在一个具体实施方案中,疫苗制品包含含有 SEQ ID NO: 2472 或 2474 氨基酸序列的多肽。此外,本发明提供通过单独给予或与佐剂或其它药物可接受赋形剂联合使用的本发明疫苗制品或抗体来治疗、改善、控制或预防 SARS 的方法。

在另一个方面,本发明提供包含本发明抗病毒剂和药物可接受载体的药物组合物。在一个具体实施方案中,本发明抗病毒剂为免疫特异性结合 hSARS 病毒或任何 hSARS 表位的抗体。在优选实施方案中,这种抗体中和 hSARS 病毒。在一个具体实施方案中,本发明抗病毒剂结合 hSARS 病毒 N-基因或 S-基因的片段、变体、同源物。

在一个具体实施方案中，本发明抗病毒剂结合包含 SEQ ID NO: 2472 或 2474 氨基酸序列的多肽的片段、变体、同源物。在另一个具体实施方案中，抗病毒剂为本发明多肽或蛋白或本发明核酸分子。本发明也提供包含本发明药物组合物的药盒。

### 3.1 定义

本文所用术语“免疫特异性结合本发明多肽的抗体或抗体片段”指免疫特异性结合 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 核苷酸序列编码的多肽或图 11 或 12 中所示多肽或其片段，并且不非特异性地结合其它多肽的抗体或其片段。免疫特异性结合本发明多肽的抗体或其片段可与其它抗原发生交叉反应。优选免疫特异性结合本发明多肽的抗体或其片段不与其它抗原发生交叉反应。免疫特异性结合本发明多肽的抗体或其片段可通过例如免疫测定或本领域技术人员熟知的其它技术进行鉴定。

“分离的”或“纯化的”肽或蛋白质基本不含来自所述蛋白质的细胞源或组织源的细胞材料或其它污染蛋白质，或当它们通过化学法合成时，基本不含化学前体或其它化学物质。措词“基本不含细胞材料”包括多肽/蛋白质制品，其中多肽/蛋白质从其分离或重组生产的细胞的细胞组分中分离出来。因此，基本不含细胞材料的多肽/蛋白质包括含少于约 30%、20%、10%、5%、2.5%或 1% (干重)污染蛋白质的多肽/蛋白质制品。当多肽/蛋白质为重组生产时，还优选基本不含培养基，即培养基占蛋白质制品的体积少于约 20%、10%或 5%。当多肽/蛋白质通过化学合成生产时，优选基本不含化学前体或其它化学物质，即与参与蛋白质合成的化学前体或其它化学物质分离。因此，这种多肽/蛋白质制品含少于约 30%、20%、10%、5% (干重)不是目的多肽/蛋白质片段的化学前体或化合物。在本发明优选的实施方案中，多肽/蛋白质是分离的或纯化的。

“分离的”核酸分子是与其天然来源中存在的其它核酸分子分

离的核酸分子。此外，“分离的”核酸分子如 cDNA 分子，当通过重组技术生产时可基本不含其它细胞材料或培养基，当通过化学法合成时可基本不含化学前体或其它化学物质。在本发明优选的实施方案中，编码本发明多肽/蛋白质的核酸分子是分离的或纯化的。术语“分离的”核酸分子不包括未与含有其它核酸分子的其它文库克隆分离的文库成员核酸。

本文所用术语“部分”或“片段”指含有相关核酸分子的长度为至少约 25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,050、1,100、1,150、1,200、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000、10,000、11,000、12,000、13,000、14,000、15,000、16,000、17,000、18,000、19,000、20,000、21,000、22,000、23,000、24,000、25,000、26,000、27,000、28,000、29,000 或更多个连续核酸，且具有至少一种相关核酸分子的功能特征(或其编码的蛋白质具有相关核酸分子所编码的蛋白质的一种功能特征)的核酸分子片段；或指含有相关蛋白质或多肽的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、400、500、600、700、800、900、1,000、1,500、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、4,100、4,200、4,300、4,350、4,360、4,370、4,380 个氨基酸残基长度，且具有至少一种相关蛋白质或多肽的功能特征的蛋白质或多肽片段。

术语“hSAR 病毒基因组的 3'区”指 SEQ ID NO: 15 的约 18000-29742 位核苷酸。

术语“具有本发明蛋白质的生物活性”或“具有本发明多肽的生物活性”指具有共同生物活性的多肽或蛋白质的特性，其与 SEQ ID NO: 1、11、13、15、16、240、737、1108、1590、1965、2471 或 2473 核苷酸序列编码的多肽相比，具有类似或相同结构域和/或具有足够的氨基酸一致性。本发明多肽的这种共同生物活性包括抗原性和免

疫原性。

术语“在严格条件下”指相互之间具有至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90% 或至少 95% 一致性的核苷酸序列保持互相杂交的杂交和洗涤条件。这种杂交条件例如但不限于在 *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6.; *Basic Methods in Molecular Biology*, Elsevier Science Publishing Co., Inc., N.Y. (1986), 第 75-78 页和第 84-87 页; 及 *Molecular Cloning*, Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y. (1982), 第 387-389 页中描述, 对本领域技术人员来说是熟知的。优选的严格杂交条件的非限制性实例是, 在约 68°C 下 6X 氯化钠/柠檬酸钠 (SSC)、0.5% SDS 中杂交, 然后在室温下 2X SSC、0.5% SDS 中洗涤一次或多次。另一个优选的严格杂交条件的非限制性实例是, 在约 45°C 下 6X SSC 中杂交, 然后在约 50-65°C 下 0.2X SSC、0.1% SDS 中洗涤一次或多次。

本文所用术语“变体”指天然产生的 hSARS 基因突变株或重组制备的 hSARS 突变体, 与 CCTCC-V200303 的 hSARS 相比, 它们各自在其基因组中含有一个或多个突变。术语“变体”也可指特定肽的天然产生的突变体或特定肽或蛋白质的重组制备的突变体, 其中一个或多个氨基酸残基通过氨基酸置换、插入或缺失被修饰。

#### 4. 附图简述

图 1 显示从 SARS 病毒获得的部分 DNA 序列 (SEQ ID NO: 1) 及其推断的氨基酸序列 (SEQ ID NO: 2), 所述 SARS 病毒与已知冠状病毒的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶蛋白具有 57% 的同源性。

图 2 显示具有类似冠状病毒的形态学特征的新型 hSARS 病毒的电子显微照片。

图 3 显示与感染新型冠状病毒科 (*Coronaviridae*) 人呼吸道病毒的 FrHK-4 细胞特异性结合的 IgG 抗体的免疫荧光染色。

图 4 显示生长于细胞培养物中、在 pH 7.0 用 3% 磷钨酸钾负染色的 hSARS 病毒的超离心沉积物的电子显微照片。

图 5A 显示 SARS 患者的肺活组织切片检查的薄层切片电子显微照片；图 5B 显示 hSARS 感染细胞的薄层切片电子显微照片。

图 6 显示 hSARS 病毒(GenBank 检索号 AY268070)的部分蛋白序列(215 氨基酸; SEQ ID NO: 2)的系统发生学分析结果。系统树是通过邻接法构建的。水平线距离表示两个相比较的序列不同的位点的数目。自引导值是从 500 个重复中推断得出的。

图 7A 显示在能定量检测样品中 hSARS 病毒的实时定量 PCR 试验中荧光强度对 PCR 循环的扩增图。指出了反应中输入质粒 DNA 的拷贝数。X 轴表示定量 PCR 试验的循环数, Y 轴表示超过背景的荧光强度(FI)。图 7B 显示临床样品的 PCR 产物的解链曲线分析结果。指出了得自阳性(+ve)样品、阴性(-ve)样品和水对照(水)的信号。X 轴表示温度(°C), Y 轴表示超过背景的荧光强度(FI)。

图 8 显示另一种从 SARS 病毒获得的部分 DNA 序列(SEQ ID NO: 11)及其推断的氨基酸序列(SEQ ID NO: 12)。

图 9 显示又一种从 SARS 病毒获得的部分 DNA 序列(SEQ ID NO: 13)及其推断的氨基酸序列(SEQ ID NO: 14)。

图 10 显示 SARS 病毒的整个基因组 DNA 序列(SEQ ID NO: 15)。

图 11 显示以三种读框(参见 SEQ ID NO: 16、240 和 737)从 SEQ ID NO: 15 获得的推断氨基酸序列。星号(\*)表示标志肽的末端的终止密码子。第一读框氨基酸序列: SEQ ID NO: 17-239; 第二读框氨基酸序列: SEQ ID NO: 241-736; 第三读框氨基酸序列: SEQ ID NO: 738-1107。

图 12 显示以三种读框(参见 SEQ ID NO: 1108、1590 和 1965)从 SEQ ID NO: 15 的互补序列获得的推断氨基酸序列。星号(\*)表示标志肽的末端的终止密码子。第一读框氨基酸序列: SEQ ID NO: 1109-1589; 第二读框氨基酸序列: SEQ ID NO: 1591-1964; 第三读

框氨基酸序列: SEQ ID NO: 1966-2470。

图 13 显示 N-基因引物序列(其在 SEQ ID NO: 2471 的 29247-29410 位扩增核苷酸); 150# (SEQ ID NO: 2475); 200# (SEQ ID NO: 2476); 以及 S-基因引物序列(其在 SEQ ID NO: 2473 的 24751-25049 位扩增核苷酸); 131# (SEQ ID NO: 2477); 132# (SEQ ID NO: 2478)。

图 14A 显示 N-基因的核苷酸序列(SEQ ID NO: 2471)。图 14B 显示 N-基因的氨基酸序列(SEQ ID NO: 2472)。

图 15A 显示 S-基因的核苷酸序列(SEQ ID NO: 2473)。图 15B 显示 S-基因的氨基酸序列(SEQ ID NO: 2474)。

图 16 显示 SARS-CoV HK-39 的基因组组构和转录策略。基因组和 mRNA 转录物被加帽(黑圈), 在 5'近端携带前导序列(垂线), 并被聚腺苷化(A<sup>15</sup>)。箭头指基因间序列 5'-CTAAACGAAC-3' (SEQ ID NO: 2479)的位置。在正义基因组 RNA 释放到宿主细胞细胞质中后, 合成 ORF 1a 和 1b 编码的病毒 RNA-依赖性 RNA 聚合酶。它进行全长互补(反义) RNA 的转录, 从该 RNA 合成新的基因组 RNA、次基因组 mRNA 转录物的重叠群(overlapping set)和前导 RNA。应注意到所有转录物之前都有共同的 5'前导序列和共同的 3'末端。ORF1a 和 1b-RNA-依赖性 RNA 聚合酶; S-主要的包膜突起糖蛋白; M-跨膜糖蛋白; N-核壳; X1、X2、X3-推定的蛋白。

图 17 显示 pSARSCoV-ORF1b-N 的构建图。从 SARS-CoV 的 ORF1b (1b)和 N 基因扩增的 PCR 产物共同连接到克隆载体 pCR2.1-TOPO (Invitrogen)中。核苷酸(nt)数相当于在 HK-39 株 SARS-CoV (AY278491)的序列中的位置。阴影区域表示用于诊断测定的引物(即 SEQ ID NO: 2480 和 2481)扩增的扩增子。

图 18 显示用 SV 总 RNA 分离系统从 SARS 患者提取的总 RNA 电泳后的琼脂糖凝胶照片。提取的 RNA 然后经逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)试验以检测患者中的冠状病毒。

图 19 显示逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)中潜在抑制剂的影响。

为除去潜在抑制剂,从 SV96 结合板洗脱的总 RNA 用 95%乙醇和 3 M 乙酸钠沉淀,重悬在 12  $\mu$ l 无核酸酶的水中。用 actin-F (SEQ ID NO: 2482)和 actin-R (SEQ ID NO: 2483)引物进行 RT-PCR。显示的数字为作为内部对照加入样品中的猪肾上皮细胞(PK-15)的数量。用未处理 RNA 样品没有扩增出 DNA 片段。

图 20 显示用于扩增各种基因的引物。SRS251 (SEQ ID NO: 2480)和 SRS252 (SEQ ID NO: 2481)从 N-基因区扩增出 225 碱基对的片段,该区与其它冠状病毒没有表现出同源性。coro3 (SEQ ID NO: 3)和 coro4 (SEQ BD NO: 4)扩增作为对照的 RNA-依赖性 RNA 聚合酶(1b 基因)。Actin-F (SEQ ID NO: 2482)和 actin-R (SEQ ID NO: 2483)从作为 PCR 试验内部对照的 $\beta$ -肌动蛋白基因扩增出 745 碱基对的片段。

图 21A 显示荧光强度对 PCR 循环数作的扩增图。黑线表示 N-基因特异性 PCR 的动态范围,其连续稀释的质粒构建体为  $10^1$ - $10^6$  拷贝。非 SARS 患者,包括感染腺病毒(n = 5)、呼吸道合胞病毒(n = 5)、人间质肺病毒(human metapneumovirus) (n = 5)、流感 A 病毒(n = 5)或流感 B 病毒(n = 5)的患者的 NPA 样品用灰线表示。带三角的线表示 SARS-CoV 阳性 NPA 样品; NTC 表示无模板对照; X-轴表示进行的定量 PCR 的循环数,而 Y-轴表示超过背景信号的荧光强度(FAM-400) ( $\Delta$ Rn)。插入图表示 PCR 产物的解链曲线分析。显示了来自阳性(+ve)样品、阴性(-ve)样品和无模板对照的信号。X-轴表示温度( $^{\circ}$ C),而 Y-轴表示荧光强度( $\Delta$ Rn)。图 21B 显示 N-基因和 1b-基因的特异性 PCR 的动态范围的比较。N-基因和 1b-基因 PCR 的动态范围均用相同质粒构建体获得,其中相应扩增子以 1:1 的比例亚克隆。拷贝数为  $10^1$ - $10^5$  拷贝的连续稀释的质粒用作两个 PCR 中的模板。带三角的线表示 N-基因特异性 PCR,而灰线表示 1b-基因特异性 PCR。插入图表示使用不同模板拷贝数时两个 PCR 实验的三个重复中的 Ct 值 $\pm$ 标准偏差。NTC 表示无模板对照; X-轴表示进行的定量 PCR 的循环数,而 Y-轴表示荧光强度。

图 22A 和 22B 分别显示对 SARS CoV 的 1b (使用具有 SEQ ID NO: 3 和 4 的引物)和 N-基因(使用具有 SEQ ID NO: 2480 和 2481 的引物)特异性的实时定量 PCR 的扩增曲线和解链曲线。图 22A: 荧光强度对 PCR 循环数作扩增图。来自有临床症状的患者的 NPA、气管分散物(tracheal dispersion)和肺活组织检查的 1  $\mu$ l cDNA 用作各 PCR 的模板。PCR 进行 50 个循环以达到反应的饱和期。X-轴表示进行的定量 PCR 的循环数, 而 Y-轴表示超过背景信号的荧光强度(FAM-490)。水平灰线表示通过最大曲率法计算的阈值, 自动计算基线循环 Ct。插入图表示使用来源于各种组织的 cDNA 的两个 PCR 的半数最大荧光值(1/2 最大)和 Ct, 这些组织在三个不同时间点分离自关键患者(New Engl. J. Med. 348: 1967-76 (Drosten 等, 2003)中所提到的患者 A)。NPA=鼻咽抽吸物; TW=气管洗涤物; LW=肺洗涤物。图 22B: PCR 产物的解链曲线。在 10 分钟的反应进一步延伸步骤后进行解链曲线的分析。温度分 76 次从 56°C 升高到 94°C, 每次 0.5°C 增量, 每个设定点的温度保持 7 秒以收集数据和分析。1b-和 N-基因特异性 PCR 产物的解链温度分别为 80.5°C 和 85.5°C。X-轴为以摄氏度表示的温度, 而 Y-轴表示超过背景信号的荧光强度(FAM-490)。1 $\mu$ l 水在反应中用作无模板对照。

图 23 显示 48 个临床样品的诊断结果, 其中分别使用具有 SEQ ID NO: 2480 和 2481 的引物, 以 $\beta$ -肌动蛋白 PCR 作为内部对照。各道上方的条带表示用 actin-F 和 actin-R 扩增的 745 bp DNA 片段, 而下方的条带为 SARS 冠状病毒(225 bp) N-基因特异性引物的扩增子。表示了试验中的-ve 对照(水)和+ve 对照(来自 SARS 冠状病毒感染的 Vero 细胞的 cDNA)。混合两个反应的 5  $\mu$ l PCR 产物, 加到 2%琼脂糖凝胶的样品孔中。M = 1 kb+分子量标记(Invitrogen)。

图 24 显示 SARS-CoV 总 RNA 的 RNA 印迹分析。从 SARS-CoV 感染的 Vero E6 细胞提取 SARS-CoV 的总 RNA。RNA 在含有 6.29% 甲醛的 1% 变性凝胶中分离。然后 RNA 转移到正电性尼龙膜上, 分



别与对 1b、S、M 和 N 基因特异性的地高辛配基标记片段杂交。1 道-1b; 2 道-S; 3 道-M; 4 道-N。垂直条表示分子量参照。箭头表示与 N 探针杂交的转录物。信号通过化学发光分析。

图 25 显示用于 RNA 印迹分析的 DNA 探针。表示了 1b 基因(核苷酸 18057-18222; SEQ ID NO: 2484)、S 基因(核苷酸 21920-22107; SEQ ID NO: 2485)、M 基因(核苷酸 25867-26996; SEQ ID NO: 2486)和 N 基因(核苷酸 28658-28883; SEQ ID NO: 2487)的探针。

## 5. 发明详述

本发明人开发了用于 SARS 相关冠状病毒(SARS-CoV)的快速、高通量逆转录-PCR 诊断测试方法。包括核壳基因(N-基因)的 hSARS 病毒基因组 3'区表现为敏感分子标记,可在 1b 基因以外用于增加测试的敏感性。使用 PK-15 细胞作为内部对照可用以确保在提取过程和 cDNA 合成时 RNA 的完整性,因此消除了假阴性结果。

在冠状病毒属的典型成员小鼠肝炎病毒(MHV)中,基因组 RNA 和 mRNA 转录物被加帽,具有共同的 3'端和共同的 5'端前导序列。根据该独特的转录策略,病毒在宿主内增殖时不同病毒基因的拷贝数不同(图 19)。病毒复制时编码核壳的 N 基因具有最丰富的拷贝数,因为所有转录物可携带来自 N 基因的核苷酸序列,虽然它们不是都在翻译出该基因产物的框内。本发明人已发现了基于病毒基因组 3'区(包括 N-基因)的诊断性试验,提供了比病毒基因组其余部分更敏感的试验。因此,在优选实施方案中,可用于诊断性试验的核酸分子包含 SEQ ID NO: 15 的 18000-29742 位核苷酸的核苷酸序列或其部分。该部分可包含具有来自 SEQ ID NO: 15 的 18000-29742 位核苷酸的核酸序列的 15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200 个核苷酸。在其它优选实施方案中,用于诊断性试验的核酸分子包含 SEQ ID NO: 15 的

28658-28883 或 29247-29410 位核苷酸的核酸序列。

从具有主要临床症状和明显密切接触感染患者史的 SARS 疑似患者获得鼻咽抽吸物(NPA)和粪样品。从患者样品提取总 RNA, 同时以 PK-15 细胞作为内部对照。通过逆转录 PCR 试验分析样品。进行 RNA 印迹分析以显示病毒不同的次基因组转录物。使用实时定量 PCR 以比较用于该诊断性试验的两种部位的敏感性。在一个具体实施方案中, 在 RNA 提取过程后用乙醇沉淀除去 PCR 抑制剂。

在优选实施方案中, 本发明提供在生物样品中检测 N-基因核酸存在与否的方法。该方法包括从各种来源获得生物样品, 使样品与可检测 hSARS 病毒 N-基因核酸(例如 mRNA、基因组 RNA)的化合物或试剂接触, 从而检测样品中 N-基因的存在。在优选实施方案中, N-基因可用包含 SEQ ID NO: 2471 核苷酸序列或其互补序列或其部分的标记核酸探针检测。该部分长度可为 10、20、30、40、50、100、200、400、500、600、800、1000、1200 个核苷酸。在优选实施方案中, 包含 SEQ ID NO: 2475 和/或 2476 或 SEQ ID NO: 2480 和/或 2481 核苷酸序列的引物可用于扩增 N-基因的部分以进行检测。

优选用于检测本发明 hSARS mRNA 或基因组 RNA 的试剂为能与编码本发明多肽的 mRNA 或基因组 RNA 杂交的标记核酸探针。该核酸探针例如可为包含或由核苷酸序列组成的核酸分子, 所述核苷酸序列为 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 或其互补序列或其部分, 例如长度为至少 15、20、25、30、50、100、250、500、750、1000 或更多连续核苷酸, 并足以在严格条件下与 hSARS mRNA 或基因组 RNA 特异性杂交的寡核苷酸。

在另一个优选具体实施方案中, 使用基于 N-基因部分核苷酸序列或 SEQ ID NO: 15 的基因组核苷酸序列或基于 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 核苷酸序列构建的引物, 通过逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测样品中 N-基因的存在。在一个非限制性具体实施方案中, RT-PCR 方法中优选使用的引物为: 5'-TACACACCTCAG-

CGTTG-3' (SEQ ID NO: 3)和/或 5'-CACGAACGTGACGAAT-3' (SEQ ID NO: 4), 在 2.5 mM MgCl<sub>2</sub> 存在下, 热循环例如为但不限于 94°C 8 分钟, 然后 94°C 1 分钟、50°C 1 分钟、72°C 1 分钟的循环 40 次(也参见以下 6.7 和 6.8 节)。在优选实施方案中, 引物包含 SEQ ID NO: 2475 和 2476 核酸序列。在另一个优选实施方案中, 引物包含 SEQ ID NO: 2480 和 2481 核酸序列。在优选实施方案中, 热循环为 94°C 10 分钟, 然后 94°C 30 秒、56°C 30 秒、72°C 30 秒的循环 40 次, 72°C 10 分钟。在另一个优选实施方案中, 热循环为 94°C 3 分钟, 然后 94°C 30 秒、56°C 30 秒、72°C 30 秒的循环 40 次, 72°C 10 分钟。在更多优选具体实施方案中, 本发明提供实时定量 PCR 试验以检测生物样品中 hSARS 病毒的存在, 通过使来自样品的提取总 RNA 逆转录, 将获得的 cDNA 用特异性引物(例如具有 SEQ ID NO: 3 和 4 核苷酸序列的引物)和荧光染料(例如 SYBR<sup>®</sup> Green I, 其在非特异性结合双链 DNA 时发荧光)进行 PCR 反应。由于经过一定数量的热循环产生了 PCR 产物, 在延长步骤的结束时捕获这些反应的荧光信号, 因此可基于扩增图定量测定样品中病毒量(参见下述 6.7)。

在优选实施方案中, 本发明提供在生物样品中检测 S-基因核酸存在与否的方法。该方法包括从各种来源获得生物样品, 使样品与可检测 hSARS 病毒 S-基因核酸(例如 mRNA、基因组 RNA)的化合物或试剂接触, 从而检测样品中 S-基因的存在。优选用于检测本发明 hSARS mRNA 或基因组 RNA 的试剂为能与编码本发明多肽的 mRNA 或基因组 RNA 杂交的标记核酸探针。该核酸探针例如可为包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成的核酸分子, 例如长度为至少 15、20、25、30、50、100、250、500、750、1000 或更多连续核苷酸, 并足以在严格条件下与 hSARS mRNA 或基因组 RNA 特异性杂交的寡核苷酸。

在另一个优选具体实施方案中, 使用基于 S-基因部分核苷酸序列(SEQ ID NO: 2473)构建的引物, 通过逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)

检测样品中 S-基因的存在。

体外用于检测 mRNA 的技术包括 Northern 杂交、原位杂交、RT-PCR 和 RNA 酶保护。体外用于检测基因组 RNA 的技术包括 Northern 杂交、RT-PCT 和 RNA 酶保护。

编码 N-基因的多核苷酸可在其被检测前扩增。术语“扩增”指从单个多核苷酸分子制备该核酸多个拷贝的过程。多核苷酸的扩增可在体外通过本领域技术人员已知的生物化学方法进行。扩增试剂可为任何可完成引物延长产物合成功能的化合物或体系，包括酶。用于该目的合适酶包括例如大肠杆菌 DNA 聚合酶 I、Taq 聚合酶、大肠杆菌 DNA 聚合酶 I 的 Klenow 片段、T4 DNA 聚合酶、其它可获得的 DNA 聚合酶、聚合酶突变蛋白、逆转录酶、连接酶和包括热稳定酶(即在升高到足以导致变性的温度后进行引物延长的酶)的其它酶。合适的酶促进核苷酸以合适的方式结合，以形成与各突变体核苷酸链互补的引物延长产物。通常，该合成从各引物的 3'-端开始，沿模板链向 5'-方向进行，直到合成结束，产生不同长度的分子。但是，某些扩增试剂使用与上述相同的过程，在 5'-端开始合成，向另一方向进行。在任何情况下，本发明的方法不限于本文所述扩增的具体实施方案。

本发明可使用的一种体外扩增方法是美国专利 4,683,202 和 4,683,195 中所述的聚合酶链反应(PCR)。术语“聚合酶链反应”指使用热稳定 DNA 聚合酶和两种寡核苷酸引物扩增 DNA 碱基序列的方法，所述引物一种在待扩增序列的一端与(+)链互补，另一种在另一端与(-)链互补。因为新合成的 DNA 链可随后作为相同引物序列的额外模板，引物退火、链延长和解离的连续循环使所需序列产生快速和高特异性扩增。聚合酶链反应用于在样品中检测编码细胞因子的多核苷酸的存在。许多聚合酶链方法是本领域技术人员已知的，可用于本发明的方法。例如，DNA 可在热循环仪中经历 30-35 个下述扩增循环：95°C 30 秒、52-60°C 1 分钟和 72°C 1 分钟，最终延长

步骤为 72°C 5 分钟。又例如，DNA 可在热循环仪中经历 35 个聚合酶链反应循环，变性温度为 95°C 30 秒，然后可变退火温度 54-58°C 1 分钟，延长步骤为 70°C 1 分钟，最终延长步骤在 70°C。

用于扩增本发明 N-基因或 S-基因的引物可使用任何合适的方法制备，例如传统的磷酸三酯和磷酸二酯方法或其自动化实施方案，只要引物能与目标多核苷酸杂交。一种在修饰的固体载体上合成寡核苷酸的方法如美国专利 4,458,066 中所述。引物的准确长度取决于许多因素，包括温度、缓冲液和核苷酸组成。引物必须在扩增诱导试剂存在下启动延长产物的合成。

本发明方法使用的引物与待扩增核苷酸序列的各链互补。术语“互补”指引物必须在允许试剂进行聚合的条件下与它们各自的链杂交。换句话说，与侧面序列互补的引物与侧面序列杂交，允许扩增核苷酸序列。优选延续的引物 3'端具有与侧面链互补的完全碱基配对互补性。可使用已知方法结合本公开来开发用于本发明 N-基因或 S-基因编码多核苷酸的引物和探针。

本领域普通技术人员了解各种可用于增加目标核酸拷贝数的扩增方法。本发明方法中检测的多核苷酸可在溶液中或结合到固体载体后进一步被评价、检测、克隆、测序等，这可通过任何通常用于检测具体核苷酸序列的方法，如另一聚合酶链反应、寡聚物限制性酶切(Saiki 等, *Bio/Technology* 3: 1008-1012 (1985))、等位基因特异性寡核苷酸(ASO)探针分析(Conner 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 278 (1983)、寡核苷酸连接试验(OLAs) (Landegren 等, *Science* 241: 1077 (1988))、RNA 酶保护试验等。已有 DNA 分析的分子技术的综述(Landegren 等, *Science* 242: 229-237 (1988))。DNA 扩增后，反应产物通过 DNA 杂交分析检测，而不使用放射性探针。在这种方法中，例如，含少量从组织或患者获得的多核苷酸的 DNA 样品被扩增，通过 DNA 印迹技术分析。高度放大的信号促进了非放射性探针或标记的使用。本发明一个实施方案中，一种三磷酸核苷被放射性标记，

从而允许通过放射自显影法直接显示扩增产物。在另一个实施方案中，扩增引物被荧光标记，电泳通过电泳体系。通过激光检测后计算机辅助图形显示而不是放射性信号，显示扩增产物。

本发明方法可包括实时定量 PCR 试验，例如 Taqman<sup>®</sup> 试验 (Holland 等, Proc Natl Acad Sci USA, 88 (16): 7276 (1991); 也参见 2004 年 3 月 24 日提交的美国专利申请，代理人档案号 V9661.0078，其通过引用整体结合到本文中)。本发明试验可在设计用于进行这种试验的仪器上进行，例如可获自 Applied Biosystems (Foster City, CA) 的仪器。用于这种试验的引物和探针可根据本领域技术人员已知的方法设计。

用于扩增 N-基因或 S-基因部分的引物的长度为至少 10、15、20、25、30 个核苷酸。具体的说，最优选扩增 N-基因或 S-基因的引物。优选 GC 比应高于 30%、35%、40%、45%、50%、55% 或 60%，以防止引物上的发夹结构。此外，扩增子应有足够的长度以通过标准分子生物学方法检测。优选扩增子长度为至少 40、60、100、200、300、400、500、600、800、1000 碱基对。

在一个具体实施方案中，本发明方法进一步涉及从对照对象获得对照样品，将对照样品与能检测 N-基因或 S-基因的化合物或试剂接触，从而检测样品中编码 N-基因或 S-基因的 mRNA 或基因组 RNA 的存在，并将对照样品中 N-基因或 S-基因或编码多肽的 mRNA 或基因组 RNA 是否存在与待测样品中 N-基因或 S-基因或编码多肽的 mRNA 或基因组 RNA 存在相比较。

本发明还包括在待测样品中检测 N-基因核酸存在的试剂盒。该试剂盒，例如，可包含能在待测样品中检测多肽编码核酸分子的标记化合物或试剂，以及某些实施方案中检测样品中 mRNA 量的方法 (结合编码多肽的 DNA 或 mRNA 的寡核苷酸探针)。

对于基于寡核苷酸的试剂盒，该试剂盒可例如包含：(1)寡核苷酸，例如可检测的标记寡核苷酸，其与编码本发明多肽的核苷酸序

列或 N-基因内的序列杂交；(2)用于扩增含 N-基因序列的核酸分子的引物对。该试剂盒还可包含，例如，缓冲试剂、防腐剂或蛋白稳定试剂。该试剂盒还可包含检测可检测物必需的成分(例如酶或底物)。该试剂盒还可包含对照样品或一系列对照样品，其可被检测并与待测样品比较。该试剂盒的各种成分通常被装入单独的容器，所有各种容器和使用说明一起封在单个包装物内。

本发明涉及 hSARS 病毒分离的 N-基因和 S-基因。在一个具体实施方案中，所述病毒包含 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 和/或 2473 核苷酸序列。在一个具体实施方案中，本发明提供 hSARS 病毒的分离核酸分子，该核酸分子包括或由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 和/或 2473 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成。在另一个具体实施方案中，本发明提供在本文定义的严格条件下与具有 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 和/或 2473 序列的核酸分子、或冠状病毒科已知成员的特定基因、或其互补序列杂交的分离核酸分子。在另一个具体实施方案中，本发明提供核酸分子编码的分离多肽或蛋白质，所述核酸分子包含 SEQ ID NO: 1 核苷酸序列或其互补序列的至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600 或更多个连续核苷酸的核苷酸序列。在另一个具体实施方案中，本发明提供核酸分子编码的分离多肽或蛋白质，所述核酸分子包含 SEQ ID NO: 11 核苷酸序列或其互补序列的至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、700、750、800、850、900、950、1,000、1,050、1,100、1,150、1,200 或更多个连续核苷酸的核苷酸序列。在又一个具体的实施方案中，本发明提供核酸分子编码的分离多肽或蛋白质，所述核酸分子包含 SEQ ID NO: 13 核苷酸序列或其互补序列的至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700 或更多个连续核苷酸的核苷酸序列。在又一个具体实施方案中，本

发明提供核酸分子编码的分离多肽或蛋白质，所述核酸分子包含 SEQ ID NO: 2471 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200 或更多连续核苷酸的核苷酸序列。在又一个具体实施方案中，本发明提供核酸分子编码的分离多肽或蛋白质，所述核酸分子包含 SEQ ID NO: 2473 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、2000、3000 或更多个连续核苷酸的核苷酸序列。在又一个具体的实施方案中，本发明提供由核酸分子编码的分离多肽或蛋白质，所述核酸分子包含 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其互补序列的至少 5、10、15、20、25、30、35、40、45、100、150、200、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1,000、1,050、1,100、1,150、1,200、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000、10,000、11,000、12,000、13,000、14,000、15,000、16,000、17,000、18,000、19,000、20,000、21,000、22,000、23,000、24,000、25,000、26,000、27,000、28,000、29,000 或更多连续核苷酸的核苷酸序列。这些多肽包括图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107)及图 12 (SEQ ID NO: 1109-1589、1591-1964 和 1966-2470)所示的多肽或具有 SEQ ID NO: 2472 或 2474 氨基酸序列的多肽。本发明多肽或蛋白质优选具有以下蛋白质的一种或多种生物活性：由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 序列编码的蛋白质；或图 11 及图 12 中所示的多肽；或含有由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 序列编码的氨基酸序列的天然病毒蛋白质。

本发明还涉及在宿主细胞中增殖 hSARS 病毒的方法。

本发明进一步涉及分离病毒的序列信息在诊断方法和治疗方法



中的应用。在一个具体实施方案中，本发明提供 hSARS 病毒 CCTCC-V200303 的整个核苷酸序列 SEQ ID NO: 15 或其片段或互补序列。此外，本发明涉及能在严格条件下与 hSARS 病毒 CCTCC-V200303 的基因组 SEQ ID NO: 15 的任何部分杂交的核酸分子。在一个具体实施方案中，本发明提供适合用作引物的核酸分子，该核酸分子包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成。在一个具体实施方案中，所述引物包含 SEQ ID NO: 2475、2476、2477、2478、2480 或 2481 核苷酸序列。在另一个具体实施方案中，本发明提供适合用作杂交探针的核酸分子，用于检测包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 核苷酸序列或其互补序列或其部分组成的、编码本发明多肽的核酸。本发明还涉及包含引物的试剂盒，所述引物具有 SEQ ID NO: 2475 和 2476 以及 SEQ ID NO: 2480 和 2481 核苷酸序列，以探测 N-基因。在另一个实施方案中，本发明涉及包含引物的试剂盒，所述引物具有 SEQ ID NO: 2477 和/或 2478 核苷酸序列，以探测 S-基因。在一个优选实施方案中，所述试剂盒还包含试剂，用于检测作为阴性对照的 hSARS 病毒中不存在的基因。本发明进一步包括嵌合病毒或重组病毒或由所述核苷酸序列编码的病毒蛋白质。

本发明进一步提供能特异性结合由 SEQ ID NO: 1、11、13、2471 或 2473 核苷酸序列或其片段编码的本发明多肽或任何 hSARS 表位的抗体。本发明还提供特异性结合其氨基酸序列为 SEQ ID NO: 2472 或 2474 的多肽的抗体。本发明进一步提供特异性结合由 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其片段编码的本发明多肽、或图 11 和 12 中所示多肽或其片段、或任何 hSARS 表位的抗体。这种抗体包括但不限于多克隆抗体、单克隆抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单链抗体、Fab 片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段、二硫键连接的 Fvs、胞内抗体和含有能与本发明多肽特异性结合的 VL 或 VH 结构域或甚至互补决定区(CDR)的片段。

在一个实施方案中，本发明提供在生物材料如细胞、血液、唾液、尿、痰、鼻咽抽吸物等中检测本发明 hSARS 病毒的存在、活性或表达的方法。可通过将生物材料与能直接或间接检测 hSARS 病毒存在的试剂相接触来确定样品中 hSARS 病毒的存在。在一个具体实施方案中，检测试剂是本发明抗体。在另一个实施方案中，检测试剂是本发明核酸分子。

在另一个实施方案中，本发明提供包含 hSARS 病毒(包括所述病毒的重组形式和嵌合形式)或病毒亚单位的疫苗制品。在一个具体实施方案中，本发明疫苗制品包含活的但减毒的 hSARS 病毒，有或没有药物可接受赋形剂，包括佐剂。在另一个具体实施方案中，本发明疫苗制品包含灭活或死的 hSARS 病毒，有或没有药物可接受载体，包括佐剂。本发明疫苗制品还可包含包含佐剂或。因此，本发明进一步提供制备 hSARS 的重组形式或嵌合形式的方法。在另一个具体实施方案中，本发明疫苗制品包含一种或多种包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 和/或 2473 序列或其片段组成的核酸分子。在另一个实施方案中，本发明提供包含一种或多种本发明多肽的疫苗制品，所述多肽由包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、2471 和/或 2473 核苷酸序列或其片段组成的核苷酸序列编码，或为图 11 和 12 中所示多肽或其片段。在另一个实施方案中，本发明提供包含一种或多种本发明多肽的疫苗制品，所述多肽由包含或由 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其片段组成的核苷酸序列编码。此外，本发明提供通过单独或与以下药物联合给予本发明疫苗制品或抗体来治疗、改善、控制或预防 SARS 的方法：抗病毒剂[例如金刚烷胺、金刚乙胺、更昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林、喷昔洛韦、奥塞米韦、膦甲酸、齐多夫定(AZT)、去羟肌苷(ddI)、拉米夫定(3TC)、扎西他滨(ddC)、司他夫定(d4T)、奈韦拉平、地位韦啉、茚地那韦、利托那韦、阿糖腺苷、奈非那韦、沙奎那韦、扎那米韦、磷酸奥塞米韦、普来可那立、干扰素等]、类固醇和皮质类固醇(如泼尼松、可的松、氟替卡松)

和糖皮质激素、抗生素、止痛剂、支气管扩张药或其它用于呼吸道和/或病毒感染的疗法。

此外，本发明提供包含本发明抗病毒剂和药物可接受载体的药物组合物。本发明还提供包含本发明药物组合物的药盒。

在另一方面，本发明提供筛选能抑制 hSARS 病毒或其变体的传染性或复制的抗病毒剂的方法。

### **5.1 重组和嵌合 hSARS 病毒**

本发明包括由来源于 hSARS 病毒或其天然变体的基因组的病毒载体编码的重组或嵌合病毒。在一个具体实施方案中，重组病毒来源于保藏号为 CCTCC-V200303 的 hSARS 病毒。在一个具体实施方案中，病毒具有 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列。在另一个具体实施方案中，重组病毒来源于 hSARS 病毒的天然变体。hSARS 的天然变体具有与 hSARS 病毒 CCTCC-V200303 的基因组序列(SEQ ID NO: 15)不同的序列，这是由于基因组序列的一种或多种自发突变，包括但不限于点突变、重排、插入、缺失等，所述突变会或不会导致发生表型改变。根据本发明，来源于 hSARS 病毒 CCTCC-V200303 基因组的病毒载体含有编码至少 hSARS 病毒一个 ORF 的一部分的核酸序列。在一个具体实施方案中，所述 OFR 包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、2471、2473 核苷酸序列或其片段组成。在一个具体实施方案中，在 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列或其片段中存在多于一个的 OFR，如图 11 (SEQ ID NO: 16、240 和 737)及图 12 (SEQ ID NO: 1108、1590 和 1965)中所示。在另一实施方案中，ORF 编码的多肽包含或由 SEQ ID NO: 2、12、14、2472 或 2474 的氨基酸序列或其片段、或如图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107)及图 12 (SEQ ID NO: 1109 - 1589、1591-1964 和 1966-2470)中所示或其片段组成。根据本发明，这些病毒载体可包含或不包含不是天然病毒基因组的核酸。

在另一个具体实施方案中，本发明嵌合病毒是进一步包含异源

核苷酸序列的重组 hSARS 病毒。根据本发明，嵌合病毒可由核苷酸序列编码，其中已向基因组添加了异源核苷酸序列或其中内源或天然核苷酸序列已被异源核苷酸序列置换。

根据本发明，嵌合病毒由进一步包含异源核苷酸序列的本发明病毒载体编码。根据本发明，嵌合病毒由可包含或不包含不是天然病毒基因组的核酸的病毒载体编码。根据本发明，嵌合病毒由病毒载体编码，其中已添加、插入异源核苷酸序列或已置换天然或非天然序列。根据本发明，嵌合病毒可由来源于 hSARS 病毒的不同毒株或变体的核苷酸序列编码。具体的说，嵌合病毒由核苷酸序列编码，所述核苷酸序列编码来源于 SARS 病毒的不同毒株或变体的抗原多肽。

嵌合病毒对于生产抗两种或多种病毒的重组疫苗是特别有用的 (Tao 等, J.Virol.72,2955-2961; Durbin 等,2000,J.Virol.74, 6821-6831; Skiadopoulos 等,1998, J. Virol. 72, 1762-1768 (1998); Teng 等, 2000, J. Virol. 74, 9317-9321)。例如，可以设想，来源于 hSARS 病毒、表达 hSARS 病毒变体的一种或多种蛋白质(反之亦然)的病毒载体将保护接种了这种载体的对象免受天然 hSARS 病毒及其变体的感染。对于用活疫苗接种的目的，可如其它病毒一样使用减毒和复制缺陷型病毒。(参见 PCT WO 02/057302 第 6 页和第 23 页，其通过引用结合到本文中)。

根据本发明，待掺入编码本发明重组或嵌合病毒的病毒载体的异源序列包括从 hSARS 的不同毒株或变体获得或衍生的序列。

在某些实施方案中，本发明嵌合或重组病毒由来源于病毒基因组的病毒载体编码，其中一个或多个序列、基因间区、末端序列或 ORF 的整体或部分已被异源或非天然序列取代。在本发明的某些实施方案中，本发明嵌合病毒由来源于病毒基因组的病毒载体编码，其中一种或多种异源序列已被插入或添加到载体中。

病毒载体的选择可取决于待治疗病毒感染或保护免受病毒感染

的对象种类。如果对象是人类，则可用减毒 hSARS 病毒来提供抗原序列。

根据本发明，可对病毒载体进行人工改造，以提供对 hSARS 及其天然变体的感染带来保护作用的抗原序列。可对病毒载体进行人工改造，以提供一种、两种、三种或更多种抗原序列。根据本发明，抗原序列可来源于同一病毒、同一种类病毒的不同毒株或变体、或不同病毒。

根据本发明获得的表达产物和/或重组或嵌合病毒体可有利地应用在疫苗制品中。可对本发明表达产物和嵌合病毒体进行人工改造，以产生抗多种病原体的疫苗，所述病原体包括病毒和细菌抗原、肿瘤抗原、变应原抗原和与自身免疫病有关的自身抗原。具体的说，可对本发明嵌合病毒体进行人工改造，以制造能保护对象免受 hSARS 病毒或其变体感染的疫苗。

在某些实施方案中，可对本发明表达产物和重组或嵌合病毒体进行人工改造，以产生抗多种病原体的疫苗，所述病原体包括病毒抗原、肿瘤抗原和与自身免疫病有关的自身抗原。实现此目标的一个方法包括对现有的 hSARS 基因进行修饰，使得在所述基因各自的外结构域中包含外源序列。在异源序列为病原体的表位或抗原的情况下，这些嵌合病毒可用来诱导针对衍生这些决定簇的疾病因子的保护性免疫应答。

因此，本发明涉及使用病毒载体和重组或嵌合病毒来制备抗多种病毒和/或抗原的疫苗。本发明还包括包含病毒载体的重组病毒，所述病毒载体来源于 hSARS 病毒或其变体，含有能使病毒具有更适用于疫苗制品的表型(例如减毒表型或增强的抗原性)的序列。突变和修饰可出现在病毒的编码区、基因间区和前导序列和尾随序列。

本发明提供包含本发明核酸或载体的宿主细胞。含有 hSARS 病毒聚合酶成分的质粒载体或病毒载体在原核细胞中产生，以在相关的细胞类型(细菌、昆虫细胞、真核细胞)中表达所述成分。含有 hSARS

基因组全长拷贝或部分拷贝的质粒或病毒载体在原核细胞中产生，可在体外或体内表达病毒核酸。后者载体可含有其它病毒序列以产生嵌合病毒或嵌合病毒蛋白，可缺少病毒基因组的某些部分以产生复制缺陷型病毒，并可含有突变、缺失或插入以产生减毒病毒。此外，本发明提供感染 hSARS 病毒(例如保藏号为 CCTCC-V200303 的 hSARS 病毒)的宿主细胞。

hSARS(野生型、减毒型、复制缺陷型或嵌合型)的传染性拷贝可根据上述现有技术在其表达聚合酶成分时产生。

此外，可使用短暂或稳定表达一种或多种全长或部分 hSARS 蛋白质的真核细胞。这种细胞可通过转染(蛋白质载体或核酸载体)、感染(病毒载体)或转导(病毒载体)来制成，可用于与所述野生型、减毒型、复制缺陷型或嵌合型病毒互补。

本发明病毒载体和嵌合病毒可用于通过刺激体液免疫应答、细胞免疫应答或通过刺激对抗原的耐受性而调节对象的免疫系统。本文所用的对象指：人、灵长目动物、马、牛、绵羊、猪、山羊、狗、猫、鸟类和啮齿动物。

## **5.2 疫苗和抗病毒剂的配制**

在一个优选实施方案中，本发明提供由本发明核酸编码的蛋白质分子或 hSARS 病毒特异性病毒蛋白及其功能片段。有用的蛋白质分子例如来源于可从本发明病毒衍生的任何基因或基因组片段，包括包膜蛋白(E 蛋白)、膜内在蛋白质(M 蛋白)、刺突蛋白(S 蛋白)、核壳蛋白(N 蛋白)、血凝素酯酶(HE 蛋白)和 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。本文所提供的这种分子或其抗原片段例如可用于诊断方法或试剂盒中，以及用于药物组合物如亚单位疫苗中。特别有用的是由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471、2473 核苷酸序列编码的多肽、图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107)及图 12 (SEQ ID NO: 1109-1589、1591-1964 和 1966-2470)中所示的多肽、具有 SEQ ID NO: 2472

或 2474 氨基酸序列的多肽或其抗原片段，供混入作为抗原或亚单位免疫原，但也可使用灭活的全病毒。还尤其有用的是由 hSARS 基因组的重组核酸片段编码的蛋白物质，当然优选的是在 ORF 的优选界限内、尤其是在体内(例如出于保护目的或治疗目的，或用于提供诊断性抗体)或体外(例如通过噬菌体展示技术或其它用于产生合成抗体的技术)都引发 hSARS 特异性抗体或 T 细胞应答的蛋白物质。

本发明提供用于预防或治疗 hSARS 病毒感染的疫苗制品。在某些实施方案中，本发明疫苗包含 hSARS 病毒的重组和嵌合病毒。在某些实施方案中，病毒是减毒的。

在本发明此方面的另一实施方案中，灭活疫苗制品可通过使用常规技术“杀死”嵌合病毒来制备。在其传染性已被破坏的意义上，灭活疫苗是“死的”。理想的是，病毒的传染性被破坏，但不影响其免疫原性。为制备灭活疫苗，可使嵌合病毒在细胞培养物中或在鸡胚的尿囊中生长，通过区带超离心纯化，用甲醛或 $\beta$ -丙醇酸内酯灭活，收集。所得疫苗通常通过肌肉内接种。

灭活病毒可用合适的佐剂配制，以增强免疫应答。这种佐剂可包括但不限于无机凝胶，例如氢氧化铝；表面活性物质如溶血卵磷脂、聚醚多元醇(pluronic polyol)、聚阴离子；肽；油乳液；及具有潜在用途的人佐剂如 BCG 和小棒杆菌(*Corynebacterium parvum*)。

在另一方面，本发明还提供 DNA 疫苗制品，其中包含 hSARS 病毒(例如保藏号为 CCTCC -V200303 的病毒)的核酸或其片段，或具有 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471、2473 序列的核酸分子或其片段。在另一个具体实施方案中，本发明 DNA 疫苗制品包含编码免疫特异性结合 hSARS 病毒的抗体的核酸或其片段。在 DNA 疫苗制品中，DNA 疫苗包含带有插入片段的病毒载体(例如来源于 hSARS 病毒)、细菌质粒或其它表达载体，所述插入片段包含有效地与一种或多种控制元件相连的本发明核酸分子，从而使得由所述核酸分子编码的接种蛋白质可以在接种的对象中表达。这种载体可用重组 DNA

技术制备成携带本发明核酸分子的重组或嵌合病毒载体(参见上文 5.1 节)。

已描述了各种供 DNA 接种以抗病毒感染源的载体。例如, 以下参考文献描述的载体可用来表达 hSARS 序列而不是所描述的病毒或其它病原体的序列; 尤其描述用于以下的载体: 乙肝病毒(Michel, M.L.等, 1995, DAN-mediated immunization to the hepatitis B surface antigen in mice: Aspects of the humoral response mimic hepatitis B viral infection in humans, Proc. Natl. Aca Sci. USA 92: 5307-5311; Davis, H.L.等, 1993, DNA-based immunization induces continuous secretion of hepatitis B surface antigen and high levels of circulating antibody, Human Molec. Genetics 2: 1847-1851)、HIV 病毒(Wang, B.等, 1993, Gene inoculation generates immune responses against human immunodeficiency virus type 1, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 4156-4160; Lu, S.等, 1996, Simian immunodeficiency virus DNA vaccine trial in macaques, J. Virol. 70: 3978-3991; Letvin, N.L.等, 1997, Potent, protective anti-HIV immune responses generated by bimodal HIV envelope DNA plus protein vaccination, Proc Natl Acad Sci USA. 94(17): 9378-83)和流感病毒(Robinson, HL 等, 1993, Protection against a lethal influenza virus challenge by immunization with a haemagglutinin-expressing plasmid DNA, Vaccine 11: 957-960; Ulmer, J.B.等, Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein, Science 259: 1745-1749), 以及细菌感染如结核病(Tascon, R. E.等, 1996, Vaccination against tuberculosis by DNA injection, Nature Med. 2: 888-892; Huygen, K.等, 1996, Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine, Nature Med., 2: 893-898)和寄生虫感染如疟疾(Sedegah, M., 1994, Protection against malaria by immunization with plasmid DNA encoding circumsporozoite protein, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 9866-9870; Doolan, D.L.等, 1996, Circumventing genetic restriction of protection against malaria with multigene DNA



immunization: CD8+ T cell-interferon  $\delta$ , and nitric oxide-dependent immunity, J. Exper. Med., 1183: 1739-1746)。

可使用多种方法来输入上述疫苗制品。这些方法包括但不限于口、皮内、肌肉、腹膜内、静脉内、皮下和鼻内途径。另外, 优选通过疫苗针对其设计的病原体的自然感染途径来输入嵌合病毒疫苗制品。本发明 DNA 疫苗可以盐水溶液形式, 通过用注射器和针头注射入肌肉或皮肤内来给予(Wolff J.A.等,1990,Direct gene transfer into mouse muscle in vivo, Science 247: 1465-1468; Raz, E., 1994, Intradermal gene immunization: The possible role of DNA uptake in the induction of cellular immunity to viruses, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 9519-9523)。另一种给予 DNA 疫苗的方式称为“基因枪”方法, 通过该法, 涂有目的 DNA 分子的微小金珠被射入细胞中(Tang, D.等, 1992, Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response, Nature 356: 152-154)。有关 DNA 疫苗的方法的全面综述参见 Robinson, H.L., 1999, DNA vaccines: basic mechanism and immune responses (综述), Int. J. Mol. Med 4(5): 549-555; Barber, B., 1997, Introduction: Emerging vaccine strategies, Seminars in Immunology 9(5): 269-270; 和 Robinson, H.L.等, 1997, DNA vaccines, Seminars in Immunology 9(5): 271-283。

### **5.3 hSARS 病毒或其变体的减毒**

可对本发明 hSARS 病毒或其变体进行基因工程改造, 以显示出减毒表型。具体的说, 本发明病毒在所述病毒作为疫苗给予的对象中显示出减毒表型。减毒可通过普通技术人员熟知的任何方法来实现。非为理论所囿, 可例如通过使用本质上在预定宿主物种中不能很好地复制的病毒来产生本发明病毒的减毒表型, 例如相对于病毒的野生型毒株, 通过减少病毒基因组的复制, 通过降低病毒感染宿主细胞的能力, 或通过降低病毒蛋白质装配成传染性病毒体的能力。

hSARS 病毒及其变体的减毒表型可通过普通技术人员熟知的任何方法来检测。候选病毒可例如检测其感染宿主的能力或其在细胞培养系统中的复制速率。在某些实施方案中，用不同温度下的生长曲线来检测病毒的减毒表型。例如，减毒病毒能在 35°C 下生长，但不能在 39°C 或 40°C 下生长。在某些实施方案中，可用不同的细胞系评价病毒的减毒表型。例如，减毒病毒可只能在猴细胞系中生长，但却不能在人细胞系中生长，或者减毒病毒在不同细胞系中可达到的病毒滴度不同。在某些实施方案中，病毒在小型动物模型(包括但不限于仓鼠、棉鼠、小鼠、豚鼠)的呼吸道中的复制被用来评价病毒的减毒表型。在其它实施方案中，病毒诱导的免疫应答，包括但不限于抗体滴度(例如通过蚀斑减少中和试验或 ELISA 来试验)被用来评价病毒的减毒表型。在一个具体实施方案中，蚀斑减少中和试验或 ELISA 在低剂量下进行。在某些实施方案中，可检测出 hSARS 病毒在动物模型中引起病理症状的能力。病毒在动物模型中引起病理症状的能力降低是其减毒表型的指征。在一个具体实施方案中，检测候选病毒在猴模型中对鼻的感染，以黏液的产生为指标。

可对本发明病毒进行减毒，以使病毒的一种或多种功能特征受损。在某些实施方案中，减毒是通过与减毒病毒来源的病毒野生型毒株作比较来测定的。在其它实施方案中，减毒是通过比较减毒病毒在不同宿主系统中的生长来确定的。因此，作为非限制性实例，当在人宿主中生长时，如果 hSARS 病毒或其变体与非减毒 hSARS 或其变体相比在人宿主中的生长降低，则 hSARS 病毒或其变体被称为减毒的。

在某些实施方案中，本发明减毒病毒能够感染宿主，能够在宿主中复制，从而产生传染性病毒体。但是，与野生型毒株相比，减毒株生长得到的滴度低，或生长得更缓慢。可用普通技术人员熟知的任何方法确定减毒病毒的生长曲线并将其与野生型病毒的生长曲线相比较。

在某些实施方案中，本发明减毒病毒(例如重组或嵌合 hSARS)在人细胞中复制得不如野生型病毒(例如野生型 hSARS)好。但是，减毒病毒在缺乏干扰素功能的细胞系如 Vero 细胞中可复制良好。

在其它实施方案中，本发明减毒病毒能够感染宿主，能够在宿主中复制，以及能够使本发明病毒的蛋白质嵌入到胞质膜中，但是减毒病毒不会引起宿主产生新的传染性病毒体。在某些实施方案中，减毒病毒感染宿主、在宿主中复制、并且导致病毒蛋白质嵌入到宿主的胞质膜中的效率与野生型 hSARS 一样。在其它实施方案中，减毒病毒相对于野生型病毒其导致病毒蛋白质嵌入到宿主细胞的胞质膜中的能力降低。在某些实施方案中，减毒 hSARS 病毒相对于野生型病毒其在宿主中复制的能力降低。可使用普通技术人员熟知的任何技术来确定病毒是否能够感染哺乳动物细胞，是否能够在宿主中复制以及是否能够导致病毒蛋白质嵌入到宿主的胞质膜中。

在某些实施方案中，本发明减毒病毒能够感染宿主。但与野生型 hSARS 相反的是，减毒 hSARS 不能在宿主中复制。在一个具体实施方案中，减毒 hSARS 病毒能感染宿主，能导致宿主将病毒蛋白质嵌入到其胞质膜中，但减毒病毒不能够在宿主中复制。可使用普通技术人员熟知的任何方法来检测减毒 hSARS 病毒是否已感染宿主以及是否已导致宿主将病毒蛋白质嵌入到其胞质膜中。

在某些实施方案中，减毒病毒感染宿主的能力与野生型病毒感染相同宿主的能力相比降低了。可使用普通技术人员熟知的任何技术来确定病毒是否能够感染宿主。

在某些实施方案中，突变(例如错义突变)被引入到病毒的基因组中，例如被引入到 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 序列中，以产生具有减毒表型的病毒。突变(例如错义突变)可被引入到 hSARS 的结构基因和/或调节基因中。突变可以是增添、置换、缺失或它们的组合。可筛选这种 hSARS 变体的预期功能性，如在细胞培养物中的传染性、复制能力、蛋白质合成能力、装配能力以及致细

胞病变效应。在一个具体实施方案中，错义突变是冷敏突变。在另一实施方案中，错义突变是热敏突变。在另一实施方案中，错义突变防止病毒蛋白质的正常加工或剪切。

在其它实施方案中，缺失被引入到 hSARS 病毒的基因组中，导致病毒的减毒。

在某些实施方案中，病毒的减毒是通过用不同种、不同亚群或不同变体的病毒基因置换野生型病毒的基因来实现的。在另一方面，病毒的减毒是通过用来源于不同种病毒的相应蛋白质的结构域置换野生型病毒的蛋白质的一个或多个特定结构域来实现的。在某些其它实施方案中，病毒的减毒是通过缺失野生型病毒蛋白质的一个或多个特定结构域来实现的。

当使用活减毒疫苗时，必须考虑其安全性。所述疫苗必须不会导致疾病。本领域熟知的能使疫苗安全的任何技术均可在本发明中使用。除减毒技术外，也可使用其它技术。一个非限制性实例是使用不能被掺入到病毒体膜中的可溶性异源基因。例如，可使用单拷贝的缺乏跨膜结构域和胞质结构域的病毒跨膜蛋白质可溶性形式。

可使用多种试验检测疫苗的安全性。例如，可使用蔗糖梯度试验和中和试验来检测安全性。蔗糖梯度试验可用来确定异源蛋白质是否被插入到病毒体中。如果异源蛋白质被插入到病毒体中，则应检测病毒体在适当的动物模型中导致症状的能力，因为病毒可能已经获得新的、可能致病的性质。

#### **5.4 佐剂和载体分子**

hSARS 相关抗原与一种或多种佐剂一起给药。在一个实施方案中，hSARS 相关抗原与无机盐佐剂或无机盐凝胶佐剂一起给药。这种无机盐佐剂和无机盐凝胶佐剂包括但不限于氢氧化铝 (ALHYDROGEL、REHYDRAGEL)、磷酸铝凝胶、羟基磷酸铝 (ADJU-PHOS) 和磷酸钙。

在另一实施方案中，hSARS 相关抗原与免疫刺激佐剂一起给药。这类佐剂包括但不限于细胞因子(例如白介素-2、白介素-7、白介素-12、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干扰素- $\gamma$ 、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和 IL-1 $\beta$ 肽或 Sclavo 肽)、含细胞因子的脂质体、三萜类糖苷或皂苷(例如 QuilA 和 QS-21, 亦在商标 STIMULON、ISCOPREP 下出售)、胞壁酰二肽(MDP)衍生物如 N-乙酰-胞壁酰-L-苏氨酸-D-异谷氨酰胺(苏氨酸-MDP, 在商标 TERMURTIDE 下出售)、GMDP、N-乙酰-去甲胞壁酰-L-丙氨酸-D-异谷氨酰胺、N-乙酰胞壁酰-L-丙氨酸-D-异谷氨酰胺酰-L-丙氨酸-2-(1'-2'-二棕榈酰-sn-甘油基-3-羟基磷酸氧基)乙胺、胞壁酰三肽磷脂酰乙醇胺(MTP-PE)、未甲基化的 CpG 二核苷酸和寡核苷酸如细菌 DNA 及其片段、LPS、一磷酸脂质 A (3D-MLA, 在商标 MPL 下出售)和聚磷腈。

在另一实施方案中，所用的佐剂是特殊的佐剂，包括但不限于乳液，例如弗氏完全佐剂、弗氏不完全佐剂、例如与嵌段共聚物如 L-121 (聚氧丙烯/聚氧乙烯, 在商标 PLURONIC L-121 下出售)制备的角鲨烯或角鲨烷水包油佐剂制剂如 SAF 和 MF59、脂质体、病毒体、脂质体卷(cochleates)和在商标 ISCOM 下出售的免疫刺激复合物。

在另一实施方案中，使用微粒佐剂。微粒佐剂包括但不限于生物可降解和生物相容性聚酯、乳酸的均聚物(PLA)及乙醇酸的均聚物(PGA)和它们的共聚物、丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA)微粒、能自缔合成微粒的聚合物(泊洛沙姆颗粒)、可溶性聚合物(聚磷腈)和病毒样颗粒(VLP)如重组蛋白质微粒，例如乙肝表面抗原(HbsAg)。

可以使用的又一类佐剂包括黏膜佐剂，包括但不限于来自大肠杆菌(*Escherichia coli*)的不耐热肠毒素(LT)、来自霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)的霍乱全毒素(CT)和霍乱毒素 B 亚单位(CTB)、突变株毒素(例如 LTK63 和 LTR72)、微粒和聚合脂质体。

在其它实施方案中，上述任何类型的佐剂可相互组合或与其它佐剂组合使用。例如，可用来给予本发明 hSARS 相关抗原的组合佐

剂制剂的非限制性实例包括包含免疫刺激蛋白质、细胞因子、T 细胞和/或 B 细胞肽的脂质体；或带有或不带包埋 IL-2 的微生物或含有肠毒素的微粒。本领域熟知的其它佐剂也包括在本发明的范围内(参见 *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*, 第 7 章, Michael F.Powell 和 Mark J.Newman (编辑), Plenum Press, New York, 1995, 其通过引用整体结合到本文中)。

佐剂的效力可通过测量诱导针对免疫原性多肽(含有 hSARS 多肽表位)的抗体来确定, 所述抗体由在也包含各种佐剂的疫苗中给予这种多肽而产生。

所述多肽可配制成中性形式或盐形式的疫苗。药物可接受的盐包括酸加成盐(通过肽的游离氨基形成)和与无机酸(例如盐酸或磷酸)或有机酸(例如乙酸、草酸、酒石酸、马来酸等)形成的盐。通过游离羧基形成的盐也可来源于无机碱, 例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁, 及有机碱, 例如异丙胺、三甲胺、2-氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等。

本发明疫苗可以是多价疫苗或单价疫苗。多价疫苗由能指导多于一种抗原表达的重组病毒制成。

可使用多种方法来引入本发明疫苗制品; 这些方法包括但不限于口服、皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内途径和通过划痕法(例如使用分叉针刮破皮肤的上层)。

被给予疫苗的患者优选是哺乳动物, 最优选是人类, 但也可以是非人类动物, 包括但不限于牛、马、绵羊、猪、禽(例如鸡)、山羊、猫、狗、仓鼠、小鼠和大鼠。

### **5.5 抗体的制备**

特异性识别本发明多肽, 例如但不限于包含 SEQ ID NO: 2、12、14、2472、2474 序列的多肽及图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107)和图 12 (SEQ ID NO: 1109-1589、1591-1964、1966-2470)

所示的多肽，或 hSARS 表位的抗体或其抗原结合片段，可用来检测、筛选和分离本发明多肽或其片段或可能编码其它生物类似酶的类似序列。例如，在一个具体实施方案中，免疫特异性结合 hSARS 表位的抗体或其片段可用于各种体外检测试验中，包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定、蛋白质印迹等，以在样品例如生物材料中检测本发明多肽或优选 hSARS，所述生物材料包括细胞、细胞培养基(例如细菌细胞培养基、哺乳动物细胞培养基、昆虫细胞培养基、酵母细胞培养基等)、血液、血浆、血清、组织、痰、鼻咽抽吸物等。

对本发明多肽或 hSARS 的任何表位具有特异性的抗体可通过本领域熟知的任何适合方法产生。抗目的抗原(例如保藏号为 CCTCC-V200303 或包含 SEQ ID NO: 15 核苷酸序列的 hSARS 病毒)的多克隆抗体可通过本领域熟知的各种方法生产。例如，可将抗原给予各种宿主动物，包括但不限于兔、小鼠、大鼠等，以诱导产生含有抗原特异性多克隆抗体的抗血清。可使用多种佐剂来增强免疫应答，取决于宿主物种，佐剂包括但不限于弗氏(完全和不完全)佐剂、无机凝胶如氢氧化铝、表面活性物质如溶血卵磷脂、聚醚多元醇、聚阴离子、肽、油乳液、匙孔蛾血蓝蛋白、二硝基酚和对人类具有潜在用途的佐剂如 BCG(卡介苗)和小棒杆菌。这种佐剂在本领域也是熟知的。

单克隆抗体可使用多种本领域熟知的技术制备，包括使用杂交瘤技术、重组体技术和噬菌体展示技术或它们的组合。例如单克隆抗体可使用杂交瘤技术生产，包括本领域公知的杂交瘤技术和例如在 Harlow 等, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第 2 版, 1988); Hammerling 等, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas*, 第 563-681 页(Elsevier, N.Y., 1981)中讲授的杂交瘤技术(两者通过引用整体结合到本文中)。本文所用术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术生产的抗体。术语“单克隆抗体”指来源于单个克隆的抗体，包括任何真核克隆、原核克隆和噬菌体

克隆，而不是指抗体生产的方法。

使用杂交瘤技术生产和筛选具体抗体的方法是常规的和本领域熟知的。在非限制性实例中，小鼠可用目的抗原或表达这种抗原的细胞免疫。一旦检测出免疫应答，例如在小鼠血清中检测出对抗原特异的抗体，则收获小鼠脾脏，分离脾细胞。然后通过熟知的技术将脾细胞与任何适合的骨髓瘤细胞融合。通过有限稀释选择和克隆杂交瘤。然后用本领域熟知的方法检测杂交瘤克隆中分泌能结合抗原的抗体的细胞。通常含有高水平抗体的腹水可通过用阳性杂交瘤克隆腹膜内接种小鼠来产生。

识别特定表位的抗体片段可通过公知技术产生。例如，Fab 和  $F(ab')_2$  片段可通过使用酶例如木瓜蛋白酶(用于产生 Fab 片段)或胃蛋白酶(用于产生  $F(ab')_2$  片段)，对免疫球蛋白分子进行蛋白酶水解来生产。 $F(ab')_2$  片段含有全部轻链以及重链的可变区、CH1 区和铰链区。

本发明抗体或其片段也可通过本领域熟知的任何抗体合成方法来生产，具体的说通过化学合成法，或优选通过重组表达技术来生产。

编码抗体的核苷酸序列可从本领域普通技术人员可获取的任何信息获得(即从 Genbank、文献获得或通过常规克隆和序列分析获得)。如果含有编码特定抗体或其表位结合片段的核酸的克隆不可获得，但抗体分子或其表位结合片段的序列是已知的，则编码免疫球蛋白的核酸可通过化学法合成，或获得自合适的来源(例如抗体 cDNA 文库，或从表达抗体的任何组织或细胞(如选择用来表达抗体的杂交瘤)产生的 cDNA 文库或从其中分离的核酸，优选 poly A+ RNA)，通过使用可与序列的 3'和 5'末端杂交的合成引物进行 PCR 扩增，或通过使用对特定基因序列具有特异性、例如用于从编码抗体的 cDNA 文库中鉴别 cDNA 克隆的寡核苷酸探针进行克隆来获得。通过 PCR 产生的扩增核酸随后可使用本领域熟知的任何方法克隆至可复制克隆载体中。



一旦确定了抗体的核苷酸序列，抗体的核苷酸序列可使用本领域熟知的操作核苷酸序列的方法，例如重组 DNA 技术、定点诱变、PCR 等(参见例如上述 Sambrook 等和 Ausubel 等编，*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY, 它们通过引用整体结合到本文中)进行操作，以通过例如在抗体的表位结合域中或者在可增强或降低抗体生物活性的任何部分中引入氨基酸取代、缺失和/或插入，来产生具有不同氨基酸序列的抗体。

抗体的重组表达需要构建含有编码抗体的核苷酸序列的表达载体。一旦获得编码抗体分子或抗体的重链或轻链或其部分的核苷酸序列，用于生产抗体分子的载体可通过重组 DNA 技术，使用前面各节讨论的本领域熟知的技术来生产。可使用本领域普通技术人员熟知的方法来构建含有抗体编码序列和合适转录和翻译控制信号的表达载体。这些方法包括例如体外重组 DNA 技术、合成技术和体内遗传重组。可将编码重链可变区、轻链可变区、重链和轻链可变区、重链和/或轻链可变区的表位结合片段、或抗体的一个或多个互补决定区(CDR)的核苷酸序列克隆到这种载体中进行表达。然后，如此制备的表达载体可被引入到合适的宿主细胞中以表达抗体。因此，本发明包括含有多核苷酸的宿主细胞，所述多核苷酸编码对本发明多肽或其片段具有特异性的抗体。

宿主细胞可用本发明的两种表达载体共转染，第一种载体编码重链衍生的多肽，第二种载体编码轻链衍生的多肽。所述两种载体可含有相同的可选择标记(使重链和轻链多肽的表达相等)或含有不同的可选择标记，以确保维持两种质粒。另外，也可使用编码和能够表达重链多肽和轻链多肽的单一载体。在这种情况下，轻链应位于重链的前面，以避免出现过量的有毒游离重链(Proudfoot, *Nature*, 322: 52,1986 和 Kohler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 2197, 1980)。重链和轻链的编码序列可包含 cDNA 或基因组 DNA。

在另一实施方案中，抗体也可使用本领域熟知的各种噬菌体展

示方法来产生。在噬菌体展示方法中，功能抗体结构域被展示在携带其编码多核苷酸序列的噬菌体颗粒的表面上。在一个具体实施方案中，这种噬菌体可被用来展示从所有成分或组合抗体文库(例如人的或鼠的)表达的抗原结合域，如 Fab 和 Fv 或二硫键稳定的 Fv。表达结合目的抗原的抗原结合域的噬菌体可用抗原来选择或鉴定，例如使用标记抗原或被结合或捕捉到固体表面或珠粒的抗原。在这些方法中使用的噬菌体通常是丝状噬菌体，包括 fd 和 M13。抗原结合域被表达为与噬菌体基因 III 或基因 VIII 蛋白质融合的重组融合蛋白质。可用来制备本发明免疫球蛋白或其片段的噬菌体展示方法的实例包括在以下文献中公开的方法：Brinkman 等，*J. Immunol. Methods*, 182: 41-50, 1995; Ames 等，*J. Immunol. Methods*, 184: 177-186, 1995; Kettleborough 等，*Eur. J. Immunol.*, 24: 952-958, 1994; Persic 等，*Gene*, 187: 9-18, 1997; Burton 等，*Advances in Immunology*, 57: 191-280, 1994; PCT 申请号 PCT/GB91/01134; PCT 公开号 WO 90/02809; WO 91/10737; WO 92/01047; WO 92/18619; WO 93/11236; WO 95/15982; WO 95/20401; 及美国专利号 5,698,426、5,223,409、5,403,484、5,580,717、5,427,908、5,750,753、5,821,047、5,571,698、5,427,908、5,516,637、5,780,225、5,658,727、5,733,743 和 5,969,108; 以上各文献通过引用整体结合到本文中。

如以上参考文献所述，进行噬菌体选择后，可分离和使用来自噬菌体的抗体编码区以产生完整抗体，包括人抗体，或任何其它需要的片段，并可表达于任何需要的宿主中，包括哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、酵母和细菌，例如以下所详细描述。例如，也可应用重组生产 Fab、Fab'和 F(ab')<sub>2</sub> 片段的技术，使用例如在以下文献中公开的本领域熟知的方法：PCT 公开号 WO 92/22324; Mullinax 等，*BioTechniques*, 12(6): 864-869, 1992; 及 Sawai 等，*AJRI*, 34: 26-34, 1995; 及 Better 等，*Science*, 240: 1041-1043, 1988 (以上各文献通过引用整体结合到本文中)。可用来生产单链 Fv 和抗体的技术

的实例包括在以下文献中描述的技术：美国专利号 4,946,778 和 5,258,498；Huston 等，*Methods in Enzymology*, 203: 46-88, 1991；Shu 等，*PNAS*, 90: 7995-7999, 1993；及 Skerra 等，*Science*, 240: 1038-1040, 1988。

一旦本发明抗体分子已通过上述任何方法生产出来，其随后可通过本领域熟知的任何纯化免疫球蛋白分子的方法进行纯化，所述方法例如色谱法(例如离子交换色谱，亲和色谱，尤其是进行 A 蛋白和 G 蛋白纯化后对特定抗原的亲和色谱，以及排阻柱色谱)、离心法、差示溶解度法、或任何其它蛋白质纯化的标准技术。此外，本发明抗体或其片段可与本文所述的或本领域熟知的异源多肽序列融合，以促进纯化。

对于某些应用，包括在人体内使用抗体和体外检测试验，优选使用嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。嵌合抗体是其中抗体的不同部分来源于不同的动物物种的抗体分子，例如具有来源于鼠单克隆抗体的可变区和来源于人免疫球蛋白的恒定区的抗体。生产嵌合抗体的方法是本领域熟知的。参见例如 Morrison, *Science*, 229: 1202, 1985；Oi 等，*BioTechniques*, 4: 214 1986；Gillies 等，*J. Immunol. Methods*, 125: 191-202, 1989；美国专利号 5,807,715、4,816,567 和 4,816,397，以上各文献通过引用整体结合到本文中。人源化抗体是来自非人类物种的能结合所需抗原的抗体分子，其具有一个或多个来自非人类物种的互补决定区(CDR)和来自人免疫球蛋白分子的构架区。通常，人构架区中的构架残基会被来自 CDR 供体抗体的相应残基所取代，以改变、优选改进抗原结合。这些构架取代可通过本领域熟知的方法来鉴定，例如通过对 CDR 和构架残基的相互作用进行建模，以鉴定对抗原结合重要的构架残基，以及通过序列比较，以鉴定在特定位置的稀有构架残基。参见例如 Queen 等，美国专利号 5,585,089；Riechmann 等，*Nature*, 332: 323, 1988，以上文献通过引用整体结合到本文中。抗体可使用多种本领域熟知的技术进行人

源化, 包括例如 CDR 嫁接(EP 239,400; PCT 公开号 WO 91/09967; 美国专利号 5,225,539; 5,530,101 和 5,585,089)、表面胶合(veneering) 或表面重修(resurfacing) (EP 592,106; EP 519,596; Padlan, *Molecular Immunology*, 28(4/5): 489-498, 1991; Studnicka 等, *Protein Engineering*, 7(6): 805-814, 1994; Roguska 等, *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 969-973, 1994)和链改组(美国专利号 5,565,332), 以上各文献通过引用整体结合到本文中。

完全人抗体特别适合用于对人患者进行治疗处理。人抗体可通过多种本领域熟知的方法来制备, 包括使用来源于人免疫球蛋白序列的抗体文库通过上述噬菌体展示技术来制备。参见美国专利号 4,444,887 和 4,716,111; 以及 PCT 公开号 WO 98/46645; WO 98/50433; WO 98/24893; WO 98/16654; WO 96/34096; WO 96/33735 和 WO 91/10741, 以上各文献通过引用整体结合到本文中。

人抗体也可使用不能表达功能性内源免疫球蛋白、但能表达人免疫球蛋白基因的转基因小鼠来生产。有关这种生产人抗体的技术的综述, 参见 Lonberg 和 Huszar, *Int. Rev. Immunol.*, 13: 65-93, 1995。有关这种生产人抗体和人单克隆抗体的技术以及生产这种抗体的方案的详细讨论, 参见例如 PCT 公开号 WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; 欧洲专利号 0 598 877; 美国专利号 5,413,923; 5,625,126; 5,633,425; 5,569,825; 5,661,016; 5,545,806; 5,814,318; 5,885,793; 5,916,771 和 5,939,598, 以上各文献通过引用整体结合到本文中。另外, 可与例如 Abgenix, Inc. (Fremont, CA), Medarex (NJ)和 Genpharm (San Jose, CA)等公司约定, 以提供使用类似上述技术生产的针对选定抗原的人抗体。

识别选定表位的完全人抗体可使用称为“导向选择”的技术来产生。在这种方法中, 选定的非人单克隆抗体如小鼠抗体被用来指导选择识别同一表位的完全人抗体。(Jespers 等, *Bio/technology*, 12: 899-903, 1988)。

与异源多肽融合或缀合的抗体可用于本领域熟知的体外免疫试验或纯化方法(例如亲和色谱)中。参见例如 PCT 公开号 WO 93/21232; EP 439,095; Naramura 等, *Immunol. Lett.*, 39: 91-99, 1994; 美国专利号 5,474,981; Gillies 等, *PNAS*, 89: 1428-1432, 1992 和 Fell 等, *J. Immunol.*, 146: 2446-2452, 1991, 以上各文献通过引用整体结合到本文中。

抗体也可吸附到固体支持体上, 这对免疫试验和纯化本发明多肽或其片段、衍生物、类似物或变体或具有与本发明多肽类似酶活性的类似分子来说是特别有用的。这种固体支持体包括但不限于玻璃、纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

### **5.6 药物组合物和药盒**

本发明包括包含本发明抗病毒剂的药物组合物。在一个具体实施方案中, 抗病毒剂是免疫特异性结合和中和 hSARS 病毒或其变体或其任何衍生蛋白质的抗体。在另一具体实施方案中, 抗病毒剂是本发明多肽或核酸分子。药物组合物具有预防性抗病毒剂的效用, 可给予已暴露于或预期暴露于病毒的对象。

已知有各种给药系统用来给予本发明药物组合物, 所述给药系统例如脂质体包囊化、微粒、微胶囊、能表达突变病毒的重组细胞、受体介导胞吞作用(参见例如 Wu 和 Wu, 1987, *J. Biol. Chem.* 262: 4429-4432)。引入的方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。化合物可通过任何方便的途径给药, 例如通过输液或大剂量注射、通过上皮或黏膜皮肤内层(例如口腔黏膜、直肠黏膜和肠黏膜等)吸收, 也可与其它生物活性剂一起给药。给药可以是全身给药或局部给药。在优选的实施方案中, 期望通过任何合适的途径将本发明药物组合物引入肺部。也可例如通过使用吸入器或喷雾器, 与气雾化剂一起配制来实施肺部给药。

在一个具体实施方案中, 期望将本发明药物组合物局部给予需

要进行治疗的区域；这可例如(非限制性地)通过手术中的局部输液、局部敷用(例如与手术后的伤口敷料联用)、通过注射、通过导管、通过栓剂或通过植入物来实现，所述植入物是多孔、无孔或凝胶状材料，包括薄膜如硅橡胶(sialastic)膜或纤维。在一个实施方案中，可通过在受感染组织的部位(或从前述部位)直接注射来给药。

在另一实施方案中，药物组合物可在小泡、尤其是脂质体中进行送递(参见 Langer, 1990, *Science* 249: 1527-1533; Treat 等, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez Berestein 和 Fidler(编辑), Liss, New York, 第 53-365 页(1989); Lopez- Berestein, 出处同上, 第 317-327 页; 通常参见出处同上)。

在又一个实施方案中，药物组合物可在控释系统中送递。在一个实施方案中，可使用泵(参见 Langer, 出处同上; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201; Buchwald 等, 1980, *Surgery* 88: 507; 和 Saudek 等, 1989, *N. Engl. J. Med.* 321: 574)。在另一实施方案中，可使用聚合物材料(参见 *Medical Applications of Controlled Release*, Langer 和 Wise (编辑), CRC Pres., Boca Raton, Florida(1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen 和 Ball(编辑), Wiley, New York(1984); Ranger 和 Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61(1983); 也参见 Levy 等, 1985, *Science* 228: 190; During 等, 1989, *Ann. Neturol.* 25: 351; Howard 等, 1989, *J. Neurosurg.* 71: 105)。在又一个实施方案中，控释系统可置于组合物靶标即肺的附近，从而只需要全身剂量的一部分即可(参见例如 Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 出处同上, 第 2 卷, 第 115-138 页(1984))。

其它控释系统在 Langer 的综述(*Science* 249: 1527-1533 (1990)) 中有讨论。

本发明药物组合物包含治疗有效量的活但减毒的、灭活的或死的 hSARS 病毒，或重组或嵌合的 hSARS 病毒以及药物可接受的载

体。在一个具体实施方案中，术语“药物可接受的”指得到联邦政府或州政府的管理机关批准，或被列入美国药典或其它通常公认的药典中，以供在动物中、更具体在人类中使用。术语“载体”指与药物组合物一起给予的稀释剂、佐剂、赋形剂或介质。这种药物载体可以是无菌液体如水和油，包括石油、动物、植物或合成来源的液体，如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内给予药物组合物时，水是优选的载体。盐水溶液和葡萄糖及甘油水溶液也可用作液体载体，尤其是用于可注射溶液。合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、石灰石、硅胶、硬脂酸钠、一硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。如需要，组合物也可含有少量的湿润剂或乳化剂或 pH 缓冲剂。这些组合物可以溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、缓释剂等形式出现。组合物可与传统的粘合剂和载体如甘油三酯一起配制成栓剂。口服剂型可包含标准的载体，如药物级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。合适的药物载体的实例在 E. W. Martin 著的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中有描述。剂型应与给药方式相适应。

在优选的实施方案中，组合物按照常规程序配制成适合供静脉内给予人类的药物组合物。典型的是，供静脉内给药的组合物是无菌等渗水缓冲液的溶液。必要时，组合物也可包括增溶剂和局部麻醉剂如利多卡因，以减轻注射部位的疼痛。通常，各成分以单位剂量形式单独或混和供应，例如作为在密封容器如安瓿或小袋中的冻干粉或无水浓缩物，容器上标明活性药物的量。在组合物通过输液给药的情况下，其可用装有无菌药物级水或盐水的输液瓶来调剂。在组合物通过注射给药的情况下，可提供一安瓿注射用无菌水或盐水，以便在给药前混合各成分。

本发明药物组合物可配制成中性形式或盐形式。药物可接受的

盐包括与游离氨基形成的盐，如来源于盐酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等的盐，以及与游离羧基形成的盐，如来源于氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、氢氧化铁、异丙胺、三乙胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等的盐。

本发明药物组合物能有效治疗具体病状或病症的量须取决于病状或病症的性质，可通过标准的临床技术来确定。另外，可任选采用体外试验来帮助确定最佳的剂量范围。在制剂中待采用的精确剂量也须取决于给药途径和疾病或病状的严重程度，且应按照执业医师的判断和各个患者的情况来决定。但是，静脉内给药的合适剂量范围通常是每公斤体重约 20-500 微克活性化合物。鼻内给药的合适剂量范围通常是约 0.01 pg/kg 体重至 1 mg/kg 体重。有效剂量可从得自体外或动物模型测试系统的量效曲线推知。

栓剂通常含有 0.5%-10% (重量)的活性成分；口服剂型优选含有 10%-95%的活性成分。

本发明还提供包含一个或多个容器的药物小包或药盒，容器中装有一种或多种本发明药物组合物成分。可以任选伴随这种容器的是一份管理药品或生物制品的生产、使用或销售的政府机关的规定形式的通知书，该通知书反映了政府机关对生产、使用或销售人用药品或生物制品的批准。在一个优选实施方案中，药盒包含本发明抗病毒剂，例如对 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 核苷酸序列编码的多肽、或图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107) 和图 12 (SEQ ID NO: 1109-1589、1591-1964 和 1966-2470)所示的多肽、或任何 hSARS 表位、或本发明多肽或蛋白质、或本发明核酸分子具有特异性的抗体，其可单独存在，或与佐剂、抗病毒药物、抗生素、止痛剂、支气管扩张药或其它药物可接受赋形剂组合。

本发明进一步包括这种药盒，其包含含有本发明药物组合物的容器和使用说明书。



## 5.7 检测试验

本发明提供在来自 SARS 患者的生物样品如血液、血清、血浆、唾液、尿等中检测免疫特异性结合 hSARS 病毒的抗体的方法。在一个具体实施方案中，所述方法包括将样品与直接固定化在底物上的 hSARS 病毒，例如保藏号为 CCTCC-V200303 的 hSARS 病毒或具有 SEQ ID NO: 15 基因组核酸序列的 hSARS 病毒接触，然后直接检测或通过标记的异源抗同种型抗体间接检测与病毒结合的抗体。在另一具体实施方案中，样品与被 hSARS 病毒，例如保藏号为 CCTCC-V200303 的 hSARS 病毒或具有 SEQ ID NO: 15 基因组核酸序列的 hSARS 病毒感染的宿主细胞接触，然后被结合的抗体可通过以下 6.5 节描述的免疫荧光试验来检测。

检测生物样品中本发明多肽或核酸是否存在的示例性方法包括，从各种来源获得生物样品，将样品与能够检测 hSARS 病毒的表位或核酸(例如 mRNA、基因组 RNA)的化合物或试剂接触，这样检测样品中 hSARS 病毒的存在。检测本发明 hSARS mRNA 或基因组 RNA 的优选试剂是能够与编码本发明多肽的 mRNA 或基因组 RNA 杂交的标记核酸探针。该核酸探针可以是例如包含或由 SEQ ID NO: 1、11、13、15、2471 或 2473 核苷酸序列或其部分组成的核酸分子，如长度为至少 15、20、25、30、50、100、250、500、750、1000 或更多连续核苷酸的寡核苷酸，其在严格条件下足以特异性与 hSARS mRNA 或基因组 RNA 杂交。

在另一优选的具体实施方案中，样品中 hSARS 病毒的存在是使用如下引物通过逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)来检测的，所述引物基于 hSARS 病毒(例如保藏检索号 CCTCC-V200303 的 hSARS 病毒或具有 SEQ ID NO: 15 基因组核酸序列的 hSARS 病毒)的基因组的部分核苷酸序列构建，或基于 SEQ ID NO: 1、11、13、2471 或 2473 核苷酸序列构建。在一个非限制性具体实施方案中，用于 RT-PCR 方法的优选引物是：5'-TACACACCTCAGCGTTG-3' (SEQ ID NO: 3)

和 5'-CACGAACGTGACGAAT-3' (SEQ ID NO: 4), 在 2.5 mM MgCl<sub>2</sub> 存在下, 热循环例如但不限于 94°C 8 分钟, 随后 94°C 1 分钟、50°C 1 分钟、72°C 1 分钟的循环 40 次(另参见下文 6.7 和 6.8 节)。在优选实施方案中, 引物包含 SEQ ID NO: 2475 和 2476 核苷酸序列或 SEQ ID NO: 2480 和 2481 核苷酸序列。在优选实施方案中, 热循环为 94°C 10 分钟, 然后 94°C 30 秒、56°C 30 秒、72°C 30 秒的循环 40 次, 72°C 10 分钟。在优选实施方案中, 引物包含 SEQ ID NO: 2477 和 2478 核苷酸序列。在更优选的具体实施方案中, 本发明提供实时定量 PCR 试验以如下检测生物样品中 hSARS 病毒的存在: 从样品提取总 RNA, 对提取总 RNA 进行逆转录获得 cDNA, 使用特定的引物如具有 SEQ ID NO: 3 和 4 核苷酸序列的引物以及荧光染料如 SYBR<sup>®</sup> Green I (其当非特异性与双链 DNA 结合时会发出荧光), 使 cDNA 经历 PCR 反应。由于经一系列热循环后产生 PCR 产物, 在各延伸步骤结束时捕捉这些反应的荧光信号, 从而可以基于扩增图定量测定样品中的病毒负载量(参见下文 6.7 节)。

优选检测 hSARS 的试剂是特异性结合本发明多肽或任何 hSARS 表位的抗体, 优选具有可检测标记的抗体。所述抗体可以是多克隆抗体, 或更优选为单克隆抗体。可使用完整的抗体或其片段(例如 Fab 或 F(ab')<sub>2</sub>)。

涉及探针或抗体的术语“标记”包括通过将可检测物质偶联(即物理连接)到探针或抗体以对探针或抗体进行直接标记, 以及通过与被直接标记的另一试剂反应以对探针或抗体进行间接的标记。间接标记的实例包括用荧光标记的第二抗体检测第一抗体和用生物素对 DNA 探针进行末端标记, 这样就可用荧光标记的链霉抗生物素蛋白来检测。本发明检测方法可用于体外或体内检测样品中的 mRNA、蛋白质(或任何表位)或基因组 RNA。例如体外检测 mRNA 的技术包括 Northern 杂交、原位杂交、RT-PCR 和 RNA 酶保护。体外检测 hSARS 表位的技术包括酶联免疫吸附试验(ELISA)、蛋白质印迹、免疫沉淀

法和免疫荧光法。体外检测基因组 RNA 的技术包括 Northern 杂交、RT-PCR 和 RNA 酶保护。此外，体内检测 hSARS 的技术包括向对象生物体中引入针对多肽的标记抗体。例如，抗体可用放射性标志标记，所述放射性标志在对象生物体中的存在和位置可通过标准成像技术(包括放射自显影术)来检测。

在一个具体实施方案中，本发明方法进一步包括从对照对象获得对照样品，将对照样品与能检测 hSARS (例如本发明多肽或编码本发明多肽的 mRNA 或基因组 RNA)的化合物或试剂接触，从而检测样品中 hSARS 或多肽或编码多肽的 mRNA 或基因组 RNA 的存在，并将对照样品中 hSARS 或多肽或编码多肽的 mRNA 或基因组 RNA 的存在与待测样品中 hSARS 或多肽或编码多肽的 mRNA 或基因组 RNA 的存在相比较。

本发明还包括检测待测样品中 hSARS 或本发明多肽或核酸的存在的试剂盒。所述试剂盒可例如包含能检测待测样品中 hSARS 或多肽或编码多肽的核酸分子的标记化合物或试剂，在某些实施方案中，还包含确定样品中多肽或 mRNA 的量的工具(例如结合多肽的抗体或与编码多肽的 DNA 或 mRNA 结合的寡核苷酸探针)。试剂盒还可包含使用说明书。

对于基于抗体的试剂盒，其可包含例如：(1)第一抗体(例如连接到固体支持体上)，其结合本发明多肽或 hSARS 表位；任选(2)不同的第二抗体，其结合多肽或第一抗体，且缀合到可检测的试剂上。

对于基于寡核苷酸的试剂盒，其可包含例如：(1)寡核苷酸，例如可检测地标记的寡核苷酸，其可与编码本发明多肽的核酸序列或 hSARS 基因组内的序列杂交，或(2)一对引物，其可用于扩增含有 hSARS 序列的核酸分子。所述试剂盒还可包含例如缓冲剂、防腐剂或蛋白质稳定剂。所述试剂盒也可包含用于检测可检测的试剂所需的成分(例如酶或底物)。所述试剂盒还可含有一种对照样品或一系列对照样品，所述对照样品可用来进行试验并与待测样品所含的相比

较。试剂盒的各成分通常封闭在单独的容器中，所有的各种容器与使用说明书一起装在单一包装物中。

### **5.8 鉴定抗病毒剂的筛选试验**

本发明提供用于鉴定抑制 hSARS 病毒感染宿主或宿主细胞能力的化合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供用于鉴定降低 hSARS 病毒在宿主或宿主细胞中复制能力的化合物的方法。可使用普通技术人员熟知的任何技术筛选破坏或降低 hSARS 病毒感染宿主和/或在宿主或宿主细胞中复制的能力的化合物。

在某些实施方案中，本发明提供用于鉴定抑制 hSARS 病毒在哺乳动物或哺乳动物细胞中复制能力的化合物的方法。更具体地说，本发明提供用于鉴定抑制 hSARS 病毒感染哺乳动物或哺乳动物细胞能力的化合物的方法。在某些实施方案中，本发明提供用于鉴定抑制 hSARS 病毒在哺乳动物细胞中复制能力的化合物的方法。在一个具体实施方案中，哺乳动物细胞是人细胞。

在另一实施方案中，将细胞与测试化合物接触并用 hSARS 病毒感染。在某些实施方案中，对照培养物在测试化合物不存在下用 hSARS 病毒感染。细胞可在用 hSARS 病毒感染之前、同时或之后与测试化合物接触。在一个具体实施方案中，细胞是哺乳动物细胞。在一个甚至更具体实施方案中，细胞是人细胞。在某些实施方案中，细胞与测试化合物一起孵育至少 1 分钟、至少 5 分钟、至少 15 分钟、至少 30 分钟、至少 1 小时、至少 2 小时、至少 5 小时、至少 12 小时或至少 1 天。病毒的滴度可在试验的任何时间进行测量。在某些实施方案中，测定培养物中病毒生长的时间进程。如果在测试化合物存在下病毒生长被抑制或降低，则测试化合物可鉴定为对抑制或降低 hSARS 病毒的生长或感染有效。在一个具体实施方案中，测试抑制或降低 hSARS 病毒生长的化合物抑制或降低其它病毒生长速率的能力，以测试其对 hSARS 病毒的特异性。

在一个实施方案中,将测试化合物给予模型动物,后者用 hSARS 病毒感染。在某些实施方案中,对照模型动物用 hSARS 病毒感染但不给予测试化合物。测试化合物可在用 hSARS 病毒感染之前、同时或之后给予。在一个具体实施方案中,模型动物是哺乳动物。在一个甚至更具体实施方案中,模型动物是可以是但不限于棉鼠、小鼠或猴。模型动物中的病毒滴度可在试验的任何时间进行测量。在某些实施方案中,测定培养物中病毒生长的时间进程。如果在测试化合物存在下病毒生长被抑制或降低,则测试化合物可鉴定为对抑制或降低 hSARS 病毒的生长或感染有效。在一个具体实施方案中,测试抑制或降低模型动物中 hSARS 生长的化合物抑制或降低其它病毒生长速率的能力,以测试其对 hSARS 病毒的特异性。

## 6. 实施例

以下实施例说明了新型 hSARS 病毒的分离和鉴定。这些实施例不应被解释为对本发明的限制。

### 方法和结果

使用 Wiedbrauk DL 和 Johnston SLG 的 Manual of Clinical Virology, Raven Press, New York, 1993 作为一般参考文献。

#### 6.1 临床对象

本研究包括共 50 名符合 SARS 的世界卫生组织(WHO)修正定义的患者,他们于 2003 年 2 月 26 日至 3 月 26 日之间被香港特别行政区(HKSAR)的两个急性病地区医院收治(WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS) 2000, Weekly Epidemiol Rec. 78: 81-83)。本研究还包括另外一名患者的肺部活组织检查,该患者患典型的 SARS 并被第三家医院收治。简单的说, SARS 的病例定义是: (i)发热 38°C 或更高; (ii)咳嗽或气短; (iii)胸部 X 光照片显示新的肺部浸润; 及(iv)具有与 SARS 患者的接触史或对覆盖典型和非典型肺炎的经验抗生

素药物( $\beta$ -内酰胺和大环内酯药物、氟喹诺酮或四环素)无反应。

从所有患者收集鼻咽抽吸物和血清样品。从一些患者身上可获得成对的急性期和康复期的血清和粪便。对来自一个患者的肺部活组织进行处理,供病毒培养、RT-PCR、常规组织病理学检查和电子显微镜检查用。供其它疾病的微生物试验用的鼻咽抽吸物、粪便和血清在盲试情况下加入本研究中,作为对照物。

由主治医师和临床微生物学者对医疗记录进行回顾审阅。进行常规血液学、生物化学和微生物学检查,包括血液和痰的细菌培养、血清学研究,并收集鼻咽抽吸物进行病毒学试验。

## **6.2 细胞系**

FRhK-4 (胎猕猴肾)细胞在含1%胎牛血清、1%链霉素和青霉素、0.2%制霉菌素和0.05%硫酸庆大霉素的极限必需培养基(MEM)中维持。

## **6.3 病毒感染**

用来自两个患者(参见下文“结果”一节)、处于病毒转运培养基中的200  $\mu$ l临床(鼻咽抽吸物)样品感染FRhK-4细胞。将接种细胞在37°C下温育1小时。然后将含1  $\mu$ g胰蛋白酶的1 ml MEM加入到培养物中,将感染细胞在提供5%二氧化碳的37°C培养箱中温育。温育2-4天后,观察感染细胞中出现的细胞病变效应。使感染细胞传代成为新的FRhK-4细胞,在接种后1天内观察细胞病变效应。通过免疫荧光试验测试感染细胞的流感病毒A、流感病毒B、呼吸道合胞体病毒、副流感病毒1型、2型和3型、腺病毒和人间质肺病毒(hMPV),所有病例的试验结果均为阴性。还通过RP-PCR测试感染细胞的流感病毒A和人间质肺病毒,结果为阴性。

#### **6.4 病毒形态学**

收集如上制备的感染细胞，离心成颗粒状物，处理细胞颗粒状物，供进行薄切片透射电子显微镜检。在感染两个临床样本的细胞中鉴定出病毒体，但在不被病毒感染的对照细胞中没有。从感染细胞分离的病毒体约有 70-100 纳米(图 2)。病毒衣壳主要发现于高尔基体和内质网的小泡中，在细胞质中也有发现。在细胞膜中也发现病毒体。

对一份病毒分离物进行超离心，用磷钨酸对所得细胞颗粒状物进行负染色。这样显示了具有冠状病毒科特征的病毒体。由于迄今已识别的人类冠状病毒已知并不会导致类似疾病，本发明人认为所述病毒分离物代表了感染人类的新型病毒。

#### **6.5 对分离病毒的抗体应答**

为进一步确认此新型病毒在受感染患者中引起 SARS，从 SARS 患者身上获取血清样品，进行中和试验。将典型稀释的血清(x50、x200、x800 和 x1600)与用丙酮固定的感染 hSARS 的 FRhK-4 细胞一起在 37°C 下温育 45 分钟。然后用磷酸缓冲的盐水洗涤温育细胞，用抗人 IgG-FITC 缀合抗体染色。然后洗涤细胞，在荧光显微镜下检查。在这些实验中，在 8 名 SARS 患者中发现阳性信号(图 3)，表明这些患者对此冠状病毒科新型人呼吸道病毒具有 IgG 抗体应答。与此对比，在 4 份阴性对照成对血清中没有信号检出。受试患者的抗 hSARS 抗体的血清滴度见表 1。

表 1

姓名	日期	实验编号	抗 SARS
患者 A	03 年 2 月 25 日	S2728	<50
	03 年 3 月 6 日	S2728	1600
患者 B	03 年 2 月 26 日	S2441	50
	03 年 3 月 3 日	S2441	200
患者 C	03 年 3 月 4 日	S3279	200
	03 年 3 月 14 日	S3279	1600
患者 D	03 年 3 月 6 日	M41045	<50
	03 年 3 月 11 日	MB943703	800
患者 E	03 年 3 月 4 日	M38953	<50
	03 年 3 月 18 日	KWH03/3601	800
对照 F	03 年 2 月 13 日	M27124	<50
	03 年 3 月 1 日	MB942968	<50
患者 G	03 年 3 月 3 日	M38685	<50
	03 年 3 月 7 日	KWH03/2900	可疑
盲试样品:			
1a *	急性期		<50
1b	康复期		1600
2a *	急性期		50
2b	康复期		>1600
3a *	急性期		50
3b	康复期		>1600
4a *	急性期		<50
4b	康复期		<50
5a *	急性期		<50
5b	康复期		<50



6a *	急性期	<50
6b	康复期	<50

注: \* SARS 患者

这些结果表明, 此冠状病毒科新成员是 SARS 的关键病原体。

### 6.6 hSARS 病毒的序列

感染后两天从感染或未感染 FrHK-4 细胞收获总 RNA。用 Superscript II 逆转录酶(Invitrogen)按生产商的推荐在含 10 pg 简并引物(5'-GCCGGAGCTCTGCAGAATTCNNNNNNN-3', N=A、T、G 或 C; SEQ ID NO: 5)的 20  $\mu$ l 反应混合物中对 100 ng 纯化 RNA 进行逆转录。然后通过 QIAquick PCR 纯化试剂盒按生产商的使用说明纯化逆转录产物, 洗脱到 30  $\mu$ l 的 10 mM Tris-HCl (pH 8.0)中。将 3  $\mu$ l 纯化 cDNA 产物加入到含以下成分的 25  $\mu$ l 反应混合物中: 2.5  $\mu$ l 10x PCR 缓冲液、4  $\mu$ l 25 mM MgCl<sub>2</sub>、0.5  $\mu$ l 10 mM dNTP、0.25  $\mu$ l AmpliTaq Gold<sup>®</sup> DNA 聚合酶 (Applied Biosystems)、2.5  $\mu$ Ci [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]CTP (Amersham)、2  $\mu$ l 10  $\mu$ M 引物(5'-GCCGGAGCTCTGCAGAATTC-3'; SEQ ID NO: 6)。按以下程序对反应进行热循环: 94 $^{\circ}$ C 8 分钟, 然后 94 $^{\circ}$ C 1 分钟、40 $^{\circ}$ C 1 分钟, 72 $^{\circ}$ C 2 分钟的循环 2 次。该热循环后, 进行 94 $^{\circ}$ C 1 分钟、60 $^{\circ}$ C 1 分钟、72 $^{\circ}$ C 1 分钟的循环 35 次。取 6  $\mu$ l PCR 产物进行 5% 变性聚丙烯酰胺凝胶电泳分析。将凝胶对 X 光片曝光, X 光片曝光过夜后显影。将只在感染细胞样品中鉴定出的独特 PCR 产物从凝胶中分离出来, 用 50  $\mu$ l 1x TE 缓冲液洗脱。然后将洗脱的 PCR 产物在含有以下成分的 25  $\mu$ l 反应混合物中再扩增: 2.5  $\mu$ l 10x PCR 缓冲液、4  $\mu$ l 25 mM MgCl<sub>2</sub>、0.5  $\mu$ l 10 mM dNTP、0.25  $\mu$ l AmpliTaq Gold<sup>®</sup> DNA 聚合酶(Applied Biosystems)、1  $\mu$ l 10  $\mu$ M 引物(5'-GCCGGA GCTCTGCAGAATT-C-3'; SEQ ID NO: 6)。按以下程序对反应进行热循环: 94 $^{\circ}$ C 8 分钟, 然后 94 $^{\circ}$ C 1 分钟、60 $^{\circ}$ C 1 分钟、72 $^{\circ}$ C 1 分钟

的循环 35 次。用 TOPO TA 克隆试剂盒(Invitrogen)克隆 PCR 产物, 将连接的质粒转化到 TOP 10 大肠杆菌(*E.coli*)感受态细胞(Invitrogen)中。PCR 插入片段通过 BigDye 循环测序试剂盒按生产商(Applied Biosystems)的建议进行测序, 测序产物通过自动测序仪(Applied Biosystems, 型号 3770)进行分析。获得的序列(SEQ ID NO: 1)见图 1。从获得的 DNA 序列推断的氨基酸序列(SEQ ID NO: 2)显示, 其与已鉴定冠状病毒的聚合酶蛋白有 57%的同源性。

与此类似, 从 hSARS 病毒获得另外两种部分序列(SEQ ID NO: 11 和 13)及推断的氨基酸序列(分别为 SEQ ID NO: 12 和 14)见图 8 (SEQ ID NO: 11 和 12)和图 9 (SEQ ID NO: 13 和 14)。

hSARS 病毒的整个基因组序列见图 10 (SEQ ID NO: 15)。以全部三种读框(SEQ ID NO: 16、240 和 737)获得的 SEQ ID NO: 15 的推断氨基酸序列见图 11 (SEQ ID NO: 17-239、241-736 和 738-1107)。以全部三种读框(SEQ NO: 1108、1590 和 1965)获得的 SEQ ID NO: 15 互补序列的推断氨基酸序列见图 12 (SEQ ID NO: 1109-1589、1591-1964 和 1966-2470)。

### **6.7 鼻咽抽吸物中 hSARS 病毒的检测**

首先, 通过快速免疫荧光抗原检测法检查鼻咽抽吸物(NPA)中的流感病毒 A 和 B、副流感病毒 1 型、2 型和 3 型、呼吸道合胞体病毒和腺病毒(Chan KH, Maldeis N, Pope W, Yup A, Ozinskas A, Gill J, Seto WH, Shortridge KF, Peiris JSM. Evaluation of Directigen Fly A+B test for rapid diagnosis of influenza A and B virus infections. *J Clin Microbiol.* 2002; **40**: 1675-1680), 在 Mardin Darby 犬肾细胞、LLC-Mk2、RDE、Hep-2 和 MRC-5 细胞中培养鼻咽抽吸物的常规呼吸道病原体(Wiedbrauk DL, Johnston SLG. *Manual of clinical virology.* Raven Press, New York.1993)。随后, 将胎猕猴肾细胞(FRhk-4)和 A-549 细胞加入到所用的一系列细胞系中。直接对临床样本进行逆转录

聚合酶链反应(RT-PCR)以检测流感病毒 A (Fouchier RA, Bestebroer TM, Herfst S, Van Der Kemp L, Rimmelzwan GF, Osterhaus AD. Detection of influenza A virus from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene. *J Clin Microbiol.* 2000; **38**: 4096-101)和人间质肺病毒(HMPV)。用于 HMPV 的引物为：第一轮，5'- AARGTSAATGCATCAGC-3' (SEQ ID NO: 7)和 5'- CAKATTYTGCTTATGCTTTC- 3' (SEQ ID NO: 8); 及嵌套引物：5'- ACACCTGTTACAATACCAGC-3' (SEQ ID NO : 9) 和 5'- GACTTGAGTCCCAGCTCCA-3' (SEQ ID NO: 10)。嵌套 PCR 产物的大小是 201 bp。用针对支原体的 ELISA 筛选细胞培养物(Roche Diagnostics GmbH, Roche, Indianapolis, USA)。

### **RT-PCR 试验**

对来自两个患者的 hSARS 病毒进行培养和遗传测序后(参见上文 6.6 节)，开发出用于从 NPA 样品检测 hSARS 病毒的 RT-PCR。来自临床样品的总 RNA 用随机六聚体进行逆转录，cDNA 用引物 5'- TACACACCTCAGCGTTG-3' (SEQ ID NO: 3)和 5'-CACGAACGTG-ACGAAT-3' (SEQ ID NO: 4)在 2.5 mM MgCl<sub>2</sub> 存在下扩增(94°C 8 分钟，然后 94°C 1 分钟、50°C 1 分钟、72°C 1 分钟的循环 40 次)，所述两种引物是基于 hSARS 病毒基因组构建的。

典型的 RT-PCR 方案概述如下：

#### **1. RNA 提取**

通过 QIAquick 病毒 RNA 提取试剂盒从 140 µl NPA 样品中提取 RNA，在 50 µl 洗脱缓冲液中洗脱。

## 2. 逆转录

RNA	11.5 $\mu$ l
0.1 M DTT	2 $\mu$ l
5x 缓冲液	4 $\mu$ l
10 mM dNTP	1 $\mu$ l
Superscript II, 200 U/ $\mu$ l (Invitrogen)	1 $\mu$ l
随机六聚体, 0.3 $\mu$ g/ $\mu$ l	0.5 $\mu$ l

反应条件                      42°C, 50 分钟  
                                      94°C, 3 分钟  
                                      4°C

## 3. PCR

如下在 50  $\mu$ l 反应物中扩增通过随机引物产生的 cDNA:

cDNA	2 $\mu$ l
10 mM dNTP	0.5 $\mu$ l
10x 缓冲液	5 $\mu$ l
25 mM MgCl <sub>2</sub>	5 $\mu$ l
25 $\mu$ M 正向引物	0.5 $\mu$ l
25 $\mu$ M 反向引物	0.5 $\mu$ l
AmpliTaq Gold® 聚合酶, 5U/ $\mu$ l (Applied Biosystems)	0.25 $\mu$ l
水	36.25 $\mu$ l

热循环条件: 95°C 10 分钟, 然后 95°C 1 分钟、50°C 1 分钟、72°C

1 分钟的循环 40 次。

## 4. 引物序列

引物基于 hSARS 病毒的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶编码序列 (SEQ ID NO: 1) 设计。

正向引物: 5' TACACACCTCAGCGTTG 3' (SEQ ID NO: 3)

反向引物: 5' CACGAACGTGACGAAT 3' (SEQ ID NO: 4)

产物大小: 182 bp

### **实时定量 PCR 试验**

通过 QIAamp<sup>®</sup>病毒 RNA 微型试剂盒(Qiagen)按生产商的说明从 140  $\mu$ l 鼻咽抽吸物(NPA)提取总 RNA。在含有 0.15  $\mu$ g 随机六聚体、10 mmol/L DTT 和 0.5 mmol/L dNTP 的 20  $\mu$ l 反应混合物中, 将 10  $\mu$ l 洗脱的 RNA 样品用 200 U Superscript<sup>®</sup>II 逆转录酶(Invitrogen)按说明进行逆转录。然后互补 DNA 在 SYBR<sup>®</sup> Green I 荧光反应(Roche)混合物中进行扩增。简单的说, 含有 2  $\mu$ l 的 cDNA、3.5 mmol/L MgCl<sub>2</sub>、0.25  $\mu$ mol/L 正向引物(5'-TACACACCTCAGCGTTG-3'; SEQ ID NO: 3)和 0.25  $\mu$ mol/L 反向引物(5'-CACGAACGTGACGAAT-3'; SEQ ID NO: 4)的 20  $\mu$ l 反应混合物中, 用 Light-Cycler (Roche)按 PCR 程序[95 $^{\circ}$ C 10 分钟, 然后 95 $^{\circ}$ C 10 分钟; 57 $^{\circ}$ C 5 秒; 72 $^{\circ}$ C 9 秒的循环 50 次]进行热循环。含有目标序列的质粒用作阳性对照。这些反应的荧光信号在每个循环的延伸步骤结束时捕捉。为确定试验的特异性, 在试验结束时对 PCR 产物(184 个碱基对)进行解链曲线分析(65 $^{\circ}$ C 至 95 $^{\circ}$ C, 每秒 0.1 $^{\circ}$ C)。

## **6.8 患者中 hSARS 病毒 N-基因的检测**

### **6.8.1 SARS 患者中冠状病毒的 RT-PCR 诊断方法**

所需设备(96 个样品):

1  $\times$  SV 总 RNA 分离系统

2  $\times$  Mega 滴定板

3  $\times$  96-孔 PCR 板

1  $\times$  0.5-10  $\mu$ l 多道移液器

1  $\times$  10-100  $\mu$ l 多道移液器

1  $\times$  20-200  $\mu$ l 多道移液器

- 1 × 真空泵
- 1 × 带有微量测试板吊桶的吊桶式转头
- 2 × PCR 仪(与 96-孔板相容)
- 1 × 凝胶电泳仪

#### 阶段 1\*-临床样品处理(1 个医学人员/临床技师)

- 500 μl 病毒运输培养基(在每升 Earle 平衡盐溶液中含有 2g 碳酸氢钠, 5 g 牛血白蛋白, 200 μg 万古霉素, 18 μg 阿米卡星和 160 U 制霉菌素)中的来自各个对象的样品等份装入 96-孔 mega 滴定板的孔中, 孔中有 500 μl 裂解缓冲液(1 ×), 其中含 100 μl 完全极限必须培养基中的 PK-15 细胞(ATCC CCL-33;  $5.0 \times 10^5$  细胞/ml), 以 Earle 盐(EMEM, Invirtogen)用作内部对照\*\*。
- 通过抽吸 3 次混合裂解物。
- 进入阶段 2。

\* 阶段 1 应在 III 级生物安全柜内进行。

\*\*96-孔平台中至少应包括两个阴性样品作为阴性对照。

#### 阶段 2-总 RNA 提取(1 个实验室技师)

- 设置多头抽真空装置。将结合板置于多头抽真空装置基座(Manifold Base)上。
- 将裂解物从 mega 滴定板转移到 SV 96 结合板(结合板)的各孔中。
- 施加真空直到裂解物通过结合板。移去真空。
- 向结合板的各孔中加入 500 μl SV RNA 洗涤溶液(洗涤溶液)。
- 施加真空直到洗涤溶液通过结合板。移去真空。
- 如下制备用于整个 96-孔板的 DNA 酶孵育混合物:
 

黄色内核缓冲液(yellow core buffer)	2 ml
0.09M MnCl <sub>2</sub>	250 μl
DNA 酶 I	250 μl
- 将 25 μl 新鲜制备的 DNA 酶孵育混合物直接施用于结合板的膜。
- 在 20-25°C 孵育 10 分钟。

- 向结合板各孔中加入 200  $\mu\text{l}$  SV DNA 酶停止溶液。
- 施加真空直到 SV DNA 酶停止溶液通过结合板。移去真空。
- 向结合板各孔中加入 500  $\mu\text{l}$  洗涤溶液。
- 施加真空直到洗涤溶液通过结合板。关闭真空。
- 3000  $\times$  g 离心结合板 30 秒以除去残余洗涤溶液。
- 将结合板转移至 96-孔 RT 板的顶部。
- 向结合板各孔中加入 50  $\mu\text{l}$  无核酸酶水以洗脱 RNA。
- 在室温下孵育 1 分钟。
- 4 $^{\circ}\text{C}$  下 3000  $\times$  g 离心结合板 1 分钟。
- 收集洗脱的 RNA 至 96-孔 RT 板中。
- 向板的各孔中加入 5  $\mu\text{l}$  3 M 乙酸钠和 200  $\mu\text{l}$  95%乙醇。
- 将 RT 板置于冰上，孵育 15 分钟。
- 4 $^{\circ}\text{C}$  下 3000  $\times$  g 离心板 15 分钟。
- 通过倒置板弃去上清，在干净的纸巾上吸干。
- 用 200  $\mu\text{l}$  70%乙醇洗涤沉淀。
- 4 $^{\circ}\text{C}$  下 3000  $\times$  g 离心板 10 分钟。
- 通过倒置板弃去上清，在干净的纸巾上吸干。
- 空气干燥沉淀 5 分钟。
- 向各孔中加入 12  $\mu\text{l}$  无核酸酶的水。
- 短暂旋涡振荡板，以溶解沉淀(实例结果参见图 18)。
- 进入阶段 3。

### 阶段 3-逆转录(1 个实验室技师)

- 在 1.5-ml 试管中如下制备用于整个 96-孔板的 RT 通用混合物(100 个反应):

	每个反应	$\times 100$
随机六聚物, 3 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$	0.05 $\mu\text{l}$	5 $\mu\text{l}$
DNTP, 10 mM	1 $\mu\text{l}$	100 $\mu\text{l}$
第一链缓冲液, 5 $\times$	4 $\mu\text{l}$	400 $\mu\text{l}$

DTT, 0.1 M	2 $\mu$ l	200 $\mu$ l
<u>Superscript II, 200 U/<math>\mu</math>l</u>	<u>1 <math>\mu</math>l</u>	<u>100 <math>\mu</math>l</u>
总计	8.05 $\mu$ l	805 $\mu$ l

- 将 100  $\mu$ l RT 混合物等分至干净的 96-孔通用混合物板的 8 个孔中。
- 从该板转移 8.05  $\mu$ l RT 混合物至含 12  $\mu$ l RNA 的 RT 板各孔中，通过用多道移液器抽吸 3 次混合。在每次转移后更换吸头。
- 42°C 孵育样品 50 分钟，然后 70°C 孵育 15 分钟。
- 进入阶段 4。

#### 阶段 4-N-基因特异性 PCR (1 个实验室技师)

- 在两个 2059 培养管中如下制备用于整个 96-孔板的 PCR 通用混合物(100 个反应):

	<u>N-特异性 PCR</u>		<u>对照 PCR</u>	
	每个 25 $\mu$ l 反应	$\times 100$	每个 25 $\mu$ l 反应	$\times 100$
mQH <sub>2</sub> O	18.65 $\mu$ l	1865 $\mu$ l	17.65 $\mu$ l	1765 $\mu$ l
10 $\times$ PCR 缓冲液	2.5 $\mu$ l	250 $\mu$ l	2.5 $\mu$ l	250 $\mu$ l
25 mM MgCl <sub>2</sub>	1.5 $\mu$ l	150 $\mu$ l	2.5 $\mu$ l	250 $\mu$ l
10 mM dNTP	0.25 $\mu$ l	25 $\mu$ l	0.25 $\mu$ l	25 $\mu$ l
正向引物 10 $\mu$ M	0.5 $\mu$ l	50 $\mu$ l	0.5 $\mu$ l	50 $\mu$ l
反向引物 10 $\mu$ M	0.5 $\mu$ l	50 $\mu$ l	0.5 $\mu$ l	50 $\mu$ l
AmpliTaq Gold <sup>®</sup> 500 U	0.1 $\mu$ l	10 $\mu$ l	0.1 $\mu$ l	10 $\mu$ l
模板 DNA	1 $\mu$ l	-	1 $\mu$ l	-
总计	25 $\mu$ l	2400 $\mu$ l	25 $\mu$ l	2400 $\mu$ l

- N-基因特异性 PCR 和对照 PCR 在两个单独的 PCR 板中进行。
- 将 290  $\mu$ l PCR 通用混合物等分至 96-孔 PCR 板的第一列中。
- 从第一列将 24  $\mu$ l 通用混合物等分至 PCR 板的各孔中。
- 将 1  $\mu$ l cDNA 模板(来自阶段 4)转移至 PCR 板的各孔中。
- 通过用多道移液器抽吸 3 次混合。在每次转移后替换吸头。



- 将板用密封胶带密封。
- 在两个 96-孔 PCR 仪中进行以下反应：

<u>N-基因特异性 PCR</u>		<u>对照 PCR</u>
94°C 10 分钟		94°C 10 分钟
94°C 30 秒	} 40 个循环	94°C 30 秒
56°C 30 秒		55°C 30 秒
72°C 30 秒		72°C 45 秒
72°C 10 分钟		72°C 10 分钟

- **阶段 5-凝胶电泳(1 个实验室技师)**
- 将 5 $\mu$ l N-基因特异性 PCR 产物和 5 $\mu$ l 对照 PCR 产物与 1  $\mu$ l 溴酚蓝加样染料混合。
- 将样品加样至 2%琼脂糖凝胶的孔中。
- 在 140V, 250mA 使 PCR 产物电泳 30 分钟。
- 用溴化乙锭染色凝胶。
- 用 UV 显色产物并记录结果。

### 6.8.2 使用 SEQ ID NO: 2480 和 2481 的引物

如 6.8.1 节中所述进行 RT-PCR 诊断方法，但进行某些修改。

#### 从临床样品分离 RNA

包括鼻咽抽吸物(NPA)和粪样品的临床样品由香港大学微生物系提供。此外，也收集来自 New Engl. J Med. 348: 1967-76 (Drosten C. S. 等, 2003)中所述关键患者 A 三个时间点的气管分散物和肺活组织检查。在地方医院中从 2003 年 4 月 1 日到 4 月 28 日进行样品收集。样品收集的方法如前面章节所述(也参见 Poon 等, 2003, Clinical Chemistry 49: 953-955)。从临床样品提取总 RNA 用 SV96 总 RNA Isolation System 对厂家的方案进行以下修改来进行(Promega, WI, USA)。500  $\mu$ l 病毒运输培养基(在每升 Earle 平衡盐溶液中含有 2g 碳

酸氢钠, 5 g 牛血白蛋白, 200  $\mu\text{g}$  万古霉素, 18  $\mu\text{g}$  阿米卡星和 160 U 制霉菌素)中的 NPA/粪样品与等体积 SV RNA 裂解缓冲液混合, 该缓冲液中含 100  $\mu\text{l}$  完全极限必须培养基中的猪肾上皮(PK-15)细胞(ATCC CCL-33;  $5.0 \times 10^5$  细胞/ml), 以 Earle 盐(EMEM, Invitrogen)作为内部对照。混合物转移至 SV 96 结合板的孔中。在用 500  $\mu\text{l}$  SV RNA 洗涤溶液洗涤之后, 洗脱步骤之前, 板在  $3000 \times g$  离心 30 秒以除去残留的洗涤溶液。然后 RNA 用 50  $\mu\text{l}$  无核酸酶水洗脱, 通过将板在  $3000 \times g$  离心 1 分钟, RNA 收集在干净的 96-孔 PCR 板中。通过在 5  $\mu\text{l}$  3 M 乙酸钠和 200  $\mu\text{l}$  95%乙醇存在下在冰上孵育 15 分钟, 浓缩洗脱的 RNA。4 $^{\circ}\text{C}$  下  $3000 \times g$  离心 15 分钟后, RNA 沉淀用 200  $\mu\text{l}$  75%乙醇洗涤, 溶于 12  $\mu\text{l}$  无核酸酶水中。提取的 RNA 立即逆转录成 cDNA 的第一链。

### 第一链 cDNA 的合成

使用 200 U 的 Superscript<sup>®</sup> II 逆转录酶 (Invitrogen, USA), 在含有 0.15  $\mu\text{g}$  随机六聚物、RT 缓冲液(1 $\times$ )、10 mM 二硫苏糖醇(DTT)和 0.5 mM 三磷酸脱氧核苷酸(dNTP)的 20  $\mu\text{l}$  反应液中进行逆转录。反应在 Peltier Thermal Cycler (MJ Research)中以下述条件进行: 42 $^{\circ}\text{C}$  50 分钟, 然后 70 $^{\circ}\text{C}$  15 分钟。

### 聚合酶链反应(PCR)

根据以前宣布的地方样本 HK-39 (检索号 AY278491)的全 SARS CoV 基因组序列设计引物。正向引物 (SRS251: 5'-GCAGTCAAGCCTCTTCTCG-3'; SEQ ID NO: 2480, 对应于 HK-39 SARS 即 CCTCC200303 的基因组的 28658-28676 核苷酸), 反向引物 (SRS252: 5'-GCCTCAGCAGCAGATTTC-3', SEQ ID NO: 2481; 对应于 HK-39 SARS 基因组的 28866-28883 核苷酸)从 N-基因区扩增出 225 bp 片段, 该片段与其它冠状病毒不显示同源性。扩增 RNA 依赖

性 RNA 聚合酶(1b 基因)的引物用作平行对照 (coro3: 5'-TACACACCTCAGCGTTG-3' (SEQ ID NO: 3), 对应于 18041-18057 核苷酸; 和 coro4: 5'-CACGAACGTGACGAAT-3' (SEQ ID NO: 4), 对应于 18207-18222 核苷酸, 香港大学微生物系)。两个扩增子都克隆到相同的 pCR2.1 克隆载体(图 17)。连续稀释的质粒用于测定 PCR 的动态范围和最佳条件(图 21A 和 21B)。另一套从猪 $\beta$ -肌动蛋白基因扩增 745 bp 片段的引物用作诊断 PCR 试验的内部对照( actin-F: 5'-TGAGACCTTCAACACGCC-3' (SEQ ID NO: 2482); 和 actin-R: 5'-ATCTGCTGGAAGGTGGAC-3' (SEQ ID NO: 2483))。

常规 PCR 和凝胶电泳作为预实验进行。简短地说, 使用 0.5 U 重组 Taq DNA 聚合酶(Invitrogen Life Technologies), 在含 PCR 缓冲液(1 $\times$ )、1.5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1 mM dNTPs 和正向和反向引物各 0.5 pmol 的 25  $\mu$ l 反应液中扩增来自临床样品的 1  $\mu$ l cDNA。反应在 Peltier Thermal Cycler (MJ Research)中以下述条件进行: 94 $^{\circ}$ C 3 分钟, 然后 94 $^{\circ}$ C 10 秒、56 $^{\circ}$ C 10 秒、72 $^{\circ}$ C 10 秒, 50 个循环, 以及 72 $^{\circ}$ C 下 10 分钟的最终延长步骤。扩增子用 2%琼脂糖凝胶电泳分析(图 23)。在临床样品的诊断中定量实时 PCR 用 SYBR<sup>®</sup>绿色荧光团进行。在 25  $\mu$ l 反应液中, 1  $\mu$ l cDNA 模板与 12.5  $\mu$ l (2 $\times$ ) Green PCR 通用混合物 (Applied Biosystems)和正向和反向引物各 0.5 pmol 混合。反应液体积用蒸馏水调至 25  $\mu$ l。反应在 iCycler iQ 实时 PCR 检测系统(Bio-Rad)中在与常规 PCR 相同的条件下进行。在 PCR 循环过程中, 在各延长步骤结束时收集荧光信号(FAM, 激发= 490 nm, 发射= 530 nm) (图 22A)。使用最大曲率法测定各样品的阈循环数(Ct)。10 分钟的最终延长后进行解链曲线分析(图 22B)。非 SARS 患者, 包括感染腺病毒 (n=5)、呼吸道合胞病毒(n=5)、人间质肺病毒(n=5)、流感 A 病毒(n=5)或流感 B 病毒(n=5)的患者, 来自他们的 cDNA 用作试验的阴性对照。

### RNA 印迹分析

SARS-CoV HK-39 株感染的 Vero 细胞由香港大学微生物系提供。用 TRIzol<sup>®</sup>试剂(Invitrogen Life Technologies)根据厂家的方法从细胞提取总 RNA。通过在含 3.7%甲醛的 1%琼脂糖凝胶上电泳分离 8 μg 总 RNA。RNA 通过毛细管印迹转移至正电性尼龙膜(Roche Diagnostic Corporation)上, 通过 UV 交联固定。用相同 RNA 样品合成的 cDNA 用作探针合成的模板。四对从 1b (核苷酸 18057-18222; SEQ ID NO: 2484)、S (核苷酸 21920-22107; SEQ ID NO: 2485)、M (核苷酸 26867-26996; SEQ ID NO: 2486)和 N (核苷酸 28658-28883; SEQ ID NO: 2487)基因扩增片段的引物用于探针合成。探针的 DIG-标记、杂交和条带的检测用地高辛系统(Roche Molecular Biochemcials)根据厂家的方法进行。信号用化学发光法分析(图 24)。

### 结果和讨论

大规模 RT-PCR 试验提供了监测和筛查 SARS 疑似患者的快速方法。该结果可用于补充临床诊断评估。为达到诊断目的, 试验应该是可靠的, 并且其准确度应得到保证, 以防止假阴性和假阳性结果的出现。但是, 测试的准确度可受到某些因素的影响。PCR 常见的技术问题是由于 PCR 抑制剂的存在而导致的扩增失败(参见图 21)。

这些 PCR 抑制剂包括血中发现的血红素化合物、水状和玻璃状液、肝素、EDTA、尿和多胺(Fredricks 等, 1998, J Clin. Micro. 36: 2810-16)。当前, NPA 或粪样品收集在运输培养基中, 以保持病毒体的活性。在预实验中, 当提取的总 RNA 不经任何处理直接用于第一链 cDNA 合成时, RT-PCR 被抑制(27 个样品中的 25 个)。但是, 简单的乙醇沉淀步骤后, DNA 的扩增可得到保留(图 19)。使用 SV 或 SV96 总 RNA 分离系统可得到相同的结果(数据未显示)。这表明, 培养基或 NPA/粪样品中的某些组分可影响诊断测试的下游进程。

此外, 本样品收集方法稀释了样品中的病毒滴度, 尤其是在感

染早期,当鼻和咽喉擦拭样品中的病毒滴度较低时(Drosten 等, 2003, *New England Journal of Medicine*, 互联网上在 <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2>)。这暗示用于 SARS 的 PCR 测试的敏感性依赖样品的质量和疾病过程中测试的时间。为增加测试的敏感性,从临床样品分离的总 RNA 在第一链 cDNA 合成前浓缩。

为了避免 RNA 分离和第一链 cDNA 合成过程中的失败导致的假阴性 PCR 结果,平行从临床样品和 PK-15 哺乳动物细胞提取总 RNA。图 23 表示对 48 个临床样品,包括 NPA 和粪样品的 RT-PCR 筛选结果。诊断 PCR 与  $\beta$ -肌动蛋白 PCR 平行进行。所有样品在  $\beta$ -肌动蛋白 PCR 中为阳性。该结果表明,在本文公开的单步方法中可成功地从样品提取和合成 RNA 和 cDNA。根据该内部对照,确保了从样品分离总 RNA 和合成 cDNA,这消除了由上述过程中任一个的失败导致的假阴性。而且,本文开发的 96-孔试验形式可采用高通量筛选方法,这样我们可以由 1 位临床人员在 3 小时内获得超过 90 个临床样品的诊断结果,而现有方法在单独的试管内处理样品,每个技师每天只能处理约 30-50 个样品。

实时定量 PCR 试验比传统琼脂糖凝胶电泳联合 PCR 试验更敏感(Poon 等, *J Clin. Virol.* 28: 233-8),因此被用于 SARS-CoV 诊断目的。N-基因和 1b-基因特异性 PCR 中,136 个随机选择的临床样品的 38 个中检测到了阳性信号。在这 38 个阳性中,3 个为粪样品(2.2%),35 个为 NPA 样品(25.7%)。在不同时间点使用 N-基因特异性 RT-PCR 的试验的检测率如表 2 所示。

表 2

开始日期	样品数	阳性数	检测率(%)
1-2	15	2	13.3
3-4	17	4	23.5
5-6	15	4	26.7
7-8	1	5	38.5
9-10	9	4	44.4
阴性对照	19	全部阴性	--

通过 PCR 产物的解链曲线分析证实这 38 个阳性病例的肯定性。N 基因和 1b 基因 PCR 产物的特异性解链温度(分别为 85.5°C 和 80.5°C)表明, 在反应中扩增出了目标片段。试验的特异性也由非 SARS 患者样品得到证实, 所述患者包括患有腺病毒(n=5)、呼吸道合胞病毒(n=5)、人间质肺病毒(n=5)、流感 A 病毒(n=5)和流感 B 病毒(n=5)的患者。该结果显示, 所有这些样品在测定中是阴性的(图??)。这些结果表明, N-基因特异性 RT-PCR 试验对 SARS-CoV 的诊断是特异性的。

此外, 我们还证明, N-基因特异性 PCR 比 PCR 扩增 1b RNA 聚合酶基因更敏感。首先用含有 1: 1 的 1b-和 N-基因片段的质粒构建物最优化两种 PCR 试验的扩增条件(参见图 22) (参见图 20)。获得 N-基因特异性 PCR 的动态范围(图??), 发现其 Ct 值比 1b-特异性 PCR 的 Ct 值低。这显示当使用相同拷贝数的模板时, N-基因特异性 PCR 可达到比 1b-基因特异性 PCR 更高的扩增效率。然后用来自临床样品或病毒感染的 Vero 细胞的 cDNA 进行 PCR。图 22A 表示由来自患者 A 的 NPA、气管分散物和肺活组织检查产生的 N 基因和 1b 基因特异性 PCR 荧光信号的 Ct 和半数最大值。该结果显示, 在所有阳性样品中, N 基因特异性 PCR 中产生的荧光信号比 1b 特异性 PCR 中高(平均 26.0%, 在 6.3-60%内变化)。此外, 在大多数 SARS-CoV 阳性样品中, N 基因特异性 PCR 的 Ct 值比 1b 特异性 PCR 低(0.1-4.6

个循环)(表 3)。

表 3

S/N	N	1b	$\Delta C_t$	S/N	N	1b	$\Delta C_t$	S/N	N	1b	$\Delta C_t$	S/N	N	1b	$\Delta C_t$
56851	27.1	27.8	0.6	34862	31.9	33.2	1.3	67429	35.3	35.6	0.3	68796	32.4	34.5	2.1
55751	27.6	27.7	0.1	45971	43.6	48.2	4.6	67438	28.4	27.5	-0.9	68798	28.8	28.4	-0.4
62290	41.9	43.2	1.3	45972	43.6	46.5	2.9	68116	30.0	33.5	3.5	68800	34.6	38.3	3.7
55531	41.0	43.1	2.1	45973	42.1	43.2	1.1	68118	36.7	37.7	1.0	68801	31.9	32.8	0.9
55963	41.7	42.3	0.6	69145	27.2	27.7	0.5	68134	32.4	33.2	0.8	70562	40.2	43.3	3.1
65733	43.6	44.9	1.3	56386	32.8	33.8	1.0	68184	30.6	32.4	1.8	70589	35.5	38.2	2.7
34862	33.5	33.7	0.2	55527	37.3	39.4	2.1	68185	27.5	30.1	2.6	70591	36.0	38.2	2.2
32814	38.6	40.8	2.2	56851	23.9	26.1	2.2	68187	40.3	41.5	1.2	70059	41.4	43.1	1.7
33935	35.3	36.5	1.2	69073	24.3	26.1	1.3	68788	35.5	37.6	2.1				
34861	31.4	31.7	0.3	67423	28.7	29.4	0.7	68791	34.8	35.3	0.5				

$\Delta C_t=1.49\pm 0.47$ , 95%置信区间=0.74-2.23 (F-检验)

统计学分析表明, N-基因 PCR 试验的  $C_t$  显著低于 ab-基因试验 (95%置信区间=0.74-2.23, F-检验)。N 基因特异性 PCR 更强的荧光信号和更低的  $C_t$  值为试验提供了更灵敏的诊断结果和大量靶标。

使用来自 SARS-CoV 感染的 Vero 细胞的 cDNA, 图 21B 中所示的扩增曲线表明了 N 基因和 1b 基因特异性 PCR 之间的差异。N 基因和 1b 基因特异性 PCR 的  $C_t$  分别为 35.3 和 37.8。该现象具有两个主要原因: (1) N 基因的表达水平比 1b 基因高; (2) N 基因的拷贝数比 1b 基因高得多, 因为 SARS-CoV 感染细胞中每个转录物后有一个 N 基因的拷贝。RNA 印迹分析支持了这种假设(图 24)。当 N-基因特异性 PCR 产物用作探针时, 至少 5 种来自病毒的转录物被杂交并获得阳性信号(图 24)。该结果与以下发现一致, 该发现中使用来源于 3' 未翻译区的探针通过来自 SARS-CoV 感染细胞的 RNA 的 Northern 杂交检测到了 5 种次基因组 mRNA (Rota 等, 2003, Science 300: 1394-99)。在另一方面, 当 1b PCR 产物用作探针时, 只有 2 种大分子量转录物被杂交, 表明在宿主细胞中转录和基因表达时 N 基因的拷贝数比 1b 基因高得多。Northern 杂交结果强烈支持以下结论: 作为诊断筛选的靶标, SARS-CoV 的 N 基因中 PCR 扩增区比其它区域更敏感。有可能超过一种基因组区域的扩增可增加检测的特异性(Yam

W. C.等, 2003, J: Clin. Microbiol. 41: 4521-24)。

总之, 我们已开发出了新一代 RT-PCR 诊断检测方法, 它对于检测 SARS 相关的冠状病毒比传统诊断测试更灵敏。本发明试验方法提供了高通量、高敏感性筛选平台, 使我们的规模扩大至能在单个工作线中每天检测成千上万个疑似 SARS 病例。在试验中加入 PK-15 细胞作为内部对照以及 N 基因和 1b 基因作为诊断目标的使用可增强测试的敏感性和准确度。我们采用了 96-孔实时定量 PCR 和测序形式的方法, 以缩短测试所需时间, 并得到病毒遗传型变异的信息。

## 临床结果

### 临床发现:

所有 50 个 SARS 患者均为中国种族。他们代表了 5 个不同的流行病学相关群以及符合病例定义的其它偶发病例。他们平均在症状开始后 5 天住院。他们的中值年龄是 42 岁(23 岁至 74 岁), 女性与男性的比例是 1.3。其中 14 人(28%)是医护人员, 5 人(10%)有到严重暴发 SARS 的医院的探望史。13 人(26%)在家庭接触 SARS 患者, 另外 12 人(24%)在社会上接触过 SARS 患者。4 人(8%)有最近到中国大陆的旅行史。

大部分患者的主诉是发热(90%)和气短。半数以上的患者出现咳嗽和肌痛(表 4)。少数患者出现上呼吸道症状, 如鼻溢(24%)和喉咙痛(20%)。腹泻(10%)和食欲减退(10%)也有报道。最初检查时, 听诊发现, 只有 38%的患者出现捻发音和进气减少。62%的患者报告有干咳。所有患者在接诊时经放射检查均发现实变迹象, 包括 1 个区域(36 例)、2 个区域(13 例)和 3 个区域(1 例)。



表 4

临床症状	患者数目(百分比)
发热	50 (100%)
发冷或寒战	37 (74%)
咳嗽	31 (62%)
肌痛	27 (54%)
身体不适	25 (50%)
流鼻涕	12 (24%)
喉咙痛	10 (20%)
气短	10 (20%)
食欲减退	10 (20%)
腹泻	5 (10%)
头痛	10 (20%)
头晕	6 (12%)

\* 1 名患者出现躯干斑丘疹。

大部分患者(98%)尽管发高烧,却没有白细胞增多的迹象。外周血检查发现淋巴细胞减少(68%)、白细胞减少(26%)、血小板减少(40%)和贫血(18%)(表 5)。肝实质酶丙氨酸转氨酶(ALT)和肌肉酶肌酸酐激酶(CPK)分别在 34%和 26%的病例中升高。

表 5

化验参数	平均值(范围)	异常百分比	正常范围
血红蛋白	12.9(8.9-15.9)		11.5-16.5 g/dl
贫血		9(18%)	
白细胞计数	5.17(1.1-11.4)		4-11 x 10 <sup>9</sup> /L
白细胞减少		13(26%)	
淋巴细胞计数	0.78(0.3-1.5)		1.5-4.0 x 10 <sup>9</sup> /L
显著淋巴细胞减少 (<1.0 x 10 <sup>9</sup> /L)		34(68%)	
血小板计数	174(88-351)		150-400 x 10 <sup>9</sup> /L
血小板减少		20(40%)	
丙氨酸转氨酶(ALT)	63(11-350)		6-53 U/L
ALT 升高		17(34%)	
白蛋白	37(26-50)		42-54 g/dl
低白蛋白		34(68%)	
球蛋白	33(21-42)		24-36 g/dl
球蛋白升高		10(20%)	
肌酸酐激酶	244(31-1379)		34-138 U/L
肌酸酐激酶升高		13(26%)	

通过培养、抗原检测和 PCR 对已知病毒和细菌进行的常规微生物学检查在大部分病例中为阴性。一名接入重病监护室的 74 岁男性患者的血液培养发现大肠杆菌阳性，这是因为医院获得性尿道感染。另外两名患者入院时从其痰样本中分离出肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)和流感嗜血菌(*Hemophilus influenzae*)。

给 9 名患者每 24 小时口服 500 mg 左氧氟沙星，给另外 40 名患者静脉注射(每 8 小时 1.2 g)/口服(375 mg，每日三次)阿莫西林-克拉维酸盐并每 12 小时静脉注射/口服 500 mg 克拉霉素。给 4 名患者每

日两次口服 75 mg 奥塞米韦。给 1 名患者每 24 小时静脉注射 2 gm 头孢曲松，每 24 小时口服 500 mg 阿奇霉素，每日两次口服 100 mg 金刚烷胺，以对典型和非典型肺炎进行经验覆盖。

19 名患者发展为带有氧气去饱和的严重疾病，需要接受重病监护和通气支持。自症状开始起病情恶化的平均天数是 8.3 天。症状开始后平均 6.7 天给予 49 名患者每 8 小时静脉注射利巴韦林 8 mg/kg 以及类固醇。

与需要接受重病监护和通气支持的严重并发症有关的风险因素是年老、淋巴细胞减少、ALT 受损及延迟给予利巴韦林和类固醇(表 6)。所有并发症例在接入重病监护室后用利巴韦林和类固醇治疗，而所有无并发症例在普通病房中开始服用利巴韦林和类固醇治疗。正如所料，31 个无并发症例痊愈或好转，而 8 个并发症例病情恶化，其中 1 个在本说明书写作时死亡。所有 50 名患者在本说明书写作时平均接受监控 12 天。

表 6

	并发症例 (n= 19)	无并发症例 (n= 31)	P 值
平均(SD)年龄(范围)	49.5 ± 12.7	39.0 ± 10.7	P < 0.01
男性/女性比例	8/11	14/17	N.S.
潜在疾病	5 <sup>†</sup>	1 <sup>‡</sup>	P < 0.05
接触方式			
到中国旅行	1	3	N.S.
医护人员	5	9	N.S.
到医院探访	1	4	N.S.
家庭接触	8	5	P < 0.05
社会接触	4	10	N.S.
至入院时症状平均(SD)	5.2 ± 2.0	4.7 ± 2.5	N.S.

持续时间(天)			
平均(SD)入院温度(°C)	38.8 ± 0.9	38.7 ± 0.8	N.S.
平均(SD)初始总外周	5.1 ± 2.4	5.2 ± 1.8	N.S.
WBC 计数(x 10 <sup>9</sup> /L)			
平均(SD)初始淋巴细胞	0.66 ± 0.3	0.85 ± 0.3	P < 0.05
计数(x 10 <sup>9</sup> /L)			
血小板减少的存在	8	12	N.S.
(< 150 x 10 <sup>9</sup> /L)			
肝脏功能受损检查	11	6	P < 0.01
CXR 改变(受影响区域的	1.4	1.2	N.S.
数量)			
自症状出现起病情恶化	8.3 ± 2.6	不适用	
的平均(SD)天数 §			
自症状出现起至开始给	7.7 ± 2.9	5.7 ± 2.6	P < 0.05
予利巴韦林和类固醇的			
平均(SD)天数			
病情恶化后开始给予利	12	0	P < 0.001
巴韦林和类固醇			
对利巴韦林和类固醇有	11	28	P < 0.05
反应			
结果			
好转或痊愈	10	31	P < 0.01
没有好转	8	0	P < 0.01

\* 由于病例数量少, 没有进行多变量分析;

† 2名患者有糖尿病, 1名有肥厚性梗阻性心肌症, 1名有慢性活动性乙型肝炎, 1名有脑肿瘤;

‡ 1名患者有原发性高血压;

§ 去饱和和作用需要重病监护支持;

## || 1 名患者死亡。

从两名患者身上分离了两个病毒分离物，后来鉴定为冠状病毒科成员(参见下文)。一个病毒分离物来自一名 53 岁的中国香港居民的切开肺活组织检查组织，另一个病毒分离物来自一名以往健康良好的 42 岁女性的鼻咽抽吸物。该 53 岁男性与一名来自广州、后来死于 SARS 的中国游客有 10 个小时的家庭接触史。接触两天后，他就出现发热、身体不适、肌痛和头痛症状。肺右下区有捻发音，胸部放射照片显示有相应的肺泡阴影。血液学检查显示淋巴细胞减少，为  $0.7 \times 10^9/L$ ，总白细胞和血小板计数正常。ALT (41 U/L)和 CPK (405 U/L)均受损。尽管他口服了阿奇霉素、金刚烷胺并静脉注射了头孢曲松，仍出现两侧肺部浸润物增加以及进行性氧气去饱和。因此，他入院 9 天后进行切开肺活组织检查。组织病理学检查显示中等间质炎症，分散的肺泡细胞呈现细胞巨大化、粒状两染性细胞质、细胞核增大、核仁突出。没有细胞显示出疱疹病毒或腺病毒感染的典型包涵体。该患者进行手术后需接受通气和重病监护。经验性给他静脉注射了利巴韦林和氢化可的松。但他还是在入院 20 天后死亡。在回顾时在其鼻咽抽吸物、肺活组织检查和死后的肺中发现冠状病毒样 RNA。他抗自身 hSARS 分离物的抗体滴度显著升高，从 1/200 升至 1/1600。

第二名分离出 hSARS 病毒的患者是一个以往健康良好的 42 岁女性。她曾到中国大陆的广州出行两天，回到香港五天后出现发热和腹泻症状。对她进行身体检查显示，肺右下区有捻发音，胸部放射照片显示有相应的肺泡阴影。检查还显示白细胞减少( $2.7 \times 10^9/L$ )、淋巴细胞减少( $0.6 \times 10^9/L$ )和血小板减少( $104 \times 10^9/L$ )。尽管用阿莫西林-克拉维酸盐、克拉霉素和奥塞米韦给她进行经验性抗微生物药覆盖，她在入院后五天病情还是恶化，需要接受机械通气和重病监护达五天。随后她逐渐好转，不需接受利巴韦林或类固醇治疗。其鼻咽抽吸物在 RT-PCR 试验中对病毒为阳性，并且她实现血清转化，

抗 hSARS 分离物抗体滴度从 $<1/50$  至 $<1/1600$ 。

### **病毒学发现:**

在 FRhk-4 细胞上分别从上述两名患者的肺活组织检查和鼻咽抽取物分离出病毒。接种后 2 天至 4 天出现初始致细胞病变效应, 但经随后的传代, 致细胞病变效应在 24 小时内出现。两个病毒分离物均不与用于鉴定病毒分离物的一系列常规试剂反应, 包括用于鉴定流感病毒 A、B、副流感病毒 1 型、2 型和 3 型、腺病毒和呼吸道合胞体病毒的试剂(DAKO, Glostrup, 丹麦)。所述两个病毒分离物也不在用于流感病毒 A 和 HMPV 的 RT-PCR 试验中反应, 或在用于支原体的 PCR 试验中反应。病毒对乙醚敏感, 表明它是有包膜病毒。对通过超离心获得的负染色(2%磷钨酸钾, pH 7.0)细胞培养提取物进行电子显微镜检查发现, 存在多型有包膜病毒体, 直径约为 80-90 nm (70-130 nm 的范围), 其表面形态学似乎可与冠状病毒科成员相比(图 5A)。对感染细胞进行薄切片电子显微镜检查显示, 细胞质中的滑壁小泡内有直径为 55-90 nm 的病毒体(图 5B)。在细胞表面也可见病毒体。总体发现与冠状病毒科病毒造成的细胞感染一致。

所述 53 岁男性的肺活组织检查薄切片电子显微照片显示, 其脱屑细胞的细胞质中含有 60-90 nm 病毒体。这些病毒体在大小和形态学上与在来自两名患者的细胞培养病毒分离物中观察到的病毒体相似(图 4)。

对随机引物 RT-PCR 试验中产生的 RT-PCR 产物进行了分析, 对病毒感染样本中发现的特有条带进行了克隆和测序。在检查的 30 个克隆中, 鉴定出含未知来源的 646 个碱基对(SEQ ID NO:1)的克隆。对此 DNA 片段进行测序分析表明, 此序列与冠状病毒科家族的病毒有弱的同源性(数据未给出)。但是从此未知序列推断的氨基酸序列(215 个氨基酸: SEQ ID NO:2)与牛冠状病毒和鼠肝炎病毒的 RNA 聚合酶具有高度的同源性(57%), 确证此病毒属于冠状病毒科家族。蛋

白质序列的系统发生学分析显示,此病毒虽然与冠状病毒 II 类最紧密相关,但却是截然不同的病毒(图 5a 和 5b)。

根据此分离物的 646 个碱基对,设计了用于检测新病毒的特异性引物,供在临床样本中对此 hSARS 病毒基因组进行 RT-PCR 检测。从 50 名 SARS 患者获得的 44 个鼻咽抽吸物样本中,22 个样本有 hSARS RNA 迹象。在 18 个受检的粪便样品中有 10 个可检测出病毒 RNA。RT-PCR 反应的特异性通过对选出的阳性 RT-PCR 扩增产物进行测序来确认的。来自无关疾病患者的 40 个鼻咽抽吸物和粪便样本中没有一个是 RT-PCR 试验中具有反应性。

为确定实时定量 PCR 的动态范围,制备含目标序列的质粒 DNA 的连续稀释物,使其进行实时定量 PCR 试验。如图 7A 所示,该试验能够检测少至 10 个拷贝的目标序列。与之相比,在水对照中没有观察到信号(图 7A)。在 29 名血清学确认的 SARS 患者中有 23 名观察到阳性信号。在所有这些阳性病例中,观察到与阳性对照的信号相对应的独特 PCR 产物( $T_m = 82^\circ\text{C}$ )(图 7B,数据未给出)。这些结果表明,此试验对目标具有高度的特异性。这些反应中目标序列的拷贝数从 4539 至少于 10。因此,在 1 ml NPA 样品中可发现高达  $6.48 \times 10^5$  个拷贝的此病毒序列。上述阳性病例中有 5 个可以在血清转化前收集 NPA 样品。在这些样品中的 3 个检测出病毒 RNA,表明此试验甚至在感染发作的早期就可检测出病毒。

为进一步确认此试验的特异性,征集健康人(n=11)和感染腺病毒(n=11)、呼吸道合胞体病毒(n=11)、人间质肺病毒(n=11)、流感病毒 A (n=13)或流感病毒 B (n=1)的患者的 NPA 样品作为阴性对照。所有这些样品除一个外,试验结果均为阴性。假阳性病例在随后的测试中为阴性。包括开始的假阳性的病例在内,实时定量 PCR 试验的灵敏度是 79%,特异性是 98%。

流行病学数据表明,飞沫传播是此病毒的主要传播途径之一。本研究从 NPA 样品中检测出活病毒和高拷贝的病毒序列,明确支持

SARS 患者的咳嗽和喷嚏飞沫可能是此传染媒介的主要来源。有趣的是, 本研究中来自 SARS 患者的 4 个粪便样品中有 2 个在试验中呈阳性(数据未给出)。粪便中检测出病毒表明可能存在其它传播途径。有关指出的是, 某些动物冠状病毒是通过粪-口途径传播的(McIntosh K.,1974, *Coronaviruses: a comparative review. Current Top Microbiol Immunol.* 63:85-112)。但是, 需要进一步的研究以检验粪便中的病毒是否有传染性。

除此 hSARS 病毒外, 目前还有两种已知的人冠状病毒血清群(229E 和 OC43)(Hruskova J.等, 1990, *Antibodies to human coronaviruses 229E and OC43 in the population of C.R., Acta Virol.* 34: 346-52)。用于本试验的引物对与 229E 毒株没有同源性。由于在 Genebank 中不能获得相应的 OC43 序列, 不知道这些引物是否能与此毒株发生交叉反应。但是, 对在 OC43 聚合酶基因其它区域中可获得的序列进行的序列分析表明, 与 SARS 有关的新型人病毒在遗传上与 OC43 截然不同。此外, 在本研究中使用的引物与已知冠状病毒的任何序列都没有同源性。因此, 这些引物非常不可能与 OC43 毒株发生交叉反应。

有报道说, 除所述新型病原体外, 在某些 SARS 患者身上还鉴定出间质肺病毒(Center for Disease Control and Prevention, 2003, *Morbidity and Mortality Weekly Report* 52:269-272)。在本研究的任何患者中没有检出间质肺病毒感染的任何迹象(数据未给出), 表明本发明新型 hSARS 病毒是 SARS 发病机理中的主要参与者。

#### 免疫荧光抗体测定:

在来自 SARS 患者的 50 份最新血清样品中有 35 份具有抗 hSARS 抗体的迹象(参见图 3)。可获得成对急性期和康复期血清的 27 名患者都发生血清转化或其抗病毒抗体滴度均提高 >4 倍。来自本课题组以外群体的其它 SARS 患者的其它 5 对血清也进行了检测, 以在社会上对 SARS 患者进行更广泛的取样, 他们全部都发生血清转化。来



自呼吸道疾病患者或其它疾病患者的 80 份血清以及 200 个正常献血者均没有可检测的抗体。

当单一血清中对 HP-CV 血清阳性或在 NPA 或粪便中检出病毒 RNA 均被认为是感染 hSARS 的证据, 那么 50 名患者中有 45 名具有感染迹象。在 5 名没有任何冠状病毒科病毒感染的病毒学证据的患者当中, 只有一名患者在临床症状发作>14 天后接受了血清检验。

### 讨论

SARS 的暴发在许多方面是不寻常的, 尤其是在医护工作者和家庭接触中集中出现肺炎患者群体。在这一系列 SARS 患者当中, 对非典型肺炎的常规病原体的检查证实为阴性。但是从分别获自两名 SARS 患者的肺活组织检查和鼻咽抽吸物中分离出属于冠状病毒科家族的病毒。该病毒在系统发生学上与任何已知的人或动物冠状病毒或环状病毒都不紧密相关。本分析基于聚合酶基因的 646 碱基对片段(SEQ ID NO:1), 表明该病毒与冠状病毒的抗原 2 类以及鼠肝炎病毒和牛冠状病毒相关。但是, 冠状病毒科病毒能够在病毒家族内部进行异源重组, 故有必要对新型病毒的基因组的其它部分进行遗传分析, 然后更加确凿地定义此病毒的本质(Holmes KV. Coronaviruses. Eds Knipe DM, Howley PM Fields Virology, 第 4 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1187-1203)。将生物学、遗传学和临床数据综合在一起, 表明此新型病毒不是两种已知人冠状病毒的任一种。

患上临床定义的 SARS 的大部分患者(90%)有感染此病毒的血清学和 RT-PCR 证据。与此对比, 在健康人对照中没有抗体或病毒 RNA 可检测出。可获得急性期和康复期血清的所有 27 名患者均显示抗 hSARS 病毒的抗体滴度升高, 这加强了以下论点, 即最近感染此病毒是 SARS 发展中的必要因素。另外, 来自香港其它医院的患者的所有 5 对急性期和康复期血清经检测也显示对病毒的血清转化。没有显示 hSARS 病毒感染的血清学或病毒学证据的 5 名患者以后需要

对康复期血清进行检测，以确定他们是否也发生血清转化。但是，假使临床病例的定义从未明确，hSARS 病毒与 SARS 临床定义的一致性表现得仍很显著。

无论是通过 RT-PCR 还是根据抗 HMPV 抗体滴度的升高，这些患者中没有一个检测到 HMPV 感染的迹象。在我们的 SARS 患者组中始终没有检测到其它病原体。因此，很可能此 hSARS 病毒是导致 SARS 的原因或是该疾病发展的必要前提。是否有其它微生物因素或另外的辅助因素在该疾病的发展中发生作用还有待调查。

冠状病毒科家族包括冠状病毒属和环状病毒属。它们是有包膜 RNA 病毒，可导致人类和动物患病。以前知道的人冠状病毒 229E 和 OC43 型是导致普通感冒的主要原因(Holmes KV. Coronaviruses. Eds Knipe DM, Howley PM Fields Virology, 第 4 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1187-1203)。但是，虽然冠状病毒有时能在老人、新生婴儿或免疫受损患者中导致肺炎(El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with “common cold” virus infections. *Clin Infect Dis.* 2000; 31:96-100; 和 Foltz EJ, Elkordy MA. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999;115:901-905)，有报道说它们是军队新兵中肺炎的重要原因，在某些研究中占高达 30% 的病例(Wenzel RP, Hendley JO, Davies JA, Gwaltney JM, Coronavirus infections in military recruits: Three-year study with coronavirus strains OC43 and 229E. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 109:621-624)。人冠状病毒能感染神经元，已在多发性硬化症患者的大脑中检测到病毒 RNA (Talbot PJ, Cote G, Arbour N. Human coronavirus OC43 and 229E persistence in neural cell cultures and human brains. *Adv Exp Med Biol.* 待发表)。另一方面，某些动物冠状病毒(例如猪传染性肠胃炎病毒、鼠肝炎病毒、禽传染性支气管炎病毒)会导致它们各自的宿主发生呼吸道疾病、胃肠疾病、神经疾病或肝病 (McIntosh K. Coronaviruses: a comparative review. *Current Top*

*Microbiol Immunol.* 1974; **63**: 85-112)。

我们第一次对 SARS 的临床表现和并发症进行了描述。不到 25% 的冠状病毒肺炎患者具有上呼吸道症状。正如对非典型肺炎所料到的，呼吸道症状和阳性听诊结果与胸部放射照片结果很不相称。10% 的患者出现胃肠道症状。有关的是，冠状病毒 RNA 可在某些患者的粪便中检出，并且冠状病毒已知与动物和人类的腹泻有关(Caul EO, Egglestone SI. Further studies on human enteric coronaviruses *Arch Virol.* 1977; 54: 107-17)。肝脏功能紊乱、白细胞减少、显著淋巴细胞减少、血小板减少及随后发展为成人呼吸窘迫综合征的高发生率表明，此 hSARS 病毒导致了严重的全身性炎性损害。因此通过类固醇进行免疫调节以辅助利巴韦林的抗病毒疗法是很重要的。在这点上，同样假定与禽流感 H5N1 亚型(近来从动物交叉传染给人类的另一种病毒)有关的严重人类疾病具有免疫病理学成分是恰当的(Cheung CY, Poon LLM, Lau ASY 等, Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease. *Lancet* 2002; 360:1831-1837)。和 H5N1 疾病一样，严重 SARS 患者也是成年人，其淋巴细胞减少更显著，且具有呼吸道以外器官功能障碍的特征(表 4) (Yuen KY, Chan PKS, Peiris JSM 等, Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; **351**:467-471)。值得说明的是，从症状开始到呼吸衰竭有约 8 天的机会窗口。严重的并发症病例与潜在疾病及利巴韦林和类固醇疗法的延迟使用强烈相关。根据我们从最初病例得到的临床经验，在入院时基本上没有并发症的后来病例中我们很早就实施上述组合疗法。采用这个治疗方案，到本说明书写作时总死亡率只有 2%。在 19 个并发症病例中还有 8 个没有出现明显的反应。由于剂量及起始治疗时间不一致，不可能详细分析对此组合方案的治疗反应。

与此严重疾病有关的其它因素是通过家庭接触而患病，这可归

因于高剂量或持续暴露于病毒以及存在潜在疾病。

在此所作的临床描述基本上是关于入院治疗的较严重病例。目前我们还没有任何关于社会和门诊中出现的冠状病毒科感染的完整临床范围数据。本文描述的诊断试验的有效性将有助于解决以上问题。另外，这也允许解决关于康复中病毒脱落(及传染性)的时期、病毒在其它体液和排泄物中的存在以及潜伏期中病毒脱落的发生等问题。

目前的流行病学数据似乎表明病毒是通过飞沫或直接和间接接触而传播的，虽然在某些情况下不能排除通过空气传播。在呼吸道中发现传染性病毒支持了此论点。初步的证据也暗示病毒可能脱落于粪便中。但是，值得说明的是，病毒 RNA 的检出并不能证明病毒有生存力或传染性。如果在粪便中检出活病毒，这可能是需要加以考虑的另一潜在传播途径。可恰当指出的是，某些动物冠状病毒是通过粪-口途径传播的(McIntosh K., *Coronaviruses: a comparative review. Current Top Microbiol Immunol.*1974, **63**:85-112)。

## 7. 保藏

分离 hSARS 病毒的样品根据微生物保藏布达佩斯条约于 2003 年 4 月 2 日保藏在位于武汉大学(中国武汉 430072)的中国典型培养物中心(CCTCC)，给予的保藏检索号是 CCTCC-V200303，其通过引用整体结合到本文中。

## 8. 市场潜力

现能大规模培养 hSARS 病毒，这使得可以开发如上所述的各种诊断试验和开发能有效预防、改善或治疗 SARS 的疫苗和抗病毒药物。鉴于该疾病的严重性及其在全世界的迅速蔓延，对用于对抗该疾病的诊断试验、疗法和疫苗的需求很可能在全世界范围内明显上升。另外，此病毒含有对临床和科研应用极其重要和有价值的遗传

信息。

### 9.等价方案

本领域普通技术人员仅仅采用常规实验，就将认识到或能够确定本文所述具体实施方案的许多等价方案。这种等价方案被以下权利要求书所包涵。

在本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请通过引用结合到本文说明书中，其程度如同各个单独的出版物、专利或专利申请被明确和个别指出通过引用结合到本文中。

本文对参考文献的引用或讨论不应被解释为承认这就是本发明的现有技术。

```

a cag gac gct gta gct tca aaa atc tta gga ttg cct acg cag act gtt 49
  Gln Asp Ala Val Ala Ser Lys Ile Leu Gly Leu Pro Thr Gln Thr Val
  1           5           10           15
gat tca tca cag ggt tct gaa tat gac tat gtc ata ttc aca caa act 97
Asp Ser Ser Gln Gly Ser Glu Tyr Asp Tyr Val Ile Phe Thr Gln Thr
           20           25           30
act gaa aca gca cac tct tgt aat gtc aac cgc ttc aat gtg gct atc 145
Thr Glu Thr Ala His Ser Cys Asn Val Asn Arg Phe Asn Val Ala Ile
           35           40           45
aca agg gca aaa att ggc att ttg tgc ata atg tct gat aga gat ctt 193
Thr Arg Ala Lys Ile Gly Ile Leu Cys Ile Met Ser Asp Arg Asp Leu
           50           55           60
tat gac aaa ctg caa ttt aca agt cta gaa ata cca cgt cgc aat gtg 241
Tyr Asp Lys Leu Gln Phe Thr Ser Leu Glu Ile Pro Arg Arg Asn Val
           65           70           75           80
gct aca tta caa gca gaa aat gta act gga ctt ttt aag gac tgt agt 289
Ala Thr Leu Gln Ala Glu Asn Val Thr Gly Leu Phe Lys Asp Cys Ser
           85           90           95
aag atc att act ggt ctt cat cct aca cag gca cct aca cac ctc agc 337
Lys Ile Ile Thr Gly Leu His Pro Thr Gln Ala Pro Thr His Leu Ser
           100          105          110
gtt gat ata aaa ttc aag act gaa gga tta tgt gtt gac ata cca ggc 385
Val Asp Ile Lys Phe Lys Thr Glu Gly Leu Cys Val Asp Ile Pro Gly
           115          120          125
ata cca aag gac atg acc tac cgt aga ctc atc tct atg atg ggt ttc 433
Ile Pro Lys Asp Met Thr Tyr Arg Arg Leu Ile Ser Met Met Gly Phe
           130          135          140
aaa atg aat tac caa gtc aat ggt tac cct aat atg ttt atc acc cgc 481
Lys Met Asn Tyr Gln Val Asn Gly Tyr Pro Asn Met Phe Ile Thr Arg
           145          150          155          160
gaa gaa gct att cgt cac gtt cgt gcg tgg att ggc ttt gat gta gag 529
Glu Glu Ala Ile Arg His Val Arg Ala Trp Ile Gly Phe Asp Val Glu
           165          170          175
ggc tgt cat gca act aga gat gct gtg ggt act aac cta cct ctc cag 577
Gly Cys His Ala Thr Arg Asp Ala Val Gly Thr Asn Leu Pro Leu Gln
           180          185          190
cta gga ttt tot aca ggt gtt aac tta gta gct gta ccg act ggt tat 625
Leu Gly Phe Ser Thr Gly Val Asn Leu Val Ala Val Pro Thr Gly Tyr
           195          200          205
gtt gac act gaa aat aac cta 646
Val Asp Thr Glu Asn Asn Leu
           210          215

```

图 1

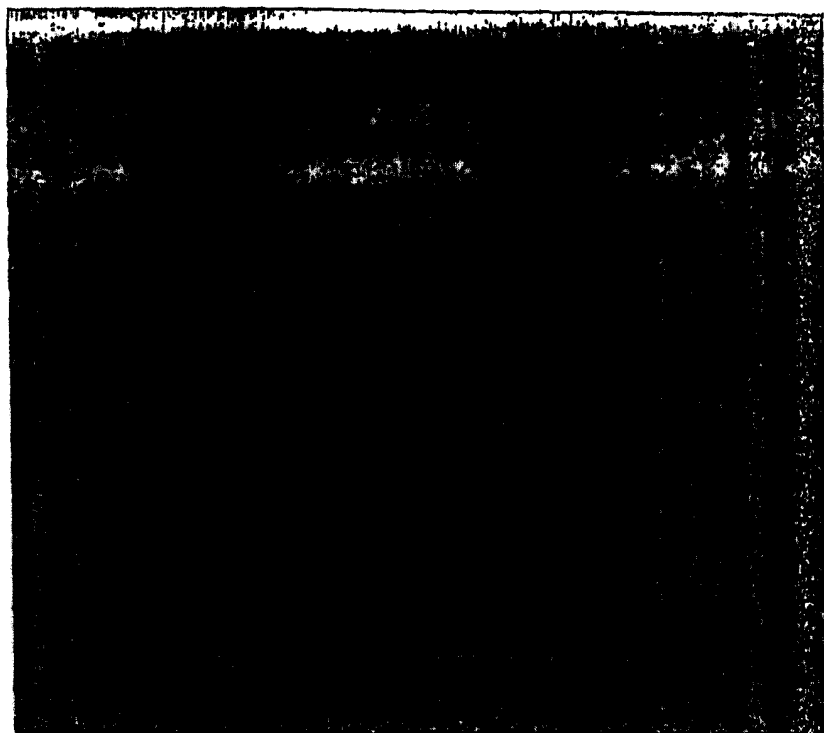


图 2



图 3



图 4

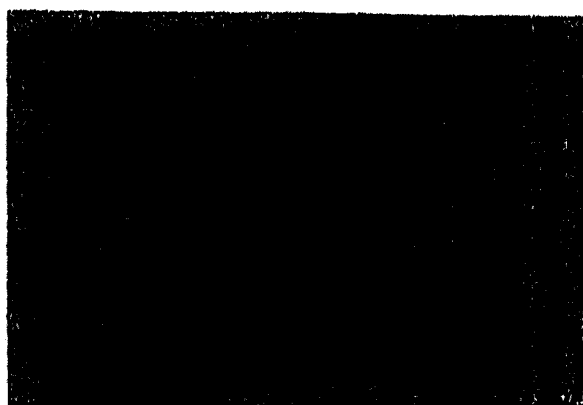
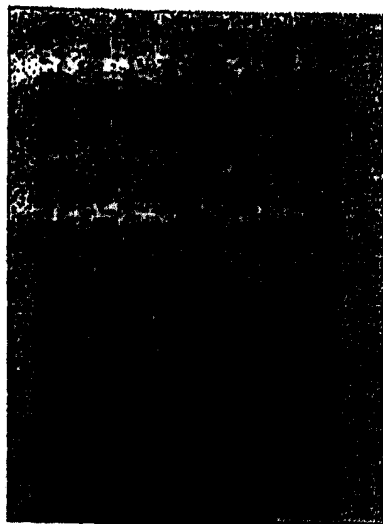


图 5A

图 5B

组	检索号
2	AAF68920
2	AAF69332
2	AAF19384
2	NP_068668
2	VFIHJH
2	AAK83365
2	AAL40397
3	NP_066134
3	CAC39112
1	NP_058422
1	NP_073549
1	NP_598309

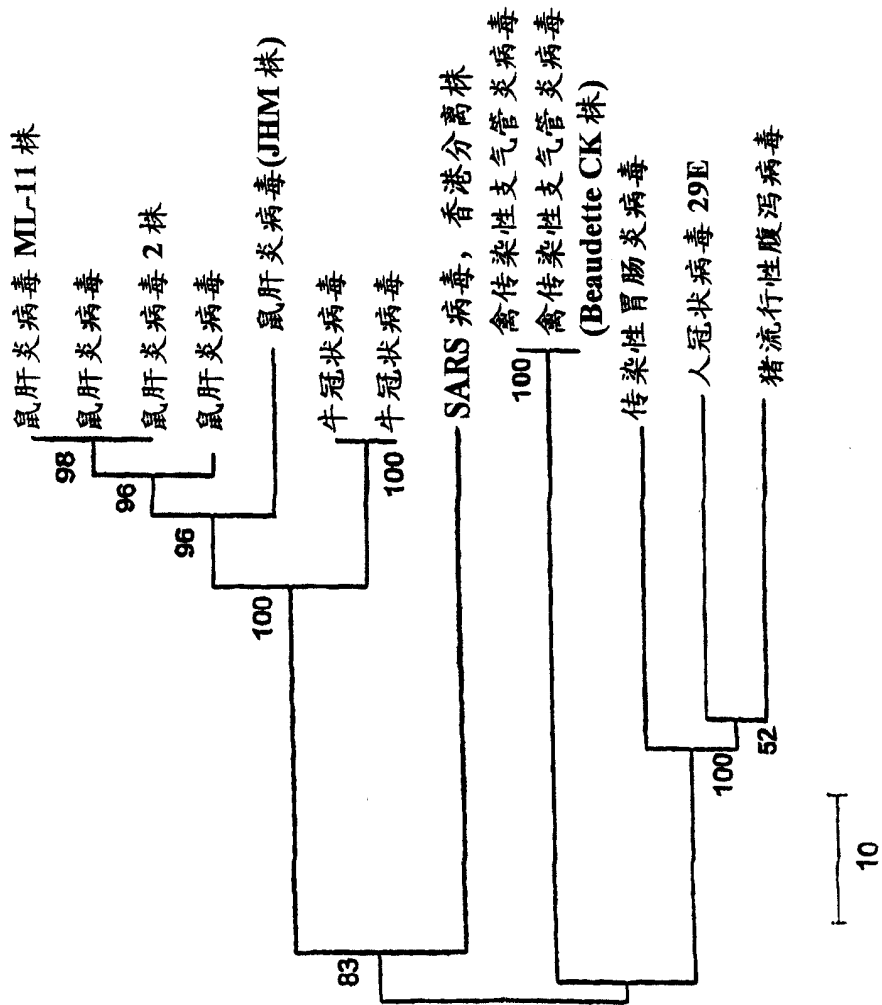


图 6

图 7A

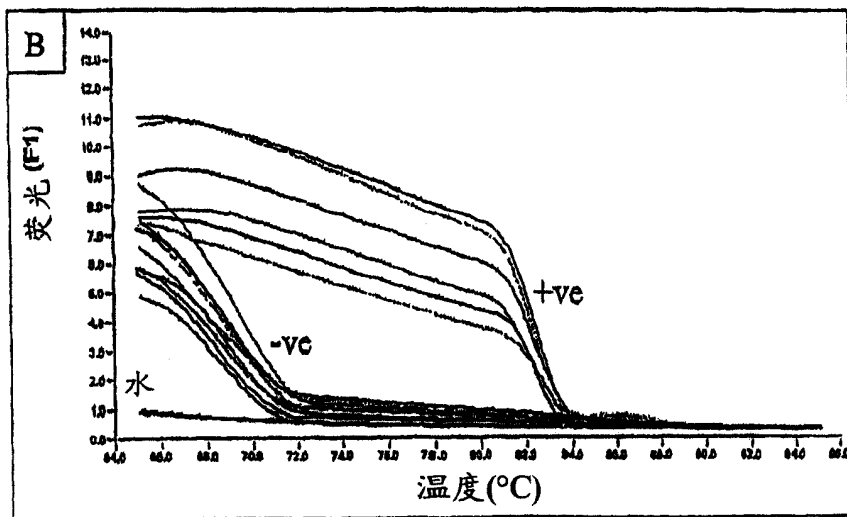
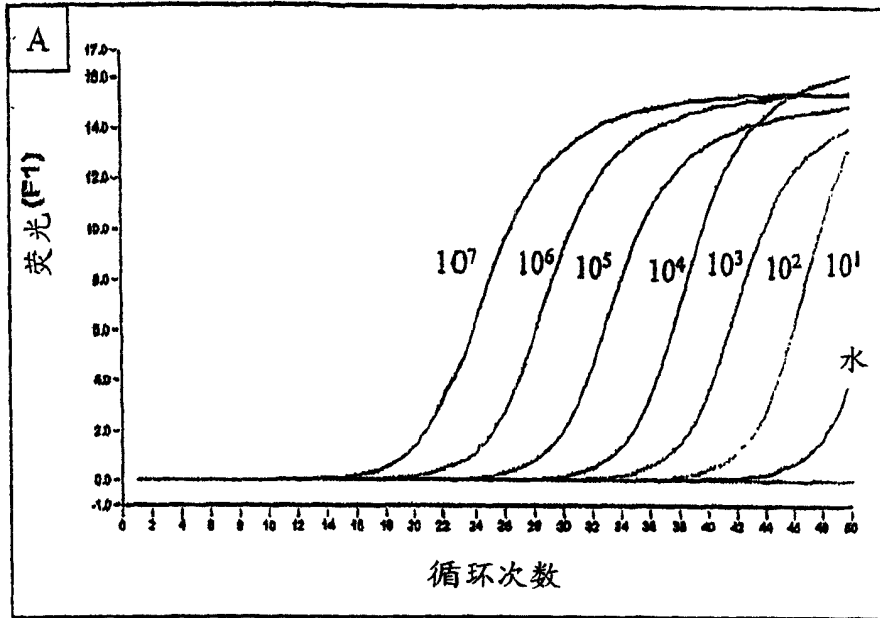


图 7B

```

t aaa tgt agt aga atc ata cct gcg cgt gcg cgc gta gag tgt ttt gat 49
  Lys Cys Ser Arg Ile Ile Pro Ala Arg Ala Arg Val Glu Cys Phe Asp
  1           5           10           15

aaa ttc aaa gtg aat tca aca cta gaa cag tat gtt ttc tgo aot gta 97
  Lys Phe Lys Val Asn Ser Thr Leu Glu Gln Tyr Val Phe Cys Thr Val
           20           25           30

aat gca ttg cca gaa aca act gct gac att gta gtc ttt gat gaa atc 145
  Asn Ala Leu Pro Glu Thr Thr Ala Asp Ile Val Val Phe Asp Glu Ile
           35           40           45

tot atg gct act aat tat gac ttg agt gtt gtc aat gct aga ctt cgt 193
  Ser Met Ala Thr Asn Tyr Asp Leu Ser Val Val Asn Ala Arg Leu Arg
           50           55           60

gca aaa cac tac gtc tat att ggc gat cct gct caa tta cca gcc ccc 241
  Ala Lys His Tyr Val Tyr Ile Gly Asp Pro Ala Gln Leu Pro Ala Pro
  65           70           75           80

cgc aca ttg ctg act aaa ggc aca cta gaa cca gaa tat ttt aat tca 289
  Arg Thr Leu Leu Thr Lys Gly Thr Leu Glu Pro Glu Tyr Phe Asn Ser
           85           90           95

gtg tgc aga ctt atg aaa aca ata ggt cca gac atg ttc ott gga act 337
  Val Cys Arg Leu Met Lys Thr Ile Gly Pro Asp Met Phe Leu Gly Thr
           100           105           110

tgt cgc cgt tgt cct gct gaa att gtt gac act gtg agt gct tta gtt 385
  Cys Arg Arg Cys Pro Ala Glu Ile Val Asp Thr Val Ser Ala Leu Val
           115           120           125

tat gac aat aag cta aaa gca cac aag gag aag tca got caa tgc ttc 433
  Tyr Asp Asn Lys Leu Lys Ala His Lys Glu Lys Ser Ala Gln Cys Phe
           130           135           140

aaa atg ttc tac aaa ggt gtt att aca cat gat gtt tca tot goa atc 481
  Lys Met Phe Tyr Lys Gly Val Ile Thr His Asp Val Ser Ser Ala Ile
  145           150           155           160

aac aga cct caa ata ggc gtt gta aga gaa ttt ctt aca cgc aat cct 529
  Asn Arg Pro Gln Ile Gly Val Val Arg Glu Phe Leu Thr Arg Asn Pro
           165           170           175

gct tgg aga aaa gct gtt ttt atc tca cct tat aat tca cag aac gct 577
  Ala Trp Arg Lys Ala Val Phe Ile Ser Pro Tyr Asn Ser Gln Asn Ala
           180           185           190

gta gct tca aaa atc tta gga ttg cct acg cag act gtt gat tca tca 625
  Val Ala Ser Lys Ile Leu Gly Leu Pro Thr Gln Thr Val Asp Ser Ser
           195           200           205

cag ggt tot gaa tat gac tat gtc ata ttc aca caa act act gaa aca 673
  Gln Gly Ser Glu Tyr Asp Tyr Val Ile Phe Thr Gln Thr Thr Glu Thr
  210           215           220

```

图 8

goa cac tct tgt aat gtc aac cgc ttc aat gtg gct atc aca agg goa	721
Ala His Ser Cys Asn Val Asn Arg Phe Asn Val Ala Ile Thr Arg Ala	
225 230 235 240	
aaa att ggc att ttg tgc ata atg tct gat aga gat ctt tat gac aaa	769
Lys Ile Gly Ile Leu Cys Ile Met Ser Asp Arg Asp Leu Tyr Asp Lys	
245 250 255	
ctg caa ttt aca agt cta gaa ata cca cgt cgc aat gtg gct aca tta	817
Leu Gln Phe Thr Ser Leu Glu Ile Pro Arg Arg Asn Val Ala Thr Leu	
260 265 270	
caa goa gaa aat gta act gga ctt ttt aag gac tgt agt aag atc att	865
Gln Ala Glu Asn Val Thr Gly Leu Phe Lys Asp Cys Ser Lys Ile Ile	
275 280 285	
act ggt ott cat cot aca cag gca cct aca cac otc agc gtt gat ata	913
Thr Gly Leu His Pro Thr Gln Ala Pro Thr His Leu Ser Val Asp Ile	
290 295 300	
aaa ttc aag act gaa gga tta tgt gtt gac ata cca ggc ata cca aag	961
Lys Phe Lys Thr Glu Gly Leu Cys Val Asp Ile Pro Gly Ile Pro Lys	
305 310 315 320	
gac atg acc tac cgt aga ctc atc tct atg atg ggt ttc aaa atg aat	1009
Asp Met Thr Tyr Arg Arg Leu Ile Ser Met Met Gly Phe Lys Met Asn	
325 330 335	
tao caa gtc aat ggt tac cot aat atg ttt atc acc cgc gaa gaa gct	1057
Tyr Gln Val Asn Gly Tyr Pro Asn Met Phe Ile Thr Arg Glu Glu Ala	
340 345 350	
att cgt cac gtt cgt gcg tgg att ggc ttt gat gta gag ggc tgt cat	1105
Ile Arg His Val Arg Ala Trp Ile Gly Phe Asp Val Glu Gly Cys His	
355 360 365	
gca act aga gat gct gtg ggt act aac cta cot otc cag cta gga ttt	1153
Ala Thr Arg Asp Ala Val Gly Thr Asn Leu Pro Leu Gln Leu Gly Phe	
370 375 380	
tct aca ggt gtt aac tta gta gct gta cog act ggt tat gtt gac act	1201
Ser Thr Gly Val Asn Leu Val Ala Val Pro Thr Gly Tyr Val Asp Thr	
385 390 395 400	
gaa aat aac cta	1213
Glu Asn Asn Leu	

图 8 续

```

c aga acc atg cct aac atg ctt agg ata atg gcc tct ctt gtt ott gct 49
  Arg Thr Met Pro Asn Met Leu Arg Ile Met Ala Ser Leu Val Leu Ala
  1           5           10           15

cgc aaa oat aac act tgc tgt aac tta tca cac cgt ttc tac agg tta 97
  Arg Lys His Asn Thr Cys Cys Asn Leu Ser His Arg Phe Tyr Arg Leu
                20           25           30

gct aac gag tgt gog caa gta tta agt gag atg gtc atg tgt ggc gcc 145
  Ala Asn Glu Cys Ala Gln Val Leu Ser Glu Met Val Met Cys Gly Gly
                35           40           45

tca cta tat gtt aaa cca ggt gga aca tca tcc ggt gat gct aca act 193
  Ser Leu Tyr Val Lys Pro Gly Gly Thr Ser Ser Gly Asp Ala Thr Thr
                50           55           60

gct tat gct aat agt gtc ttt aac att tgt caa gct gtt aca gcc aat 241
  Ala Tyr Ala Asn Ser Val Phe Asn Ile Cys Gln Ala Val Thr Ala Asn
  65           70           75           80

gta aat gca ctt ctt tca act gat ggt aat aag ata gct gac aag tat 289
  Val Asn Ala Leu Leu Ser Thr Asp Gly Asn Lys Ile Ala Asp Lys Tyr
                85           90           95

gtc cgc aat cta caa cac agg ctc tat gag tgt ctc tat aga aat agg 337
  Val Arg Asn Leu Gln His Arg Leu Tyr Glu Cys Leu Tyr Arg Asn Arg
                100           105           110

gat gtt gat cat gaa ttc gtg gat gag ttt tac gct tac ctg cgt aaa 385
  Asp Val Asp His Glu Phe Val Asp Glu Phe Tyr Ala Tyr Leu Arg Lys
                115           120           125

cat ttc tcc atg atg att ctt tct gat gat gcc gtt gtg tgc tat aac 433
  His Phe Ser Met Met Ile Leu Ser Asp Asp Ala Val Val Cys Tyr Asn
                130           135           140

agt aac tat gog gct caa ggt tta gta gct agc att aag aac ttt aag 481
  Ser Asn Tyr Ala Ala Gln Gly Leu Val Ala Ser Ile Lys Asn Phe Lys
  145           150           155           160

gca gtt ctt tat tat caa aat aat gtg ttc atg tct gag gca aaa tgt 529
  Ala Val Leu Tyr Tyr Gln Asn Asn Val Phe Met Ser Glu Ala Lys Cys
                165           170           175

tgg act gag act gac ctt act aaa gga cct cac gaa ttt tgc tca cag 577
  Trp Thr Glu Thr Asp Leu Thr Lys Gly Pro His Glu Phe Cys Ser Gln
                180           185           190

cat aca atg cta gtt aaa caa gga gat gat tac gtg tac ctg cct tac 625
  His Thr Met Leu Val Lys Gln Gly Asp Asp Tyr Val Tyr Leu Pro Tyr
                195           200           205

caa gat cca tca aga ata tta ggc gca ggc tgt ttt gtc gat gat att 673
  Pro Asp Pro Ser Arg Ile Leu Gly Ala Gly Cys Phe Val Asp Asp Ile
                210           215           220

gtc aaa cag atg gta cac tta tga ttg aaa ggt tcc gtg tca ctg gct 721
  Val Lys Gln Met Val His Leu
  225           230

att gat gc 729

```

图 9

```

1 atattagggt tttacctacc oaggaaaagc oaaccaacct ogatctcttg tagatctggt
61 ctctaaaoga actttaaaat ctgtgtagct gtgcctoggc tgoatgoota gtgcacctac
121 gcagtataaa caataataaa ttttaactgtc gttgacaaga aacgagtaac togtccctct
181 cctgcagact gcttaocggtt togtccgtgt tcagctcgat oacagcata cctaggttct
241 gtccgggtgt gacogaaagg taagatggag agccttgctc ttggtgtoaa ogagaaaaca
301 cacgtcoaac toagtttgoc tgtccctcag gttagagacg tgotagtgcg tggcttcggg
361 gactctgttg aagaggccct atcggaggca cgtgaacacc tcaaaaatgg cacttgtggt
421 ctatgtagagc tggaaaaagg cgtactgcc cagcctgaac agccctatgt gttcattaaa
481 cgttotgatg cottaagcac caatcaoggc cacaaggctg ttgagctggt tgcagaaatg
541 gacggcattc agtacggtog tagcggataa acaotggggg taotogtgc aocatgtggg
601 gaaaccocaa ttgcataocg caatgttotc cttoctaaga aoggtataa gggagccggt
661 ggtcatagct atggcatoga tctaaagtct tatgacttag gtgacgagct tggcactgat
721 cccattgaag attatgaaca aaactggaac actaagcatg gcagtggctc actccgtgaa
781 ctcactogtg agctcaatgg aggtgoagtc actogctatg tcgacaacaa tttctgtggc
841 ccagatgggt accctcttga ttgoatoaaa gattttctog cagcgcgggg caagtcaatg
901 tgcactotct cogaaoaact tgattaocat gagtogaaga gaggtgtcta ctgctgcogt
961 gaccatgagc atgaattgac ctggttcact gagogctctg ataagagcta cgagcaccag
1021 acaocottgc aaattaagag tgoaagaaa tttgacaact toaaagggga atgcccocaa
1081 tttgtgttcc ctcttaotc aaaagtcaa gtcattcaac caogtgttga aaagaaaag
1141 actgaggggt tcatggggcg tatacgtctc gtgtaacctg ttgcatctcc acagaggtgt
1201 aacaatatgc acttgtctac cttgatgaaa tgtaactatt gcgatgaagt tctatggcag
1261 acgtgcgact ttotgaaagc cacttgtgaa catttggga otgaaaattt agttattgaa
1321 ggacotacta catgtgggta cctacotact aatgctgtag tgaaaatgoc atgtctgoc
1381 tgtcaagacc cagagattgg acctgagcat agtgttgacg attatcaaaa ccaactcaaac
1441 attgaaaotc gactocgcaa gggaggtagg actagatggt ttggaggctg tgtgtttgoc
1501 tatgttggct gctataataa gogtgoctac tgggttctcc gtgctagtgc tgatattggc
1561 tcagggcata ctggcattac tggtgacaat gtggagacct tgaatgagga totccttgag
1621 atactgattc gtgaacgtgt taacattaac attgttggcg attttcat t gaatgagag
1681 gttgccatca ttttggooto tttotctgct totacaagtg ootttattga caactaaaag
1741 agtottgatt acaagtotct caaaacocatt gttgagtctt goggtaaacta taaagttacc
1801 aagggaaagc cogtaaaagg tgottggaac attggacaac agagatcagt tttacaocaa
1861 ctgtgtgggt tccctcaca ggctgctggt gttatcagat caanttttgc ggcacactt
1921 gatgcagcaa accactcaat tctgatttg caaagagcag ctgtcaocat acttgatggt
1981 atttotgaa agtoattacg tottgtcgac gccatggttt atacttcaga ootgctocac
2041 aacagtgtca ttattatggc atatgtact ggtggtottg tacaacagac ttctcagtgg
2101 ttgtctaate ttttggcac tactgttgaa aaactoaagg ctatotttga atggattgag
2161 gogaaootta gtgcaggagt tgaatttoto aaggatgott gggagattot caaatttoto
2221 attacaggtg tttttgacat cgtcaagggt caaatcaggg ttgcttoaga taacatocaa
2281 gattgtgtaa aatgottcat tgatgtgtt aaoaaggcag tcaaatgtg oattgatocaa
2341 gtcaotatcg ctggogcaaa gttgogatca ctcaacttag gtgaagtctt oatcgctcaa
2401 agcaagggac tttaccgtca gtgtataogt ggcaaggagc agotgcaact actcatgocct
2461 cttaaggoac caaagaaggt aacctttott gaaggtgatt cacatgacac agtacttacc
2521 ttgagggagg ttgttctcaa gaocggtgaa ctogaagoc togagaogcc cgttgatagc
2581 ttoacaaatg gagctatcgt oggcacacca gtotgttaa atggocctcat gctottagag
2641 attaaaggaa aagaacaata otgogcattg tctoctggtt tactggctac aaacaatgtc
2701 tttogottaa aagggggtgc aocaattaaa ggtgtaacct ttggagaaga tactgtttgg
2761 gaagttcaag gttacaagaa tgtgagaa to acatttgagc ttgatgaaog tgttgacaaa
2821 gtgcttaaty aaaagtgtc tgotataoct gttgaatocg gtacogaagt tactgagttt
2881 gcatgtgttg tagcagaggo tgttgtgaa agtttcaaac oagtttotga totocttaoc
2941 aacatgggta ttgatottga tgagtggagt gtagotacat totacttatt tgatgatgct
3001 ggtgaagaaa aottttcatc aogtatgtat tgttootttt aocotocaga tgaggaagaa
3061 gaggacgatg cagagtgtga ggaagaagaa attgatgaaa cotgtyaaca tgagtacggt
3121 acagaggatg attatcaagg totccctctg gaatttgggt cctcagctga aacagttoga
3181 gttgaggaag aagaagagga agactggctg gatgatacta ctgagcaatc agagattgag
3241 ccagaaccag aacctacacc tgaagaacca gttaatcagt ttaotggtta tttaaaactt
3301 actgacaatg ttgocattaa atgtgttgac atogttaagg aggcacaaag tgctaactct

```

图 10

```

3361 atggtgattg taatgctgc taacatac ac otgaaacatg gtgggtggtg agoaggtgca
3421 ctcaacaagg caacaatgg tgoaatgcaa aaggagagtg atgattacat taagctaaat
3481 ggccctctta cagtaggggg gtottgtttg otttotggac ataattottg taagaagtgt
3541 otgcatgttg ttggaootaa cotaatgca ggtgaggaca tccagottot taaggcagca
3601 tatgaaatt tcaattcaca ggacatotta cttgoccat tgttgoage accatattt
3661 ggtgctaaac caottcagtc tttacaagtg tgcgtgcaga oggttcgtac agagtttat
3721 attgocagtca atgacaaagc totttatgag cagggtgtca tggattatot tgataacctg
3781 aagcctagag tggaaagcacc taacaagag gagccaccaa acacagaaga ttccaaaact
3841 gaggagaaat ctgctgtaca gaagcctgtc gatgtgaagc caaaaattaa ggccctgcat
3901 gatgaggtta ccacaacact ggaagaact aagtttctta ccaataagtt actcttgttt
3961 gotgatatoa atggtaatgt ttaoatgat tctcagaaca tgottagagg tgaagatag
4021 totttoottg agaaggatgc acoctacatg gtaggtgatg ttatoaotag tggatatac
4081 acttctgttg taatacocto caaaaaggct ggtggcaact otgagatgot ctcaagagct
4141 ttgaagaaag tgcagttga tgagtataa accacgtacc ctggacaagg atgtgtggt
4201 tatacacttg aggaagtaa gactgctott aagaaatgca aatctgcatt ttatgtacta
4261 ccttcagaag cacctaagtc taaggaagag attotaggaa ctgtatctct gaatttgaga
4321 gaaatgcttg ctcatgctga agagacaaga aaattaatgc ctatatgcat gtagttaga
4381 gocataatgg caocatoca aogtaagtat aaaggaatta aattcaaga gggcatogtt
4441 gactatggtg tcogattott otttataact agtaaagagc otgtagotto tattattacg
4501 aagctgaact ctotaatga gcoctgttc acaatgcaa ttggttatgt gacacatggt
4561 tttaatcttg aagaggctgc gcgctgtatg ogttctotta aagctoctgc atgtagtgoa
4621 gtatcatcac cagatgctgt tactaocata aatggatacc tcaactctgc ctcaagaca
4681 totgaggagc actttgtaga aacagtttct ttggctggct cttacagaga ttgctctat
4741 tcaggacagc gtacagagtt agtggttga tttcttaagc gtggtgacaa aattgtgtac
4801 cacactctgg agagcooogt ogagttctat cttgacggty aggttotttc acttgacaaa
4861 ctaaagagtc tottatccot gogggaggtt aagactataa aagtgttcac aactgtggac
4921 aacactaatc tccacacaca gottgtggat atgtctatga catatggaca gcagtttgg
4981 ccaacatact tggatggtgc tgaattaca aaattaaac ctcatgtaa tcatgaggtt
5041 aagactttct ttgtactacc tagtgatgac acactacgta gtgaagctt cgagtactac
5101 catactottg atgagagttt tottggtagg tacatgtotg otttaacca cacaagaaa
5161 tggaaatttc otoaagttgg tggtttaact toaattaat gggotgataa oaattgttat
5221 ttgtotagtg ttttattagc aottcaacag ottgaagtoa aattcaatgc aocagcaott
5281 caagaggcct attatagagc cogtgcctgt gatgctgcta acttttctgc actcatactc
5341 gottacagta ataaaaotgt tggcgagctt ggtgatgca gagaaactat gaccoatott
5401 ctacagcatg ctaatttga atctgcaang ogagttotta atgtggtgtg taacattgtt
5461 ggtcagaaaa ctactaocct aacgggtgta gaagotgta tgtatatggg tactetatct
5521 tatgataatc ttaagacagg tgtttcoatt coatgtgtgt gtggtogtga tgtoaocaa
5581 tatotagtac aacaagagtc ttottttggt atgatgtotg caccacotgc tgagtataaa
5641 ttacagcaag gtaoattott atgtgcgaat gagtacaotg gtaactatca gtgtggtoat
5701 tacactcata taactgctaa ggagacccto tatogtattg aoggaagctoa octtacaag
5761 atgtocagag acaagggacc agtgaactgat gttttotaca aggaacatc ttacactaca
5821 acoatcaagc ctgtgtogta taaactcgat ggagttactt acacagagat tgaacaaaa
5881 ttggatgggt attataaaaa ggataatgct tactatacag agcagcctat agacottgta
5941 ccaactcaac cattaocaaa tgcgagtttt gataatttca aactocacat ttctaacaca
6001 aaatttgctg atgattttaa tcaatgaca ggcttcaaa agocagotto aogagagcta
6061 tctgtcacat tottccaga cttgaatggc gatgtagtgg ctattgaota tagacactat
6121 tcagcgagtt tcaagaaagg tgotaaatta ctgcataagc caattgtttg goacattaac
6181 caggctacaa ocaagacaac gttocaaocaa aacocctgggt gtttaogttg tctttggagt
6241 acaaagooag tagataottc aaattoattt gaagttotgg cagtagaaga caocaaagga
6301 atggacaatc ttgottgtga aagtcaacaa cccaocotg agaagtagt ggaatctot
6361 accatacaga aggaagtcac agagtgtgac gtgaaaacta cogaaagttg aggcaatgct
6421 atacttaaac catogtatga aggtgtttaa gtaacacaag agttaggtca tgaggatctt
6481 atggctgott atgtggaana cacaaagcatt aocattaaga aacctaatag gctttcaota
6541 gocttagggt taaaaacat tgoocactoa ggtattgctg oaattaatag tgttccctgg
6601 agtaaaattt tggottatgt caaaocatto ttaggacaag oagcaattac aacatcaaat
6661 tgocttaaga gattagcaca acgtgtgttt aacaattata tgcottatgt gtttacatta

```

图 10 续



```

6721 ttgttcoa at tgtgtacttt tactaaaagt aocatttcta gaattagagc ttcactacct
6781 acaactattg ctaaaaatag tgtaagagt gttgotaaat tatgtttgga tgcgggcatt
6841 aattatgtga agtoacocaa attttctaaa ttgttcacaa tegotatgtg gctattgttg
6901 ttaagtattt gcttaggttc totaatctgt gtaactgctg cttttggtgt aotcttatot
6961 aattttggtg ctccttotta ttgtaatggc gttagagaat tgtatcttaa ttogtctaac
7021 gttactacta tggatttctg tgaaggtctt tttccttgca gcatttgttt aagtggatta
7081 gactocottg attcttatoc agctottgaa acoattoagg tgacgatttc atogtacaag
7141 ctagacttga caattttagg totggoogot gagtgggttt tggcatatat gttgttcaca
7201 aaattctttt atttattagg totttoagot ataatgcagg tgttotttgg ctattttgot
7261 agtcaattca tcagcaattc ttggctcatg tggttatca ttagtattgt acaaatggca
7321 ccogtttctg caatggttag gatgtacato ttctttgctt otttctacta cataaggaag
7381 agotatgttc atatcatgga tggttgoccc tcttcgactt goatgatgtg ctataagcgc
7441 aatogtgcca caccgcttga gtgtacaact attgtaatg goatgaagag atctttctat
7501 gtctatgcaa atggaggccg tggottctgc aagaotcaca attggaattg tctcaattgt
7561 gacacatttt gcactggtag taocattcatt agtgatgaag ttgctcgtga tttgtcactc
7621 cagtttaaaa gaocaaatcaa ootatctgac cagtoatogt atattgttga tagtgttgot
7681 gtgaaaaatg gogogottoa octotacttt gacaaggctg gcaaaaagac ctatgagaga
7741 catcoogotc occattttgt caatttagac aatttgagag ctaaaacac taaaggttoa
7801 otgocatta atgtcatagt tttgatggc agtccaaat gcgacgagtc tgottoag
7861 tctgcttctg tgtactacag toagctgatg tgcoaaccta ttctgttctg tgoccaagc
7921 ottgtatcaa acgttggaga tagtactgaa gtttoogtta agatgttga tgottatgtc
7981 gaoaotttt cagaaacttt tagtctctc atggaaaaac ttaaggcaot tgttgtaca
8041 gctcacagcg agttagoaaa ggtgttagct ttagatggtg tcoctttctac attcgtgtca
8101 gctgcoogao aaggtgttgt tgataccgat gttgacaaa aggatgttat tgaatgtctc
8161 aaatcttca atcaototga cttagaagtg acaggtgaca gttgtaacaa tttcatgctc
8221 acotataata agtttgaana atgacgccc agagatcttg gcgcatgtat tgactgtat
8281 gcaagtcata tcaatgocca agtagcaaaa agtoacaatg tttcaotcat ctggaatgta
8341 aaagactaca tgottttato tgaacagotg ogtaaacaaa ttogtactgc tgcoagaag
8401 aacaacatac ottttactac aacttgtgct acaactagac aggttgtcaa tgtoataaot
8461 actaaaatct caotcaaggg tggtaagatt gtttagtactt gttttaaact tatgottaag
8521 gccacattat tgtgcgttct tgcctgattg gtttgttata tegtatgoc agtacataca
8581 ttgtcaatcc atgatggtta caaaaatgaa atcattggtt acaaaagcaot tcaagatggt
8641 gtoactogtg acatcatttc tactgatgat tgttttgcaa ataaacatgc tggttttgac
8701 goatggttta gcoagcgtgg tggttctac aaaaatgaca aaagotgccc tgttagctc
8761 gctatcatta caagagagat tggttcota gtgcoctggt tacogggtao tgtgtgaga
8821 gcaatcaatg gtgaottott goattttota cotogtgttt ttagtgotgt tggocaaott
8881 tgctacacac ottocaaact cattgagtat agtgattttg ctacototgo ttgogttott
8941 gctgctgagt gtacaatttt taaggatgct atgggcaaac ctgtgccata ttggtatgac
9001 actaatttgc tagagggttc tatttttat agtgagcttc gtocagacac tegttagtgy
9061 ottatgyatg gttcoatcat acagtttcoo aacacttaoc tggagggttc tgttagagta
9121 gtaacaactt ttgatgctga gtactgtaga catggtacat gcgaaaggtc agaagtaggt
9181 atttgootat ctaocagtgg tagatgggtt ctttaaatg agoattacag agctctatca
9241 ggagttttct gtggtgttga tgcgatgaa ctcatagcta aocctttac tctcttgyt
9301 caacctgtgg gtgotttaga tgtgtctgot tcagttagtg ctgggtgtat tattgccata
9361 ttggtgaott gtgotgoota ctactttatg aaattcagac gtgtttttgg ttagtacaac
9421 catgttgytg ctgotaatgc acttttgytt ttgatgtctt toactatact ctgtctgta
9481 ccagcttaca gotttctgcc gggagtotac toagtotttt acttgtactt gacattctat
9541 ttcaocaaatg atgtttcatt ottggctcao cttcaatggt ttgcoatggt tctctatt
9601 gtcocotttt ggataacagc aatotatgta ttotgtattt ctctgaagca otgocattgy
9661 ttctttaaoa actatottag gaaaaggtc atgtttaatg gagttacatt tagtaoctto
9721 gaggaggctg otttgtgtac otttttgctc aacaaggaaa tgtaoctaaa attgogtagc
9781 gagacactgt tgccacttac acagtataac aggtatcttg ototataaa caagtacaag
9841 tatttcagtg gagccttaga tactaccagc tatcgtgaag cagcttgyt ccacttagca
9901 aaggctctaa atgactttag caactcaggt gctgatgttc totaocaaac accacagaca
9961 toaatcaott ctgotgttot goagagtgg tttaggaaaa tggcaatoo gtcaggcaaa
10021 gttgaaggtg gcatggtaca agtaacctgt ggaactacaa ctcttaatgy attggygtg

```

图 10 续

```

10081 gatgacacag tatactgtoc aagacatgtc atttgcacag cagaagacat gcttaatcct
10141 aactatgaag atctgctcat tcgcaatcc aaccatagct ttcttgttca ggctggcaat
10201 gttcaaatcc gtgttattgg ccattctatg caaanttgtc tgcttaggot taaagtgat
10261 acttctaacc ctaagaacoc caagtataaa ttgttcogta tocaacotgg toaacattt
10321 tcagttctag catgctacaa tggttacca tctggtgtt atoagtgtgc catgagacct
10381 aatcatacca ttaaagggtc tttcoottaat ggtatcatgtg gtagtgttgg ttttaacatt
10441 gattatgatt gctgtctctt ctgotatatg catcatatgg agcttccaac aggagtacac
10501 gotggtactg aottagaagg taaattotat ggtocatttg ttgacagaca aaotgcacag
10561 gotgoaggta cagacacaa cataacatta aatgttttgg oatggctgta tgctgtgtt
10621 atoastggtg atagggtggt tcttaataga ttoaccata otttgaatga ottaaacctt
10681 tgggcaatga agtacaacta tgaacctttg acacaagato atgttgacat attgggaoot
10741 ctttctgtct caacaggaat tgcctcttca gatatgtgtg ctgctttgaa agagctctg
10801 cagaatgta tgaatggtog tactatcctt ggtagcacta ttttagaaga tgagtttaca
10861 ccatttgatg ttgttagaca atgctctggt gttaccttc aaggttaagt caagaaaatt
10921 gtttaaggga ctoatcattg gatgotttta aotttcttga catcaactat gattcttgtt
10981 caaagtacac agtggtoact gtttttctt gtttaogaga atgotttctt gccatttact
11041 ettggtatta tggcaattgo tgoatgtgot atgctgcttg ttaagcataa gcacgcattc
11101 ttgtgcttgt ttctgttacc ttctcttgoa acagttgctt aotttaatat ggtotacatg
11161 cctgotatgot ggggtgatgog tatcatgaca tggottgaa tggotgacac tagctgtct
11221 ggttataggc ttaaggattg tgttatgtat gcttoagctt tagttttgot tattctcatg
11281 acagotcgoa otgtttatga tgatgctgct agacgtgtt ggacactgat gaatgtcatt
11341 acacttgttt acaagtota ctatggtaat gctttagatc aagotatttc catgtgggoc
11401 ttagttattt ctgtaootc tnaotattct ggtgtogtta ogactatcat gtttttagct
11461 agagotatag tgtttgtgtg tgttgagat taaccttgt tatttattac tggcaacacc
11521 ttacagtgtat coatgcttgt ttattgtttc ttaggctatt gttgctgotg ctactttggc
11581 cttttctgtt taotaaocg ttaactcagc cttaoctctg gtgtttatga ctacttggct
11641 tetacacaag aatttaggta tatgaactcc oaggggctt tgcctcota tagtagtatt
11701 gotgttttca agottaacat taagtgttg ggtattggag gtaaacatg tatcaaggtt
11761 gctactgtac agtotaaat gtotgacgta aagtgoaat otgtggtact gctctcggtt
11821 cttoaacacac ttagagtaga gtoatottct aaattgtggg caoatgtgt soaactocac
11881 aatgatattc ttottgcaaa agacacaact gaagotttgg agaagatggt ttctctttg
11941 tctgttttgc tatccatgca ggggtogtga gacattaata ggttgtgca ggaatgctc
12001 gataaocgtg ctactcttca ggotattgot tcagaattta gttctttacc atcatatgcc
12061 gcttatgcca ctgccoagga ggcctatgag caggctgtag ctatgttga ttotgagtc
12121 gttotoaaaa agttaaagaa atctttgaa gtggctaat ctgagttga ccgtgatgct
12181 gccatgoaac gcaagttyga aaagttyga gatcaggota tgaoccaat gtacaacacg
12241 goaagatogt aggaocagag ggoaaaagta actagtgota tgoaaomat gotcttcaot
12301 atgcttagga agottgataa tgatgocctt aacaacatta toaacatgc gogtgatggt
12361 tgtgttccac tcaacatcat accattgact acagcagcca aactcatggt tgttgcctc
12421 gattatggtat cctacaagaa caottgtgat ggttaoacot ttacatatgo atctgcacto
12481 tgggaatcc agcaagtgtt tgatgoggat agcaagattg ttcaacttag tgaattaac
12541 atggacaatt caccaaat tggcttggcct ctattgttca cagotctaag agccaactca
12601 gotgttaaac tacagaataa tgaactgagt ccagtagcac taogacagat gtcctgtgog
12661 gctggtacca ocacaacagc ttgtactgat gaoaatgao ttgcctacta taacaattog
12721 aaggagggtg ggtttgtgct ggcattacta tcagacoao aagatctca atgggctaga
12781 ttocctaaga gtgatggtac aggtacaatt tacacagaa tggacoacc ttgtaggtt
12841 gttacagaca caocaaagg gctaaagty aaatacttgt acttcatcaa aggcttaaac
12901 aaootaaata gaggtatggt gctgggcagt ttagotgcta cagtagctt toaggotgga
12961 aatgctacag aagtacotgc caatcoact gtgotttct totgtgott tgcagtagac
13021 cotgctaaag catataagga ttaootagca agtggaggac aoccaatcac caactgtgtg
13081 aagatggtgt gtacacacac tggtagagga caggcaatta otgtaacoao agaagotaac
13141 atggaoaac agtocttctg tgggtgtcoa tgtgtctgt attgtagatg ccacattgac
13201 catccaaatc ctaaaggatt ctgtgacttg aaaggtaagt acgtccaaat acctaccct
13261 tgtgttaatg aocagtygg ttttaoactt agaaacocag totgtaoct ctgoggaatg
13321 tggaaaggtt atggtgtgag ttgtgacaa otoogcaac cctgtatgaa gtctgoggt
13381 goatoaacgt ttttaaacgg gtttggogtg taagtgcagc ccttotta ca ccgtgcggca

```

图 10 续

```

13441 caggcactag taotgatgtc gtctacaggg cttttgatat ttacaacgaa aaaagtgtgtg
13501 gttttgcaaa gttcoctaaaa actaattgct gtcgcttcca ggagaaggat gaggaaggca
13561 atttattaga ctottaottt gtagttaaga ggoatactat gtotaactac oaacatgaag
13621 agactattta taacttggtt aaagattgtc cagcggttgc tgtcoatgac tttttcaagt
13681 ttagagtaga tggtagacatg gtaccacata tatcactgta gogtotaact aaatacacaa
13741 tggctgattt agtctatgct ctactgcatt ttgatgaggg taattgtgat acattaaaag
13801 aaatactcgt cacatacaat tgotgtgatg atgattatit caataagaag gattggtatg
13861 acttcgtaga gaatoctgac atcttacgag tatatgotaa cttaggtgag cgtgtacgcc
13921 aatcattatt aaagaotgta caattctgog atgctatgog tgatgocaggc attgtaggcg
13981 taotgacatt agataatcag gatcttaatg ggaactggta ogatttoggf gatttcgtac
14041 aagtagoacc aggotgogga gttcoctattg tggattcata ttactcattg otgatgocca
14101 tctcactott gactagggca ttggctgctg agtcccatat gpatgctgat ctcgcaaaac
14161 cactatttaa gtgggatttg ctgaaatatg attttacgga agagagactt tgtctottcg
14221 acogttatit taaatattgg gaccagacat accatcccaa ttgtattaac tgtttggatg
14281 ataggtgtat cottcattgt goaaacttta atgtgttatt ttotactgtg tttocaacta
14341 caagtttttg accoctagta agaaaaatat ttgtagatgg tgttcoctttt gttgtttcaa
14401 ctggatacca ttttcgtgag ttaggagtog tacataatca gpatgtaaac ttacatagct
14461 cogtctcag tttcaaggaa ctttttagtgt atgctgtgta tccagctatg catgcagctt
14521 ctggcaatit tcaaatgtc aaacgcacta catgotttct agtagctyca ctaacaaaca
14581 atgttgcttt tcamaotgto aaacocggtc atgttgaact agacttttat gactttgctg
14641 tgtctaaagg tttctttaag gaaggaagt tctattatog ttataatoty ocaacaatgt
14701 aggatggcaa ogotgotatc agtgattatg aagttgttga taataacttt gattgttacg
14761 gtgatatoag acaactocta ttcgtagtgt aacctaaaca totggataaa tcagctgggt
14821 atgggtggctg tattaatgcc aaccaagtaa tttaktatga ctcaatgagt tatgaggatc
14881 tcccatttaa taaatggggt tttcgcgtat aotaagcgtat atgtcatocoo taotataact caaatgaatc
14941 aagatgaoct catttagtga aagaatagag ctgocaccgt agctgggtgtc totatctgta
15001 ttaagtatgc cattaatgca aaatagacag tttcatcaga aattattgaa gtoaatagcc gcoactagag
15061 gtaotatgac aaatagacag ggtaatgga acaagcaagt tttacoggtg ctggocaaat atgttaaaaa
15121 gagctactgt ggtaattgga aotocacaco ttatgggttg ggattatoca aaatgtgaoa
15181 ctgtttacag tgatgtagaa aggataatgg cototottgt tottgctogc aaacataaoa
15241 gagcoatgoc taacatgott cgtttctaca ggttagctaa ogagtgtgog caagtattaa
15301 cttgotgtaa ottatocacac catgtgtggc ggctcactat atgttaaaoc aggtggaoca tcatccggty
15361 gtgagatggc atgtgtggc aatagtgtct ttaacatttg caagtatgtc ogaatotac
15421 atgctacaac tgcctatgct gatggtaata agatagotga caagtatgtc tgaotatgaa ttcgtggatg
15481 taaatgcact tctttoaact ototatagaa atagggatgt totttctgat gatgocgttg
15541 aacacaggot ctatgagtgt aaacatttct ccatgatgat tagoatlaag aottttaagg
15601 agttttaocg ttacotgctg gggctcaag gtttagtagc tagoatlaag actgagactg
15661 tgtgotataa cagtaactat aatgtgttca tgtctgaggo aaaatgttgg actgagactg
15721 cagttottta ttatcaaaat gaattttgct cacagcatac aatgctagtt aaacaaggag
15781 acottactaa aggaococac gtaootgoot tacocagatc catoaagaat attaggcgca ggcgtttttg
15841 atgattacgt gtaootgoot gatggtacac ttatgattga aaggttctgt tcaotggcta
15901 tcatgatgat tgtcaaaaca aaacatccta atcaggagta tgotgatgtc tttcacttgt
15961 ttgatgctta cocacttaca ttacatgatg agottaotgg ccacatgttg gacatgtatt
16021 atttacaata cattagaag aactaatgat aacacctoac ggtactggga aootgagttt tatgaggcta
16081 cogtaatgot aactaatgat ttgocaggctg taggtgcttg tgtattgtgc aatcacoaga
16141 tgtacacaco acatacagto ttgocggtycc tgtattagga gaccattcct atgttgcaag tgotgctatg
16201 ottcoactog ttgocggtycc tcaaacatca cacaaattag tgttgtctgt taatocotat gtttgcaatg
16261 accatgtcat ttcaaacatca gatgtgacac aactgtatct agggagtatg agotattatt
16321 cccaggttg tcatgtcaot attagtttto cattatgtgc taatggtoag gtttttgggt
16381 gcaagtcaca taagcotoco ggcagtga ca atgtcaotga ottcaatgog atagcaocat
16441 tatacaaaaa caoatgtgta gattacatac ttgccaacac ttgtactgag agactcaagc
16501 gtgattggac taatgctgyc aagccactg aggaaacatt taagctgtoa tatggatitg
16561 ttttcgcygc agaaacgctc totgacagag aattgcatct ttcatgggag gttggaaaaa
16621 ccatgttacg cgaagtaotc aactatgtct ttaotggtta cogtgaact aaaaatagta
16681 otagaccaco attgaacaga aactatgtct ttaotggtta cogtgaact aaaaatagta
16741 aagtacagat tggagagtao acotttgaaa aaggtgacta tgggtgatgct gttgtgtaca

```

图 10 续

```

16801 gaggtactac gacatacaag ttgaatggtg gtgattactt tgtgttgaca totcacacty
16861 taatgccaot tagtgacact actctagtgc cacaaagaca ctatgtgaga attaotggct
16921 tgtacceaac actcaacatc tcagatgagt tttotagcaa tgttgcaaat tatcaaaagg
16981 tcggcatgca aaagtaotct acaotccaag gaocacotgy tactggttaag agtcattttg
17041 ccatoggaot tgotctotat taoccatctg ctogcatagt gtatacggca tgotctcaty
17101 caqctggtga tgcocotatgt gaaaaggcat taaaatattt gcccatagat aaatgtagta
17161 gaatcatacc tgcgcgtgog cgcgttagagt gttttgataa attcaaatgy aattcaacac
17221 tagaacagta tgtttctctg actgtaaatg cattgcccaga aacaactgot gacattgtag
17281 tctttgatga aatctctatg gctaotaatt atgaottgag tgttgtoaat gotagacttc
17341 gtgcaaaaac ctacgtotat attggogate ctgctoaaat aocagccccc cgcacattgc
17401 tagttaaagg caoactagaa ccagaatatt ttaattcagt gtgcagactt atgaaaacaa
17461 taggtccaga catgttcoot ggaactgttc gccgttgtcc tgotgaaatt gttgcaacty
17521 tgagtgottt agtttatgac aataagctaa aagcacacaa ggataagtoa gctcaatgct
17581 tcaaatggtt ctacaaaggt gttattacac atgatgttcc atctgcaatc aacagaocctc
17641 aataggcgtt tgtaagagaa tttottaacac gcaatcctgo ttggagaaaa gctgttttta
17701 totcaocctta taattoacag aacgctgtag ctcaaaaaat ottaggattg cctaocgaga
17761 ctgttgatcc atcacagggt tctgaatatg actatgttoat attcacacaa actactgaaa
17821 cagcacactc ttgtaatgct aacogcttca atgtggctat cacaaagggca aaaattggca
17881 ttttgtgcat aatgtotgat agagatcttt atgacaaact gcaatttaca agtotagaaa
17941 taaccactcg caatgtggct acattacaag cagaaaatgt aactggactt ttaagggact
18001 gtatgaagat cattaotggt ctctactcct cacaaggcaco tacacacctc agcgttgata
18061 taaaattoaa gactgaagga ttatgtgttg acataccagg cataocaaag gacatgacct
18121 aocgtagaot catctctatg atgggtttoa aatgaatta ocaagtcaat ggtaoccta
18181 atatgtttat caccocogaa gaagctattc gtaocgttog tgotggatt ggotttgatg
18241 tagaggctg tcatgcaact agagatgctg tgggtactaa cctacctctc cagotaggat
18301 tttctacagg tgttaoctta gtagctgtac cgaactggtta tgttgacact gaaaataaca
18361 cagaattcac cagagttaat gcaaaacctc caccaggtga ccagttana catcttatac
18421 cactocatga taaaggottg ootggaaatg tagtgogtat taagatagta caaatgotca
18481 gtgatacaot gaaaggattg toagacagag tegtgttogt ootttggggc catggotttg
18541 agcttacato aatgaagtae tttgtcaaga ttggaoctga aagaocgtgt tgtctgtgtg
18601 acaaacgtgc aaoctgottt tctacttcat cagataotta tgcctgotgg aatcattctg
18661 tgggttttga ctatgtctat aaoctattta tgattgatgt tcagocagtg gcttttacgg
18721 gtaaocttoa gagtaoocat gaoaaocatt gcoaggtaca tggaaatgca catgtggcta
18781 gttgtgatgc tatcatgact agatgtttag cagtocatga gtgctttgtt aagocgcttg
18841 attgtctgtt tgaataccot attataggag atgaactgag ggttaattct gottgogaaa
18901 aagtaoaca catygttgyt aagtotgcat tgotgtotga taagttoca gttotctatg
18961 aocattgaaa tocaaaggot atcaagtgtg tgcctcaggg tgaagtayaa tggagttct
19021 aogatgctoa gccatgtagt gacaaagctt acaaaataga ggaactcttc tattcttatg
19081 ctacacatca cgataaattc actgatggty tttgtttgtt ttggaattgt aacgttgatc
19141 gttaoocagc caatgcaatt gtgtgtaggt ttgacacaag agtotttgca aocctgaact
19201 taccaggctg tgatgggtgt agtttgtatg tgaataagca tgcattooac actccagctt
19261 togataaaag tgcatttact aatttaagc aattgocctt ottttactat tctgatagtc
19321 cttgtgagtc tcatggcaaa caagtagtgt cggatattga ttatgttoca ctocaaatctg
19381 ctacgtgtat tacacgatgc aatkttagty gtgotgtttg cagacacocat gcaaatgagt
19441 accgacagta cttggatgca tataatatga tgattctctg tggatttagc ctatggattt
19501 acaaaacatt tgatacttat aocotgtgga atacatttac caggttacag agtttagaaa
19561 atgtggotta taatgttgyt aataaaggac aotttgatgg acaocgocgc gaagocotg
19621 tttccatcat taataatgot gtttacacaa aggtagatgg tattgatgtg gagatctttg
19681 aaaataagac aaocttoot gttaatgttg catttgagot ttgggotaag cgtaacatta
19741 aaoagtgoc agagattaag atactcaata atttgggtgt tgatatogct gctaactctg
19801 taatctggga ctacaaaga gaagccccag cacatgtatc tacaataggt gtctgcacaa
19861 tgactgacat tgcocagaaa cotactgaga gtgcttgttc ttoactact gtctgtttg
19921 atggtagagt ggaaggaocg gtgacocctt ttgaaaocgc ccgtaatggt gtttaataa
19981 cagaaggttc agtcaaaggt ctaaacctt caaaggyacc agcaCaagct agcctoaatg
20041 gagtcaoatt aattggagaa tcaagtaaaa cacagtttaa ctactttaag aaagtagacg
20101 goattattoa acagttgctt gaaacotact ctactcagag cagagaotta gaggatttta

```

图 10 续

```

20161 agcccagatc acaaatggaa actgaotttc togagctcgc tatggatgaa ttcataoagc
20221 gatataagct cgaggcctat gccttcgaac acatcgttta tggagatttc agtcatggac
20281 aacttggcgg tcttcattta atgataggct tagccaagcg ctcacaagat tcaccactta
20341 aattagagga ttttatocct atggacagca cagtgaaaaa ttacttcata acagatgcgc
20401 aaacaggttc atcaaatgtg gtgtgttotg tgattgatct tttacttgat gaotttgcgc
20461 agataataaa gtoacaagat ttgtcagtga tttcaaaagt ggtoaagggt acaattgact
20521 atgctgaat ttcattcatg ctttgggtga aggatggaca tgttgaaaoc ttcacccaa
20581 aotacaagc aagtoaagcg tggcaocag gtgttgcat gootaaottg taoaagatgc
20641 aaagaatgct tcttgaaaag tgtgacottc agaattatgg tgaaaatgot gttatacoaa
20701 aaggaataat gatgaatgtc gcaaagtata ctcaactgtg toaatactta aatacactta
20761 ctttagctgt accctacaac atgagagtta ttcactttgg tgotggctct gataaggag
20821 ttgaccagc tacagctgtg ctgagacaat ggttgoaac tggcacacta cttgtcgatt
20881 cagatottaa tgacttcgtc toogacgcag attcotaottt aattggagac tgtgcaacag
20941 tacataoggc taataaatgg gacottatta ttagcgatat gtatgacocct aggaccaaac
21001 atgtgacaaa agagaatgac totaaagaag ggtttttoac ttatotgtgt ggatttataa
21061 agcaaaaaot agccotgggt ggttctatag ctgtaaagat aacagagcat tottggaatg
21121 ctgaccttta caagcttatg ggcatttctc catgggtggac agcttttgtt acaaatgtaa
21181 atgcatoatc atcggaaagca tttttaattg gggotaacta tcttggcaag ccgaaggac
21241 aaattgatgy ctatacoatg oatgotsact acattttotg gaggaococa aatocctatc
21301 agttgtotte ctattcacto tttgacatga goaaatttc tottaatta agaggaactg
21361 ctgtaatgct tottaaggag aatcaaatca atgatatgat ttatttotott otggaaaag
21421 gtaggottat cattagagaa aacaacagag ttgtggttc aagtgatatt ottgttaaca
21481 actaaaogaa catgtttatt tcttattat tcttaactct caotagtgtt agtgacctg
21541 acoggtgcoo caottttgat gatgttoaag otocotaatta caotcaaat aotcotaota
21601 tgaggggggt ttactatcct gatgaaattt ttagatonga caototttat ttaactagg
21661 atttatttct tcoattttat totaatgtta cagggttca taotattaat catacgtttg
21721 gcaacocctgt catacctttt aaggatggtt tttattttgc tgcacagag aatcaaatg
21781 ttgtocgtgg ttgggttttt ggttotaoca tgaacaaca gtoacagtog gtgattatta
21841 ttaacaatte taotaatggt gttatacagc oatgtaott tgaattgtgt gacaacocct
21901 tctttgctgt ttctaaccoc atgggtacac agacacatac tatgatatto gataatgat
21961 ttaattgcac tttcgagtac atatotgat ccttttogot tgaatgtoa gaaaagtcag
22021 gtaattttaa acacttacga ggtttgtgt ttaaaaataa agatgggttt ctctatggtt
22081 ataaggota toaacotata gatgtagtto gtgatotaac ttctgggttt aacacttga
22141 aaotattttt taagttgoot ottggtatta acattacaaa ttttagagcc attcctacag
22201 ccttttoaco tgcotcaagac atttgggga ogtoagctgc agootatttt gttggotatt
22261 taagccaac tacatttatg ctoagtatg atgaaaatgg tacaatcaca gatgctgttg
22321 attgtotca aaatccactt gctgaactca aatgctctgt taagagcttt gagattgaoa
22381 aaggaattta coagacotct aatttcaggg ttgttcootc aggatgttt gtgagattco
22441 ctaataattc aaacttgtgt ccttttgag aggtttttta tgctaotaa ttoccttotg
22501 tctatgcatg ggagagaaaa aaaatttota attgtgttgc tgattactct gtgctctaca
22561 actcaaoatt tttttcaacc ttttaagtgt atggcgttto tgcocactag ttgaatgato
22621 tttgottoto caatgtotat goagattott ttgtagtcaa gggagatgat gtaagacaaa
22681 tagogooagg acaaatgtgt gttattgotg attataatta taatttgoca gatgatttca
22741 tgggttgtgt cottgottgg aatactagga acattgatgc tacttcaact ggaattata
22801 attataaata taggtatcct agacatggca agottaggoc ctttgagaga gacatataa
22861 atgtgocott ctccootgat ggcaaacctt gcaccocacc tgcctctaat tgttattggc
22921 cattaaatga ttatggtttt taocaccaata otggoattgg ctacocaaot tacagagttg
22981 tagtacttto ttttgaactt ttaaatgcao oggocaoagg ttgtggaoca aaattatoca
23041 ctgaccttat taagaocag tgtgtcaatt ttaattttta tggactcact ggtactgggtg
23101 tgttaactoc ttcttcaag agatttcaac catttcaaca atttggocgt gatgtttctg
23161 atttactga ttccgttca gatcctaaa catctgaaat attagacatt tcacctgtct
23221 cttttggggg tgtaagtga attacaactg gaacaaatgc ttoatctgaa gttgctgttc
23281 tatataaaga tgttaactgo actgatgttt ctacagoaat toatgocag caactocac
23341 cagcttggog cataattct actggaaaoca atgtattoca gactocagca gctgtctta
23401 taggagctga gcatgtcag acttottatg agtgogacat toctatttga gctggcattt
23461 gtgctagtta coataoagtt totttattac gtagtactag coaaaaatct atttggocct

```

图 10 续

```

23521 ataactatgtc tttagggtgot gatagttcaa ttgcttactc taataacaoc attgctatac
23581 ctactaactt ttcaattagc attactacag aagtaatgoc tgyttctatg gctaaaacct
23641 cogtagattg taatatgtac atctgoggag attctactga atgtgctaatt ttgcttotcc
23701 aatattgtag cttttgcaca caactaaatc gtgcaactoto aggtattgct gctgaacagg
23761 atcgcaacac aogtgaagtg ttogctcaag tcaaacaaat gtacaaaacc ocaacttga
23821 aatatttttg tggtttaaat ttttcacaaa tattactga ooctctaaag caactaaga
23881 ggtottttat tgaggacttg ctotttaata aggtgacact cgctgatgct ggcttcatga
23941 agcaatatgg cgaatgoota ggtgatatta atgctagaga totoatttgt gogcagaagt
24001 tcaatggact tacagtgttg ccacctctgc tcactgatga tatgattgct goctacactg
24061 ctgctctagt tagtggact gccactgctg gatggacatt tgytgctgpc gotgotottc
24121 aaataocttt tgctatgoaa atggoatata ggttoaatgg oattggagtt acccaaatg
24181 ttctctatga gaaccaaaaa caaatogcoa accsatttaa caaggogatt agtcaaatc
24241 aagaatcaot tacaacaaca tcaactgcat tgggcaagct gcaagacgtt gttaaccca
24301 atgctcaagc attaaacaca cttgttaaac aacttagctc taattttggt gcaatttcaa
24361 gtgtgctaaa tgatatocct toggacttg ataaagtoga ggcggaggta caaattgaca
24421 ggttaattac aggcagactt caagocctc aaacctatgt aacacaacaa ctaatcaggg
24481 ctgctgaaat cagggcttot gataatcttg ctgctaacta aatgtctgag tgtgttcttg
24541 gacaatcaaa aagagttgac ttttgtggaa agggotacaa ccttatgtoc tccocaaag
24601 cagccccgca tgggtgttgc ttctacatg toactatgt gcoatocoa gagaggact
24661 tcaccacagc gccagcaatt tgcactgag gcaagcata ottcctctgt gaaggtgttt
24721 ttgtgtttaa tggcaactot tggtttatta cacagaggaa ottctttct ccacaaata
24781 ttactacaga caatacattt gtctcaggaa attgtgatgt cgttattgpc atcattaaca
24841 acacagttta tgatootctg caacctgagc ttgactcatt caaagaagag otggacaagt
24901 acttcaaaaa toatacatca coagatgttg atcttggoga ctttcaggg attaacgctt
24961 ctgtogtcaa cattcaaaaa gaattgacc gcctcaatga ggtcgtaaa aatttaantg
25021 aatocctcat tgacottcaa gaattggga aatattgaga atattataa tggccttgyt
25081 atgtttggtc oggottcatt gotggactaa ttgocatgt catggttaca atottgtctt
25141 agtttgatga ggatgactc gagccagtcc caaagggtgt caaattact tacacataa
25201 ogaacttatg gatttgttta tgagattttt tactcttgg tcaattactg cacagccagt
25261 aaaaattgac aatgotctoc ctgcaagtac tgttoatgt acagcaaoga tacogotaoa
25321 agcctcactc ootctggat ggcttgttat tggogttgca tttottgotg ttttcoagag
25381 cgctaccaaa ataattgocg tcaataaaag atggcagota gccotttata agggcttcca
25441 gttcatttgc aatttactgc tgotatttct taccoatct atacatctt tgotgtctgc
25501 tgcaggtaag gaggogcaat ttttgtacct ctatgccttg atatatttc tacaatgcat
25561 caacogcatg agaattatta tgagatgttg gotttgttgg aagtgoaat ccaagaacc
25621 attactttat gatgocaaot actttgtttg ctggcaocaa cataactatg actactgtat
25681 accatataac agtgtocag atacaattgt cgttaotgaa ggtgacggca tttcaaaccc
25741 aaaactcaaa gaagactacc aaattggtgg ttattctgag gataggcact caggtgttaa
25801 agactatgtc gttgtacatg gctatttcac cgaagtttac taccagcttg agctacaca
25861 aattaactoa gacaotggtg ttgaaaatgc tacattcttc atotttaoca agcttgttaa
25921 agaccoaccg aatgtgoaaa tacacacaat cgcaggtctt tcaggagttg ctaaaccagc
25981 aatggatcca atttatgat agccgacgac gactactgac gtgctttgt aagcaoaaga
26041 aagtgagtac gaacttatgt actcattcgt ttcgggaaga acaggtactg taatagttaa
26101 tagcgtactt cttttctctg cttctgtggt attottgcta gtcacactag ccatocctac
26161 tgogcttoga ttgtgtgogt actgotgcaa tattgttaac gtgagtttag taaaaccaac
26221 ggtttacgtc tactogcgtg ttaaaaaot gaactcttct gaaggagttc ctgatcttct
26281 ggtotaaacg aactaactat tattattatt ctgtttggaa otttaacatt gcttatcatg
26341 gcagacaacg gtaotattac ogttgaggag ottaaacaaac tcootggaaca atggaacctg
26401 gtaataggtt tootattcot agoctggatt atgttaotac aatttgccta ttotaatcgg
26461 aacaggtttt tgtaoataat aaagottggt ttoototggc tottgtggcc agtaoactt
26521 gcttgttttg tgottgotgt tgotacaga attaattggg tgactggogg gattgogatt
26581 gcaatggctt gtattgtagg cttgatgtgg cttagctact tegtgtctc cttcaggtg
26641 tttgctcgta cccgctcaat gtggtca ttc aaccagaaa caaacattct tctcaatgtg
26701 ootctocggg ggaooattgt gaccaga cog ocatggaaa gtgaacttgt oattggtgt
26761 gtgatcatto gtggtocact gogaattgoc ggacaotocc tagggogctg tgacattaag

```

图 10 续

```

26881 gacctgccaa aagagatcac tgtggctaca tcacgaacgc tttcttatta caaattagga
26941 gogtgcagc gtgtaggcac tgattcaggt tttgctgcat acaacogcta ccgtattgga
27001 aactataaat taatacaga ccaogcoggt agcaacgaca atattgottt gotagtaoag
27061 taagtgaaca cagatgttto atottgttga ottocaggtt acaatagcag agatattgat
27121 taccattatg aggactttca ggattgotat ttggaatott gacgttataa taagttoaat
27181 agtgagacaa ttatttaagc ctctaactaa gaagaattat coggagttag atgatgaaga
27241 acotatggag ttagattatc cataaacgga acatgaaaat tattctcttc ctgacattga
27301 ttgtatttac atcttgcgag ctatatcact atcaggagtg tghtagaggt acgactgtac
27361 tactaaaaa acottgcoca tcaggaacat acgagggcaa ttcaccattt caocctcttg
27421 ctgacaataa atttgcaota aottgcaota goacacaott tgottttgot tghtotgaog
27481 gtactogaca taootatcag ctgogtgcaa gatcagtttc acaaaaactt ttoatoagac
27541 aagaggaggt tcaacaagag otctactogo cactttttct oattgttgot gctotagtat
27601 ttttaataot ttgottoacc attaagagaa agacagaatg aatgagctca otttaattga
27661 cttctatttg tgotttttag oottctgct attccttgtt ttaataatgc ttattatatt
27721 ttggttttca ctgaaatcc aggatotaga agaacctgtt accaaagtct aaacgaacat
27781 gaaacttctc attgttttga ottgtatttc totatgoagt tgcatatgoa otgtagtaoa
27841 gogctgtgca tctaataaac ctcatgtgct tgaagatoot tgtaaggtag aacaotaggg
27901 gtaataccta tagoactgot tggotttgg ctctaggaaa ggttttacot ttctatgat
27961 ggcacactat ggttcaaaaca tgcacaccta atgttaoct caactgtcaa gatccagtg
28021 ttggtgogct tatagctagg tgttggtacc ttcatgaagg tcacnaaact gctgcattta
28081 gagacgtact tgttgtttta aataaacgaa caaattaaa tgtctgataa tggaccocaa
28141 tcaaaccaac gtatgcccc ccgcattaca tttggtggac ccacagattc aactgacaat
28201 aaccagaatg gaggacgcaa tggggcaagg ccaaaaocgo goocacocca aggtttacc
28261 aataatactg cgtcttgggt cacagctctc actcagcatg goaaggagga aotttagattc
28321 cctcgaggcc agggogttcc aatcaacacc aatagtggtc cagatgacca aattggctac
28381 taccgaagag ctaccogagc agttcgttgg ggtgaoggca aatgaaaga aactagccc
28441 agatggtaot tctattacot aggaactggc coagaagctt caottcccta cggcgctaac
28501 aaagaaggca tcytatgggt tgoaotgag ggagocctga atacoccaa agaccacatt
28561 ggacocogca atoctaataa caatgotgcc accgtgtcac aacttctca aggaacaaca
28621 ttgocaaaag gcttctacgc agagggaaag agagggogca gtoaagcctc ttctogctcc
28681 toatoacgta gtogcggtaa tcaagaaat tcaactcctg goagocgtag gggaaattct
28741 octgctcgaa tggctagogg aggtgggtaa aotgocctog ogctattget gctagacaga
28801 ttgaaccagc ttgagagcaa agtttctgggt aaaggocac aacaacaagg ccaactgtc
28861 actaagaat ctgctgtgga ggcatactaa aagcctcgcc aaaaacgtac tggcacaana
28921 cagtacaacg tcactoaaagc atttgggaga ogtggctcag aacaaccca aggaatttc
28981 ggggacocag aootaatcag acaaggaaot gattacaac attggocgoa aattgocaa
29041 tttgotocaa gtgocctotgo attctttgga atgtcaogca ttggcatgga agtcacacot
29101 tccgggaacat ggctgactta tcatggagcc attaaattgg atgacaaaga tccacaatto
29161 aaagacaacg tcaactgtct gaacaagcac attgacgat acaaacatt cccaccaaca
29221 gagcctaaaa aggacaaaa gaaaagaact gatgaagctc agcctttgco gcagagacaa
29281 aagaagcagc ccactgtgac tcttctoot goggotgaca tggatgattt ctccagacaa
29341 cttcaaaatt ccatgagtgg agcttctgct gattcaactc aggcataaac actcatgatg
29401 accacacaag goagatgggc tatgtaaoc ttttgcacat tccgtttacg atacatagtc
29461 tactottgtg cagaatgaat tctogtaact aaaoagcaca agtaggttta gtttaottta
29521 atotoacata gcaatottta atoaatgtgt aacattaggg aggacttgaa agagccacca
29581 cttttctatc gaggocacgc ggagtacgat caggggtaca gtgaataatg ctagggagag
29641 ctgocctatg ggaagagoc taatgtgtaa aattaatttt agtagtgot tccccatgtg
29701 attttaatag cttcttagga gaatgacaaa aaaaaaaaa aa

```

图 10 续

```

1 - ATATTAGGTTTTTACCTACCCAGGAAAAGCCAACCAACCTCGATCTCTTGTAGATCTGTT - 60
- I L G F Y L P R K S Q P T S I S C R S V
- Y * V F T Y P G K A N Q P R S L V D L F
- I R F L P T Q E K P T N L D L L * I C S
61 - CTCTAAACGAACCTTTAAAATCTGTGTAGCTGTCGCTCGGCTGCATGCCTAGTGCACCTAC - 120
- L * T N F K I C V A V A R L H A * C T Y
- S K R T L K S V * L S L G C M P S A P T
- L N E L * N L C S C R S A A C L V H L R
121 - GCAGTATAAACATAATAAATTTTACTGTGCTGACAAGAAACGAGTAACTCGTCCCTCT - 180
- A V * T I I N F T V V D K K R V T R P S
- Q Y K Q * * I L L S L T R N E * L V P L
- S I N N N K F Y C R * Q E T S N S S L F
181 - TCTGCAGACTGCTTACGGTTTCGTCGCTGTCAGTCGATCATCAGCATAACCTAGTTTC - 240
- S A D C L R F R P C C S R S S A Y L G F
- L Q T A Y G F V R V A V D H Q H T * V S
- C R L L T V S S V L Q S I I S I P R F R
241 - GTCCGGGTGTGACCGAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTCTTGGTGTCAACGAGAAAACA - 300
- V R V * P K G K M E S L V L G V N E K T
- S G C D R K V R W R A L F L V S T R K H
- P G V T E R * D G E P C S W C Q R E N T
301 - CACGTCCAACCTAGTTTGCCTTCCTCAGGTTAGAGACGTGCTAGTGGTGGCTCGGG - 360
- H V Q L S L P V L Q V R D V L V R G F G
- T S N S V C L S F R L E T C * C V A S G
- R P T Q F A C P S G * R R A S A W L R G
361 - GACTCTGTGGAAGAGGCCCTATCGGAGGCACGTGAACACCTCAAAAATGGCACTTGTGGT - 420
- D S V E E A L S E A R E H L K N G T C G
- T L W K R P Y R R H V N T S K M A L V V
- L C G R G P I G G T * T P Q K W H L W S
421 - CTAGTAGAGCTGGAAAAGGCGTACTGCCCCAGCTTGAACAGCCCTATGTGTTTCAATAAA - 480
- L V E L E K G V L P Q L E Q P Y V F I K
- * * S W K K A Y C P S L N S P M C S L N
- S R A G K R R T A P A * T A L C V H * T
481 - CGTTCGTAGTGCCTTAAGCACCAATCACGGCCACAAGGTCGTTGAGCTGGTGCAGAAATG - 540
- R S D A L S T N H G H K V V E L V A E M
- V L M P * A P I T A T R S L S W L Q K W
- F * C L K H Q S R P Q G R * A G C R N G
541 - GACGGCATTAGTACGGTTCGTAGCGGTATAACACTGGGAGTACTCGTCCACATGTGGGC - 600
- D G I Q Y G R S G I T L G V L V P H V G
- T A F S T V V A V * H W E Y S C H M W A
- R H S V R S * R Y N T G S T R A T C G R
601 - GAAACCCCAATTGCATACCGCAATGTTCTTCTCGTAAGAACGGTAAATAAGGGAGCCGGT - 660
- E T P I A Y R N V L L R K N G N K G A G
- K P Q L H T A M F F V R T V I R E P V
- N P N C I P Q C S S * E R * * G S R W
661 - GGTCATAGCTATGGCATCGATCTAAAGTCTTATGACTTAGGTGACGAGCTTGGCACTGAT - 720
- G H S Y G I D L K S Y D L G D E L G T D
- V I A M A S I * S L M T * V T S L A L I
- S * L W H R S K V L * L R * R A W H * S
721 - CCCATTGAAGATTATGAACAAAACCTGGAACACTAAGCATGGCAGTGGTGCACCTCCGTGAA - 780
- P I E D Y E Q N W N T K H G S G A L R E
- P L K I M N K T G T L S M A V V H S V N
- H * R L * T K L E H * A W Q W C T P * T
781 - CTCACTCGTGTAGCTCAATGGAGGTGCAGTCACTCGCTATGTCGACAACATTTCTGTGGC - 840
- L T R E L N G G A V T R Y V D N N F C G
- S L V S S M E V Q S L A M S T T I S V A
- H S * A Q W R C S H S L C R Q Q F L W P

```

图 11



```

841 - CCAGATGGGTACCCTCTTGATTGCATCAAAGATTTTCTCGCACGGCGGGCAAGTCAATG - 900
- P D G Y P L D C I K D F L A R A G K S M
- Q M G T L L I A S K I F S H A R A S Q C
- R W V P S * L H Q R F S R T R G Q V N V
901 - TGCACCTTTCCGAACAACCTTGATTACATCGAGTCGAGAGAGGTGTCTACTGCTGCCGT - 960
- C T L S E Q L D Y I E S K R G V Y C C R
- A L F P N N L I T S S R R E V S T A A V
- H S F R T T * L H R V E E R C L L L P *
961 - GACCATGAGCATGAAATTGCCTGGTTCAGTACGCGCTCTGATAAGAGCTACGAGCACCAG - 1020
- D H E H E I A W F T E R S D K S Y E H Q
- T M S M K L P G S L S A L I R A T S T R
- P * A * N C L V H * A L * * E L R A P D
1021 - ACACCTTCGAAATTAAGAGTCCCAAGAAATTTGACACTTTCAAAGGGGAATGCCCAAAG - 1080
- T P F E I K S A K K F D T F K G E C P K
- H P S K L R V P R N L T L S K G N A Q S
- T L R N * E C Q E I * H F Q R G M P K V
1081 - TTTGTGTTTCTTAACCTCAAAGTCAAAGTCAATCAACCACGTGTGAAAAGAAAAAG - 1140
- F V F P L N S K V K V I Q P R V E K K K
- L C F L L T Q K S K S F N R V L K R K R
- C V S S * L K S Q S H S T T C * K E K D
1141 - ACTGAGGGTTTCATGGGGCGTATACGCTCTGTGTACCCTGTGCATCTCCACAGGAGTGT - 1200
- T E G F M G R I R S V Y P V A S P Q E C
- L R V S W G V Y A L C T L L H L H R S V
- * G F H G A Y T L C V P C C I S T G V *
1201 - AACAAATATGCACCTGTCTACCTTGATGAAATGTAATCATTCGGATGAAGTTTCATGGCAG - 1260
- N N M H L S T L M K C N H C D E V S W Q
- T I C T C L P * * N V I I A M K F H G R
- Q Y A L V Y L D E M * S L R * S F M A D
1261 - ACGTGGCACTTTCTGAAAGCCACTTGTGAACATTGTGGCACTGAAAATTAGTTATTGAA - 1320
- T C D F L K A T C E H C G T E N L V I E
- R A T F * K P L V N I V A L K I * L L K
- V R L S E S H L * T L W H * K F S Y * R
1321 - GGACCTACTACATGTGGGTACCTACTAATGTGTAGTAAAATGCCATGTCCTGCC - 1380
- G P T T C G Y L P T N A V V K M P C P A
- D L Y H V G T Y L L M L * * K C H V L P
- T Y Y M W V P T Y * C C S E N A M S C L
1381 - TGTCAGACCCAGAGATTGGACCTGAGCATAGTGTTCAGATTATCACACCCTCAAAC - 1440
- C Q D P E I G P E H S V A D Y H N H S N
- V K T Q R L D L S I V L Q I I T T T Q T
- S R P R D W T * A * C C R L S Q P L K H
1441 - ATTGAACTCGACTCCGCAAGGGAGGTAGGACTAGATGTTTTGGAGGCTGTGTGTTTGGC - 1500
- I E T R L R K G G R T R C F G G C V F A
- L K L D S A R E V G L D V L E A V C L P
- * N S T P Q G R * D * M F W R L C V C L
1501 - TATGTTGGCTGCTATAATAAGCGTGCCTACTGGGTTTCTCGTCTAGTGTGATATTGGC - 1560
- Y V G C Y N K R A Y W V P R A S A D I G
- M L A A I I S V P T G F L V L V L I L A
- C W L L * * A C L L G S S C * C * Y W L
1561 - TCAGGCCATACTGGCATTACTGGTGCATGTGGAGACCTTGAATGAGGATCTCCTTGAG - 1620
- S G H T G I T G D N V E T L N E D L L E
- Q A I L A L L V T M W R P * M R I S L R
- R P Y W H Y W * Q C G D L E * G S P * D
1621 - ATACTGAGTCGTGAACGTGTTAACATTAACATTGTTGGCGATTTTCATTGAATGAAGAG - 1680
- I L S R E R V N I N I V G D F H L N E E
- Y * V V N V L T L T L L A I F I * M K R
- T E S * T C * H * H C W R F S F E * R G

```

图 11 续

```

1681 - GTTGCCATCATTGTCATCTTCTCTGCTTCTACAAGTGCCTTTATTGACACTATAAAG - 1740
- V A I I L A S F S A S T S A F I D T I K
- L P S F W H L S L L L Q V P L L T L * R
- C H H F G I F L C F Y K C L Y * H Y K E
1741 - AGTCTTGATTACAAGTCTTTCAAACCATTGTTGAGTCTCGGGTAACTATAAAGTTACC - 1800
- S L D Y K S F K T I V E S C G N Y K V T
- V L I T S L S K P L L S P A V T I K L P
- S * L Q V F Q N H C * V L R * L * S Y Q
1801 - AAGGGAAGCCCGTAAAAGGTGCTTGGAAACATTGGACAACAGAGATCAGTTTTAACACCA - 1860
- K G K P V K G A W N I G Q Q R S V L T P
- R E S P * K V L G T L D N R D Q F * H H
- G K A R K R C L E H W T T E I S F N T T
1861 - CTGTGTGGTTTTCCCTCACAGGCTGCTGGTGTATCAGATCAATTTTTGCGCGCACACTT - 1920
- L C G F P S Q A A G V I R S I F A R T L
- C V V F P H R L L V L S D Q F L R A H L
- V W F S L T G C W C Y Q I N F C A H T *
1921 - GATGCAGCAACCCTCAATTCCTGATTTGCAAGAGCAGCTGTCACCATACTTGATGGT - 1980
- D A A N H S I P D L Q R A A V T I L D G
- M Q Q T T O F L I C K E Q L S P Y L M V
- C S K P L N S * F A K S S C H H T * W Y
1981 - ATTTCTGAACAGTCATTACGTCTTGTGCGCCATGGTTTATACTTCAGACCTGCTCACC - 2040
- I S E Q S L R L V D A M V Y T S D L L T
- F L N S H Y V L S T P W F I L Q T C S P
- F * T V I T S C R R H G L Y F R P A H Q
2041 - AACAGTGTCAATTATTATGGCATATGTAAGTGGTGGTCTTGTACAACAGACTTCTCAGTGG - 2100
- N S V I I M A Y V T G G L V Q Q T S Q W
- T V S L L W H M * L V V L Y N R L L S G
- Q C H Y Y G I C N W W S C T T D F S V V
2101 - TTGTCTAATCTTTGGGCACTACTGTTGAAAACCTCAGGCCTATCTTTGAATGGATTGAG - 2160
- L S N L L G T T V E K L R P I F E W I E
- C L I F W A L L L K N S G L S L N G L R
- V * S F G H Y C * K T Q A Y L * M D * G
2161 - GCGAACTTAGTGCAGGAGTTGAATTTCTCAAGGATGCTTGGGAGATTCTCAAATTTCTC - 2220
- A K L S A G V E F L K D A W E I L K F L
- R N L V Q E L N F S R M L G R F S N F S
- E T * C R S * I S Q G C L G D S Q I S H
2221 - ATTACAGGTGTTTTGACATCGTCAAGGGTCAAATACAGGTTGCTTCAGATAACATCAAG - 2280
- I T G V F D I V K G Q I Q V A S D N I K
- L Q V F L T S S R V K Y R L L Q I T S R
- Y R C F * H R Q G S N T G C F R * H Q G
2281 - GATTGTGTAAGTGCCTTCAATGATGTTGTTAACAGGCACTCGAATGTGCATTGATCAA - 2340
- D C V K C F I D V V N K A L E M C I D Q
- I V * N A S L M L L T R H S K C A L I K
- L C K M L H * C C * Q G T R N V H * S S
2341 - GTCATATCGCTGGCGCAAAGTTGCGATCACTCAACTAGGTGAAGTCTTCATCGCTCAA - 2400
- V T I A G A K L R S L N L G E V F I A Q
- S L S L A Q S C D H S T * V K S S S L K
- H Y R W R K V A I T Q L R * S L H R S K
2401 - AGCAAGGGACTTTACCGTCAGTGTATACGTGGCAAGGAGCAGCTGCAACTACTCATGCCT - 2460
- S K G L Y R Q C I R G K E Q L Q L L M P
- A R D F T V S V Y V A R S S C N Y S C L
- Q G T L P S V Y T W Q G A A A T T H A S
2461 - CTTAAGGCACCAAAGAAGTAACCTTCTTGAAGGTGATTACATGACACAGTACTTACC - 2520
- L K A P K E V T F L E G D S H D T V L T
- L R H Q K K * P F L K V I H M T Q Y L P
- * G T K R S N L S * R * F T * H S T Y L

```

图 11 续

2521 - TCTGAGGAGGTTSTTCTCAAGAACGGTGAACCTCGAAGCACTCGAGACGCCCGTTGATAGC - 2580  
 - S E E V V L K N G E L E A L E T P V D S  
 - L R R L F S R T V N S K H S R R P L I A  
 - \* G G C S Q E R \* T R S T R D A R \* \* L  
 2581 - TTCACAAATGGAGCTATCGTGGCACACCAGTCTGTGTAATGGCCTCATGCTCTTAGAG - 2640  
 - F T N G A I V G T P V C V N G L M L L E  
 - S Q M E L S S A H Q S V \* M A S C S \* R  
 - H K W S Y R R H T S L C K W P H A L R D  
 2641 - ATTAAGGACAAAGAACAATACTGCGCATTGTCTCCTGGTTTACTGGCTACAAACAATGTC - 2700  
 - I K D K E Q Y C A L S P G L L A T N N V  
 - L R T K N N T A H C L L V Y W L Q T M S  
 - \* G Q R T I L R I V S W F T G Y K Q C L  
 2701 - TTTTCGCTTAAAAGGGGGTGCACCAATTAAGGTGTAACCTTTGGAGAAGATACTGTTTGG - 2760  
 - F R L K G G A P I K G V T F G E D T V W  
 - F A \* K G V H Q L K V \* P L E K I L F G  
 - S L K R G C T N \* R C N L W R R Y C L G  
 2761 - GAAGTTCAAGGTTACAAGAATGTGAGAATCACATTTGAGCTTGTGTAACCGTTGACAAA - 2820  
 - E V Q G Y K N V R I T F E L D E R V D K  
 - K F K V T R M \* E S H L S L M N V L T K  
 - S S R L Q E C E N H I \* A \* \* T C \* Q S  
 2821 - GTGCTTAATGAAAAGTGTCTGTCTACACTGTTGAATCCGGTACCGAAGTTACTGAGTTT - 2880  
 - V L N E K C S V Y T V E S G T E V T E F  
 - C L M K S A L S T L L N P V P K L L S L  
 - A \* \* K V L C L H C \* I R Y R S Y \* V C  
 2881 - GCATGTGTGTAGCAGAGGCTGTTGTGAAGACTTTACAACCGATTTCTGATCTCCTTACC - 2940  
 - A C V V A E A V V K T L Q P V S D L L T  
 - H V L \* Q R L L \* R L Y N Q F L I S L P  
 - M C L S R G C C E D F T T S F \* S P Y Q  
 2941 - AACATGGGTATTGATCTTGATGAGTGGAGTGTAGCTACATTTACTTATTTGATGATGCT - 3000  
 - N M G I D L D E W S V A T F Y L F D D A  
 - T W V L I L M S G V \* L H S T Y L M M L  
 - H G Y \* S \* \* V E C S Y I L L I \* \* C W  
 3001 - GGTGAAGAAAACCTTTTCATCAGTATGTATTGTTCCCTTTACCCCTCCAGATGAGGAAGAA - 3060  
 - G E E N F S S R M Y C S F Y P P D E E E  
 - V K K T F H H V C I V P F T L Q M R K K  
 - \* R K L F I T Y V L F L L P S R \* G R R  
 3061 - GAGGACGATGCAGAGTGTGAGGAGAAGAAATTGATGAACCTGTGAACATGAGTACGGT - 3120  
 - E D D A E C E E E E I D E T C E H E Y G  
 - R T M Q S V R K K K L M K P V N M S T V  
 - G R C R V \* G R R N \* \* N L \* T \* V R Y  
 3121 - ACAGAGGATGATTATCAAGGTCTCCCTCTGGAATTTGGTGCCTCAGCTGAACAGTTCCA - 3180  
 - T E D D Y Q G L P L E F G A S A E T V R  
 - Q R M I I K V S L W N L V P Q L K Q F E  
 - R G \* L S R S P S G I W C L S \* N S S S  
 3181 - GTTGAGGAAGAAGAAGAGGAAGACTGGCTGGATGATACTACTGAGCAATCAGAGATTGAG - 3240  
 - V E E E E E E D W L D D T T E Q S E I E  
 - L R K K K R K T G W M I L L S N Q R L S  
 - \* G R R R G R L A G \* Y Y \* A I R D \* A  
 3241 - CCAGAACCAGAACCTACACCTGAAGAACCAGTTAATCAGTTTACTGGTTATTAAACTT - 3300  
 - P E P E P T P E E P V N Q F T G Y L K L  
 - Q N Q N L H L K N Q L I S L L V I \* N L  
 - R T R T Y T \* R T S \* S V Y W L F K T Y  
 3301 - ACTGACATGTTGCCATTAATGTGTTGACATCGTTAAGGAGGCACAAAGTGCTAATCCT - 3360  
 - T D N V A I K C V D I V K E A Q S A N P  
 - L T M L P L N V L T S L R R H K V L I L  
 - \* Q C C H \* M C \* H R \* G G T K C \* S Y

图 11 续

3361 - ATGGTGATTGTAATGCTGCTAACATACACCTGAAACATGGTGGTGGTGTAGCAGGTGCA - 3420  
 - M V I V N A A N I H L K H G G G V A G A  
 - W \* L \* M L L T Y T \* N M V V V \* Q V H  
 - G D C K C C \* H T P E T W W W C S R C T  
 3421 - CTCACAAGGCCAACCAATGGTGCCATGCAAAAGGAGAGTGATGATTACATTAAAGCTAAAT - 3480  
 - L N K A T N G A M Q K E S D D Y I K L N  
 - S T R Q P M V P C K R R V M I T L S \* M  
 - Q Q G N Q W C H A K G E \* \* L H \* A K W  
 3481 - GGCCCTCTTACAGTAGGAGGGTCTTGTGGCTTTCTGGACATAATCTTGCTAAGAAGTGT - 3540  
 - G P L T V G G S C L L S G H N L A K K C  
 - A L L Q \* E G L V C F L D I I L L R S V  
 - P S Y S R R V L F A F W T \* S C \* E V S  
 3541 - CTGCATGTTGTTGGACCTAACCTAAATGCAGGTGAGGACATCCAGCTTCTTAAGCGACGA - 3600  
 - L H V V G P N L N A G E D I Q L L K A A  
 - C M L L D L T \* M Q V R T S S F L R Q H  
 - A C C W T \* P K C R \* G H P A S \* G S I  
 3601 - TATGAAAATTTCAATTCACAGGACATCTTACTGACACCATGTTGTGTCAGCAGGCATATT - 3660  
 - Y E N F N S Q D I L L A P L L S A G I F  
 - M K I S I H R T S Y L H H C C Q Q A Y L  
 - \* K F Q F T G H L T C T I V V S R H I W  
 3661 - GGTGCTAAACCACTTCAGTCTTTACAGTGTGCGTGCAGACGGTTCGTACACAGGTTAT - 3720  
 - G A K P L Q S L Q V C V Q T V R T Q V Y  
 - V L N H F S L Y K C A C R R F V H R F I  
 - C \* T T S V F T S V R A D G S Y T G L Y  
 3721 - ATTGCAGTCAATGACAAAGCTCTTTATGAGCAGGTTGTCTATGGATTATCTTGATAACCTG - 3780  
 - I A V N D K A L Y E Q V V M D Y L D N L  
 - L Q S M T K L F M S R L S W I I L I T \*  
 - C S Q \* Q S S L \* A G C H G L S \* \* P E  
 3781 - AAGCCTAGAGTGGGAAGCACCTAAACAAGAGGAGCCCAACACAGAAGATTCCAAACT - 3840  
 - K P R V E A P K Q E E P P N T E D S K T  
 - S L E W K H L N K R S H Q T Q K I P K L  
 - A \* S G S T \* T R G A T K H R R F Q N \*  
 3841 - GAGGAGAAATCTGTCGTACAGAAGCCTGTCGATGTGAAGCCAAAATTAAGGCCTGCATT - 3900  
 - E E K S V V Q K P V D V K P K I K A C I  
 - R R N L S Y R S L S M \* S Q K L R P A L  
 - G E I C R T E A C R C E A K N \* G L H \*  
 3901 - GATGAGGTTACCACAACACTGGAAGAACTAAGTTTCTTACCAATAAGTTACTCTTGT - 3960  
 - D E V T T T L E E T K F L T N K L L L F  
 - M R L P Q H W K K L S F L P I S Y S C L  
 - \* G Y H N T G R N \* V S Y Q \* V T L V C  
 3961 - GCTGATATCAATGGTAAGCTTTACCATGATTCTCAGAAATGCTTAGAGGTGAGATATG - 4020  
 - A D I N G K L Y H D S Q N M L R G E D M  
 - L I S M V S F T M I L R T C L E V K I C  
 - \* Y Q W \* A L P \* F S E H A \* R \* R Y V  
 4021 - TCTTCTTGAGAAGGATGCACCTTACATGGTAGGTGATGTTATCACTAGTGGTGATATC - 4080  
 - S F L E K D A P Y M V G D V I T S G D I  
 - L S L R R M H L T W \* V M L S L V V I S  
 - F P \* E G C T L H G R \* C Y H \* W \* Y H  
 4081 - ACTTGTGTTGTAATACCCTCCAAAAGGCTGGTGGCACTACTGAGATGCTCTCAAGAGCT - 4140  
 - T C V V I P S K K A G G T T E M L S R A  
 - L V L \* Y P P K R L V A L L R C S Q E L  
 - L C C N T L Q K G W W H Y \* D A L K S F  
 4141 - TTGAAGAAAGTGCCAGTTGATGAGTATATAACCACGTACCCTGGACAAGGATGTGCTGGT - 4200  
 - L K K V P V D E Y I T T Y P G Q G C A G  
 - \* R K C Q L M S I \* P R T L D K D V L V  
 - E E S A S \* \* V Y N H V P W T R M C W L

图 11 续

```

4201 - TATACACTTGAGGAAGCTAAGACTGCTCTTAAGAAATGCAAATCTGCATTTTATGTACTA - 4260
- Y T L E E A K T A L K K C K S A F Y V L
- I H L R K L R L L L R N A N L H F M Y Y
- Y T * G S * D C S * E M Q I C I L C T T
4261 - CCTTCAGAAGCACCTAATGCTAAGGAAGAGATTCTAGGAACGTATCCTGGAATTGAGA - 4320
- P S E A P N A K E E I L G T V S W N L R
- L Q K H L M L R K R F * E L Y P G I * E
- F R S T * C * G R D S R N C I L E F E R
4321 - GAAATGCTTGCTCATGCTGAAGAGACAGAAAATTAATGCCTATATGCATGGATGTTAGA - 4380
- E M L A H A E E T R K L M P I C M D V R
- K C L L M L K R Q E N * C L Y A W M L E
- N A C S C * R D K K I N A Y M H G C * S
4381 - GCCATAATGGCAACCATCCAACGTAAGTATAAAGGAATTAATTCAGAGGGCATCGTT - 4440
- A I M A T I Q R K Y K G I K I Q E G I V
- P * W Q P S N V S I K E L K F K R A S L
- H N G N H P T * V * R N * N S R G H R *
4441 - GACTATGGTGTCCGATTCTTCTTTTACTAGTAAAGAGCCCTGTAGCTTCTATTATTACG - 4500
- D Y G V R F F F Y T S K E P V A S I I T
- T M V S D S S F I L V K S L * L L L L R
- L W C P I L L L Y * * R A C S F Y Y Y E
4501 - AAGCTGAACCTCTCTAAATGAGCCGCTGTGCACAATGCCAATGGTTATGTGACACATGGT - 4560
- K L N S L N E P L V T M P I G Y V T H G
- S * T L * M S R L S Q C Q L V M * H M V
- A E L S K * A A C H N A N W L C D T W F
4561 - TTTAATCTTGAAGAGGCTGCGCGCTGTATGCGTTCTCTTAAAGCTCCTGCCGTAGTGCA - 4620
- F N L E E A A R C M R S L K A P A V V S
- L I L K R L R A V C V L L K L L P * C Q
- * S * R G C A L Y A F S * S S C R S V S
4621 - GTATCATCACCAGATGCTGTACTACRATAAATGGATACCTCACTTCGTCATCAAGACA - 4680
- V S S P D A V T T Y N G Y L T S S S K T
- Y H H Q M L L L H I M D T S L R H Q R H
- I I T R C C Y Y I * W I P H F V I K D I
4681 - TCTGAGGAGCACTTTGTAGAAACAGTTTCTTTGGCTGGCTCTTACAGAGATTGCTCCTAT - 4740
- S E E H F V E T V S L A G S Y R D W S Y
- L R S T L * K Q F L W L A L T E I G P I
- * G A L C R N S F F G W L L Q R L V L F
4741 - TCAGGACAGCGTACAGAGTTAGGTGTTGAATTTCTTAAAGCGTGGTGACAAAATTGTGTAC - 4800
- S G Q R T E L G V E F L K R G D K I V Y
- Q D S V Q S * V L N F L S V V T K L C T
- R T A Y R V R C * I S * A W * Q N C V P
4801 - CACACTCTGGAGAGCCCGTCGAGTTTCATCTTGACGGTGAGGTTCTTCACTTGACAAA - 4860
- H T L E S P V E F H L D G E V L S L D K
- T L W R A P S S F I L T V R F F H L T N
- H S G E P R R V S S * R * G S F T * Q T
4861 - CTAAGAGTCTCTTATCCCTGCGGGAGGTTAAGACTATAAAAGTGTTCACAACCTGTGGAC - 4920
- L K S L L S L R E V K T I K V F T T V D
- * R V S Y P C G R L R L * K C S Q L W T
- K E S L I P A G G * D Y K S V H N C G Q
4921 - AACACTAATCTCCACACACAGCTTGTGGATATGTCTATGACATATGGACAGCAGTTTGGT - 4980
- N T N L H T Q L V D M S M T Y G Q Q F G
- T L I S T H S L W I C L * H M D S S L V
- H * S P H T A C G Y V Y D I W T A V W S
4981 - CCAACATCTTGGATGGTGCTGATGTTACAAAATTAACCTCATGTAATCATGAGGTT - 5040
- P T Y L D G A D V T K I K P H V N H E G
- Q H T W M V L M L Q K L N L M * I M R V
- N I L G W C * C Y K N * T S C K S * G *

```

图 11 续

5041 - AAGACTTTCCTTTGTACTACTAGTGATGACACACTACGTAGTGAAGCTTTCGAGTACTAC - 5100  
 - K T F F V L P S D D T L R S E A F E Y Y  
 - R L S L Y Y L V M T H Y V V K L S S T T  
 - D F L C T T \* \* \* H T T \* \* S F R V L P

5101 - CATACTCTTGATGAGAGTTTTCTTGGTAGGTACATGTCTGCTTTAAACCACACAAAGAAA - 5160  
 - H T L D E S F L G R Y M S A L N H T K K  
 - I L L M R V F L V G T C L L \* T T Q R N  
 - Y S \* \* E F S W \* V H V C F K P H K E M

5161 - TGGAAATTCCTCAAGTTGGTGGTTAACTTCAATTAATGGGCTGATAACAATTGTTAT - 5220  
 - W K F P Q V G G L T S I K W A D N N C Y  
 - G N F L K L V V \* L Q L N G L I T I V I  
 - E I S S S W W F N F N \* M G \* \* Q L L F

5221 - TTGCTAGTGTATTATTAGCACTTCAACAGCTTGAAGTCAAATTCATGCACCAGCACTT - 5280  
 - L S S V L L A L Q Q L E V K F N A P A L  
 - C L V F Y \* H F N S L K S N S M H Q H F  
 - V \* C F I S T S T A \* S Q I Q C T S T S

5281 - CAAGAGGCTTATTATAGAGCCCGTCTGGTGTGATGCTGCTAACTTTGTGCACTCATACTC - 5340  
 - Q E A Y Y R A R A G D A A N F C A L I L  
 - K R L I I E P V L V M L L T F V H S Y S  
 - R G L L \* S P C W \* C C \* L L C T H T R

5341 - GCTTACAGTATAAACTGTTGGCGAGCTTGGTGTGATGTCAGAGAACTATGACCCATCTT - 5400  
 - A Y S N K T V G E L G D V R E T M T H L  
 - L T V I K L L A S L V M S E K L \* P I F  
 - L Q \* \* N C W R A W \* C Q R N Y D P S S

5401 - CTACAGCATGCTAATTTGGAATCTGCAAGCGAGTTCTTAATGTGGTGTGTAACATTGT - 5460  
 - L Q H A N L E S A K R V L N V V C K H C  
 - Y S M L I W N L Q S E F L M W C V N I V  
 - T A C \* F G I C K A S S \* C G V \* T L W

5461 - GGTCAGAAACTACTACCTTAACGGGTGTAGAGCTGTGATGTATATGGGTACTCTATCT - 5520  
 - G Q K T T T L T G V E A V M Y M G T L S  
 - V R K L L P \* R V \* K L \* C I W V L Y L  
 - S E N Y Y L N G C R S C D V Y G Y S I L

5521 - TATGATAATCTTAAGACAGGTGTTTCCATTCCATGTGTGTGGTGTGATGCTACACAA - 5580  
 - Y D N L K T G V F S I P C V C G R D A T Q  
 - M I I L R Q V F P F H V C V V V M L H N  
 - \* \* S \* D R C F H S M C V W S \* C Y T I

5581 - TATCTAGTACACCAAGAGTCTCTTTTGTATGATGCTGTCACCACCTGCTGAGTATAAA - 5640  
 - Y L V Q Q E S S F V M M S A P P A E Y K  
 - I \* Y N K S L L L L \* C L H H L L S I N  
 - S S T T R V F F C Y D V C T T C \* V \* I

5641 - TTACAGCAAGGTACATTCTTATGTGCGAATGAGTACACTGGTAACTATCAGTGTGGTCAAT - 5700  
 - L Q Q G T F L C A N E Y T G N Y Q C G H  
 - Y S K V H S Y V R M S T L V T I S V V I  
 - T A R Y I L M C E \* V H W \* L S V W S L

5701 - TACACTCATATAACTGCTAAGGAGACCCTCTATCGTATGACGGAGCTCACCTTACAAAG - 5760  
 - Y T H I T A K E T L Y R I D G A H L T K  
 - T L I \* L L R R P S I V L T E L T L Q R  
 - H S Y N C \* G D P L S Y \* R S S P Y K D

5761 - ATGTCAGAGTACAAAGGACCAGTACTGATGTTTCTACAAGGAACATCTTACACTACA - 5820  
 - M S E Y K G P V T D V F Y K E T S Y T T  
 - C Q S T K D Q \* L M F S T R K H L T L Q  
 - V R V Q R T S D \* C F L Q G N I L H Y N

5821 - ACCATCAAGCCTGTGCTGATATAAATCGATGGAGTTACTTACACAGAGATTGAACCAAAA - 5880  
 - T I K P V S Y K L D G V T Y T E I E P K  
 - P S S L C R I N S M E L L T Q R L N Q N  
 - H Q A C V V \* T R W S Y L H R D \* T K I

图 11 续

5881 - TTGGATGGGTATTATAAAAAGGATAATGCTTACTATACAGAGCAGCCTATAGACCTTGTA - 5940  
 - L D G Y Y K K D N A Y Y T E Q P I D L V  
 - W M G I I K R I M L T I Q S S L \* T L Y  
 - G W V L \* K G \* C L L Y R A A Y R P C T

5941 - CCAACTCAACCATTACCAAATGCGAGTTTGTATAATTCAAACTCACATGTTCTAACACA - 6000  
 - P T Q P L P N A S F D N F K L T C S N T  
 - Q L N H Y Q M R V L I I S N S H V L T Q  
 - N S T I T K C E F \* \* F Q T H M F \* H K

6001 - AAATTGCTGATGATTTAAATCAAATGACAGGCTTCACAAAGCCAGCTTCACGAGAGCTA - 6060  
 - K F A D D L N Q M T G F T K P A S R E L  
 - N L L M I \* I K \* Q A S Q S Q L H E S Y  
 - I C \* \* F K S N D R L H K A S F T R A I

6061 - TCTGTACATTCTCCAGACTTGAATGGCGATGTAGTGGCTATTGACTATAGACACTAT - 6120  
 - S V T F F P D L N G D V V A I D Y R H Y  
 - L S H S S Q T \* M A M \* W L L T I D T I  
 - C H I L P R L E W R C S G Y \* L \* T L F

6121 - TCAGCGAGTTTCAAGAAGGTGCTAAATTACTGCATAAGCCAATTGTTGGCACATTAAC - 6180  
 - S A S F K K G A K L L H K P I V W H I N  
 - Q R V S R K V L N Y C I S Q L F G T L T  
 - S E F Q E R C \* I T A \* A N C L A H \* P

6181 - CAGGCTACAACCAAGACAACGTTCAAACCAACACTGGTGTGTACGTTGTCTTTGGAGT - 6240  
 - Q A T T K T T F K P N T W C L R C L W S  
 - R L Q P R Q R S N Q T L G V Y V V F G V  
 - G Y N Q D N V Q T K H L V F T L S L E Y

6241 - ACAAGCCAGTAGATACTTCAAATTCATTGAAGTCTGGCAGTAGAAGACACACAAGGA - 6300  
 - T K P V D T S N S F E V L A V E D T Q G  
 - O S Q \* I L Q I H L K F W Q \* K T H K E  
 - K A S R Y F K F I \* S S G S R R H T R N

6301 - ATGGACAATCTTGCTTGTGAAAGTCAACAACCCACCTCTGAAGAAGTAGTGGAAATCCT - 6360  
 - M D N L A C E S Q Q P T S E E V V E N P  
 - W T I L L V K V N N P P L K K \* W K I L  
 - G Q S C L \* K S T H L \* R S S G K S Y

6361 - ACCATACAGAAGGATCATAGAGTGTGACGTGAAACTACCGAAGTGTAGGCAATGTC - 6420  
 - T I Q K E V I E C D V K T T E V V G N V  
 - P Y R R K S \* S V T \* K L P K L \* A M S  
 - H T E G S H R V \* R E N Y R S C R Q C H

6421 - ATACTTAAACCATCAGATGAAGGTGTTAAAGTAACACAGAGTTAGGTCATGAGGATCTT - 6480  
 - I L K P S D E G V K V T Q E L G H E D L  
 - Y L N H Q M K V L K \* H K S \* V M R I L  
 - T \* T I R \* R C \* S N T R V R S \* G S Y

6481 - ATGGCTGCTTATGTGGAAAACACRAGCATTACCATTAGAAACCTAATGAGCTTCACTA - 6540  
 - M A A Y V E N T S I T I K K P N E L S L  
 - W L L M W K T Q A L P L R N L M S F H \*  
 - G C L C G K R K H Y H \* E T \* \* A F T S

6541 - GCCTTAGGTTTTAAAAACAATTGCCACTCATGSTATGCTGCAATTAATAGTGTTCCTTGG - 6600  
 - A L G L K T I A T H G I A A I N S V P W  
 - P \* V \* K Q L P L M V L L Q L I V F L G  
 - L R F K N N C H S W Y C C N \* \* C S L E

6601 - AGTAAATTTTGGCTTATGTCAAACCATCTTAGGACAAGCAGCAATTACAACATCAAT - 6660  
 - S K I L A Y V K P F L G Q A A I T T S N  
 - V K F W L M S N H S \* D K Q Q L Q H Q I  
 - \* N F G L C Q T I L R T S S N Y N I K L

6661 - TCGCCTAAGAGATTAGCACRAGGTGTGTTAAACAATTATATGCCTTATGTGTTTACATA - 6720  
 - C A K R L A Q R V F N N Y M P Y V F T L  
 - A L R D \* H N V C L T I I C L M C L H Y  
 - R \* E I S T T C V \* Q L Y A L C V Y I I

图 11 续

```

6721 - TTGTTCCAATTGTGTACTTTTACTRAAAGTACCAATCTAGAATTAGAGCTTCACTACCT - 6780
- L F Q L C T F T K S T N S R I R A S L P
- C S N C V L L L K V P I L E L E L H Y L
- V P I V Y F Y * K Y Q F * N * S F T T Y
6781 - ACAACTATTGCTAAAAATAGTGTAAAGAGTGTGCTAAATTATGTTGGATGCCGGCATT - 6840
- T T I A K N S V K S V A K L C L D A G I
- Q L L L K I V L R V L L N Y V W M P A L
- N Y C * K * C * E C C * I M F G C R H *
6841 - AATTATGTGAAGTACCCCAATTTTCTAAATTGTTCAATCGCTATGTGGCTATTGTTG - 6900
- N Y V K S P K F S K L F T I A M W L L L
- I M * S H P N F L N C S Q S L C G Y C C
- L C E V T Q I F * I V H N R Y V A I V V
6901 - TTAAGTATTGCTTAGGTTCTTAATCTGTACTGCTGCTTTGGTGTACTCTTATCT - 6960
- L S I C L G S L I C V T A A F G V L L S
- * V F A * V L * S V * L L L L V Y S Y L
- K Y L L R F S L C N C C F W C T L I *
6961 - AATTTTGGTGCTCCTTCTTATGTAATGGCGTTAGAGAATTGTATCTTAATTCGTCTAAC - 7020
- N F G A P S Y C N G V R E L Y L N S S N
- I L V L L L I V M A L E N C I L I R L T
- F W C S F L L * W R * R I V S * F V * R
7021 - GTTACTACTATGGATTTCTGTGAAGGTTCTTTCCITGCAGCATTGTTTAAGTGGATTA - 7080
- V T T M D F C E G S F P C S I C L S G L
- L L L W I S V K V L F L A A F V * V D *
- Y Y Y G F L * R F F S L Q H L F K W I R
7081 - GACTCCCTTGATTCTTATCCAGCTCTTGAACCATTGAGGTGACGATTTCATCGTACAAG - 7140
- D S L D S Y P A L E T I Q V T I S S Y K
- T P L I L I Q L L K P F R * R F H R T S
- L P * F L S S S * N H S G D D F I V Q A
7141 - CTAGACTTGACAATTTAGGCTGGCCGCTGAGTGGGTTTTGGCATATATGTTGTTCA - 7200
- L D L T I L G L A A E W V L A Y M L F T
- * T * Q F * V W P L S G F W H I C C S Q
- R L D N F R S G R * V G F G I Y V V H K
7201 - AAATTCITTTATTTATTAGGCTTTTTCAGCTATAATGACAGGTGTTCTTTGGCTATTTGCT - 7260
- K F F Y L L G L S A I M Q V F F G Y F A
- N S F I Y * V F Q L * C R C S L A I L L
- I L L F I R S F S Y N A G V L W L F C *
7261 - AGTCATTTTCATCAGCAATTTGCTCATGTGGTTTATCATTAGTATTGTACAAATGGCA - 7320
- S H F I S N S W L M W F I I S I V Q M A
- V I S S A I L G S C G L S L V L Y K W H
- S F H Q Q F L A H V V Y H * Y C T N G T
7321 - CCCGTTTTCGCAATGGTTAGGATGTACATCTTCTTTGCTTCTTTCTACTACATATGGAAG - 7380
- P V S A M V R M Y I F F A S F Y Y I W K
- P F L Q W L G C T S S L L L S T T Y G R
- R F C N G * D V H L L C F F L L H M E E
7381 - AGCTATGTTTCATATCATGGATGGTTGCACCTCTTCGACTTGCATGATGTGCTATAAGCC - 7440
- S Y V H I M D G C T S S T C M M C Y K R
- A M F I S W M V A P L R L A * C A I S A
- L C S Y H G W L H L F D L H D V L * A Q
7441 - AATCGTGCCACACGCGTTGAGTGTACAACTATTGTTAATGGCATGAAGAGATCTTTCTAT - 7500
- N R A T R V E C T T I V N G M K R S F Y
- I V P H A L S V Q L L L M A * R D L S M
- S C H T R * V Y N Y C * W H E E I F L C
7501 - GTCTATGCAAATGGAGGCCGCTTCTGCAAGACTCACAATTGGAATTGCTCAATTGT - 7560
- V Y A N G G R G F C K T H N W N C L N C
- S M Q M E A V A S A R L T I G I V S I V
- L C K W R P W L L Q D S Q L E L S Q L *

```

图 11 续



```

7561 - GACACATTTTGCCTGGTACTACATTCATTAGTGTGAAGTTGCTCGTGATTGTCCTC - 7620
- D T F C T G S T F I S D E V A R D L S L
- T H F A L V V H S L V M K L L V I C H S
- H I L H W * Y I H * * * S C S * F V T P
7621 - CAGTTTAAAGACCAATCAACCCTACTGACCAGTCATCGTATATTGTTGATAGTGTGCT - 7680
- Q F K R P I N P T D Q S S Y I V D S V A
- S L K D Q S T L L T S H R I L L I V L L
- V * K T N Q P Y * P V I V Y C * * C C C
7681 - GTGAAAAATGGCGCGCTTACCTCTACTTTGACAAGGCTGGTCAAAGACCTATGAGAGA - 7740
- V K N G A L H L Y F D K A G Q K T Y E R
- * K M A R F T S T L T R L V K R P M R D
- E K W R A S P L L * Q G W S K D L * E T
7741 - CATCGCTCTCCCATTTGTCAATTTAGACAATTTGAGAGCTAACAACTAAAGGTCA - 7800
- H P L S H F V N L D N L R A N N T K G S
- I R S P I L S I * T I * E L T T L K V H
- S A L P F C Q F R Q F E S * Q H * R F T
7801 - CTGCTTATAATGTCATAGTTTTGATGGCAAGTCCAAATGCGACGAGTCTGCTTCTAAG - 7860
- L P I N V I V F D G K S K C D E S A S K
- C L L M S * F L M A S P N A T S L L L S
- A Y * C H S F * W Q V Q M R R V C F * V
7861 - TCTGCTTCTGTACTACAGTCAGCTGATGTGCCAACCTATTCTGTTGCTGACCAAGCT - 7920
- S A S V Y Y S Q L M C Q P I L L L D Q A
- L L L C T T V S * C A N L F C C L T K L
- C F C V L Q S A D V P T Y S V A * P S S
7921 - CTTGTATCAAACGTTGAGATACTACTGAAGTTCCGTTAAGATGTTTGTGCTTATGTC - 7980
- L V S N V G D S T E V S V K M F D A Y V
- L Y Q T L E I V L K F P L R C L M L M S
- C I K R W R * Y * S F R * D V * C L C R
7981 - GACACCTTTTCAGCAACTTTTACTGTTCTATGGAAAACCTTAAGGCCTTGTTCCTACA - 8040
- D T F S A T F S V P M E K L K A L V A T
- T P F Q Q L L V F L W K N L R H L L L Q
- H L F S N F * C S Y G K T * G T C C Y S
8041 - GCTCACGCGAGTTAGCAAAGGGTGTAGCTTTAGATGGTGTCTTCTACATTCGTGTC - 8100
- A H S E L A K G V A L D G V L S T F V S
- L T A S * Q R V * L * M V S F L H S C Q
- S Q R V S K G C S F R W C P F Y I R V S
8101 - GCTGCCCGACAAGGTGTGTTGATACCGATGTTGACACAAGGATGTTATGAATGTCTC - 8160
- A A R Q G V V D T D V D T K D V I E C L
- L P D K V L L I P M L T Q R M L L N V S
- C P T R C C * Y R C * H K G C Y * M S Q
8161 - AAACCTTTCACATCACTCTGACTTAGAAGTGACAGGTGACAGTTGTAACAATTCATGCTC - 8220
- K L S H H S D L E V T G D S C N N F M L
- N F H I T L T * K * Q V T V V T I S C S
- T F T S L * L R S D R * Q L * Q F H A R
8221 - ACCTATAATAAGGTTGAAAACATGACGCCAGAGATCTTGGCGCATGTATTGACTGTAAT - 8280
- T Y N K V E N M T P R D L G A C I D C N
- P I I R L K T * R P E I L A H V L T V M
- L * * G * K H D A Q R S W R M Y * L * C
8281 - GCAAGGCATATCAATGCCCAAGTAGCAAAAAGTCACAATGTTTCACTCATCTGGAATGTA - 8340
- A R H I N A Q V A K S H N V S L I W N V
- Q G I S M P K * Q K V T M F H S S G M *
- K A Y Q C P S S K K S Q C F T H L E C K
8341 - AAAGACTACATGTCTTTATCTGAACAGCTGCGTAAACAAATTCGTACTGCTGCCAAGAG - 8400
- K D Y M S L S E Q L R K Q I R T A A K K
- K T T C L Y L N S C V N K F V L L P R R
- R L H V F I * T A A * T N S Y C C Q E E

```

图 11 续

8401 - AACACATACCTTTTACACTAAGTGTGCTACAAGTACAGGTTGTCATGTCATACT - 8460  
 - N N I P F T L T C A T T R Q V V N V I T  
 - T T Y L L H \* L V L Q L D R L S M S \* L  
 - Q H T F Y T N L C Y N \* T G C Q C H N Y

8461 - ACTAAATCTCACTCAAGGGTGGTAAGATTGTTAGTACTTGTTTAACTTATGCTTAAG - 8520  
 - T K I S L K G G K I V S T C F K L M L K  
 - L K S H S R V V R L L V L V L N L C L R  
 - \* N L T Q G W \* D C \* Y L F \* T Y A \* G

8521 - GCCACATTATTGTGCGTTCCTGCTGCATTGGTTTGTATATCGTTATGCCAGTACATACA - 8580  
 - A T L L C V L A A L V C Y I V M P V H T  
 - P H Y C A F L L H W F V I S L C Q Y I H  
 - H I I V R S C C I G L L Y R Y A S T Y I

8581 - TTGTCATCCATGATGGTTACACAAATGAAATCATTGGTTACAAAGCCATTGAGGATGGT - 8640  
 - L S I H D G Y T N E I I G Y K A I Q D G  
 - C Q S M M V T Q M K S L V T K P F R M V  
 - V N P \* W L H K \* N H W L Q S H S G W C

8641 - GTCACCTCGACATCATTCTACTGATGATTGTTTGCATAAATGACATGCTGGTTTGGAC - 8700  
 - V T R D I I S T D D C F A N K H A G F D  
 - S L V T S F L L M I V L Q I N M L V L T  
 - H S \* H H F Y \* \* L F C K \* T C W F \* R

8701 - GCATGGTTTAGCCAGCGTGGTGGTTCATACAAAATGACAAAAGCTGCCCTGTAGTAGCT - 8760  
 - A W F S Q R G G S Y K N D K S C P V V A  
 - H G L A S V V V H T K M T K A A L \* \* L  
 - M V \* P A W W F I Q K \* Q K L P C S S C

8761 - GCTATCATTACAAGAGATTGGTTTCATAGTGCCTGGCTTACCGGGTACTGTGCTGAGA - 8820  
 - A I I T R E I G F I V P G L P G T V L R  
 - L S L Q E R L V S \* C L A Y R V L C \* E  
 - Y H Y K R D W F H S A W L T G Y C A E S

8821 - GCAATCAATGGTGACTTCTTGCATTTTCTACCTCGTGTTTTGTAGTGTGTCGCAACATT - 8880  
 - A I N G D F L H F L P R V F S A V G N I  
 - Q S M V T S C I F Y L V F L V L L A T F  
 - N Q W \* L L A F S T S C F \* C C W Q H L

8881 - TGCTACACACCTTCCAACTCATTGAGTATAGTATTTGCTACCTCTGCTTGGCTTCTT - 8940  
 - C Y T P S K L I E Y S D F A T S A C V L  
 - A T H L P N S L S I V I L L P L L A F L  
 - L H T F Q T H \* V \* \* F C Y L C L R S C

8941 - GCTGCTGAGTGTACAATTTTAAAGGATGCTATGGGCAACCTGTGCCATATTGTTATGAC - 9000  
 - A A E C T I F K D A M G K P V P Y C Y D  
 - L L S V Q F L R M L W A N L C H I V M T  
 - C \* V Y N F \* G C Y G Q T C A I L L \* H

9001 - ACTAATTTGCTAGAGGGTCTATTCTTATAGTGGCTTCGTCAGACACTCGTTATGTG - 9060  
 - T N L L E G S I S Y S E L R P D T R Y V  
 - L I C \* R V L F L I V S F V Q T L V M C  
 - \* F A R G F Y F L \* \* A S S R H S L C A

9061 - CTATGGATGGTCCATCATAAGTTTCCCTAACCTTACCTGGAGGGTTCGTTAGAGTA - 9120  
 - L M D G S I I Q F P N T Y L E G S V R V  
 - L W M V P S Y S F L T L T W R V L L E \*  
 - Y G W F H H T V S \* H L P G G F C \* S S

9121 - GTAACAACTTTTGTATGCTGAGTACTGTAGACATGGTACATGCGAAAGGTCAGAAGTAGGT - 9180  
 - V T T F D A E Y C R H G T C E R S E V G  
 - \* Q L L M L S T V D M V H A K G Q K \* V  
 - N N F \* C \* V L \* T W Y M R K V R S R Y

9181 - ATTTGCCATCTACAGTGGTAGATGGGTTCTTAATAATGAGCATTACAGAGCTCTATCA - 9240  
 - I C L S T S G R W V L N N E H Y R A L S  
 - F A Y L P V V D G F L I M S I T E L Y Q  
 - L P I Y Q W \* M G S \* \* \* A L Q S S I R

图 11 续

```

9241 - GGAGTTTTCTGTGGTGTGATGCGATGAATCTCATAGCTAACATCTTTACTCCTCTTGTG - 9300
- G V F C G V D A M N L I A N I F T P L V
- E F S V V L M R * I S * L T S L L L L C
- S F L W C * C D E S H S * H L Y S S C A
9301 - CAACCTGGGGTCTTTAGATGTGTCTGCTTCAGTAGTGGCTGGTGGTATTATTGCCATA - 9360
- Q P V G A L D V S A S V V A G G I I A I
- N L W V L * M C L L Q * W L V V L L P Y
- T C G C F R C V C F S S G W W Y Y C H I
9361 - TTGGTACTTGTGCTGCCTACTACTTTATGAAATTCAGACGCTTTTTGGTGAGTACAAC - 9420
- L V T C A A Y Y F M K F R R V F G E Y N
- W * L V L P T T L * N S D V F L V S T T
- G D L C C L L L Y E I Q T C F W * V Q P
9421 - CATGTTGTGCTGCTAATGCACCTTTGTTTTGATGCTTTCACTATACTCTGTCTGGTA - 9480
- H V V A A N A L L P L M S F T I L C L V
- M L L L L M H F C F * C L S L Y S V W Y
- C C C C * C T F V F D V F H Y T L S G T
9481 - CCAGCTTACAGCTTTCTGCCGGGAGTCTACTCAGTCTTTACTGTACTTGACATTCTAT - 9540
- P A Y S F L P G E V Y S V F Y L Y L T F Y
- Q L T A F C R E S T Q S F T C T * H S I
- S L Q L S A G S L L S L L L V L D I L F
9541 - TTCACCAATGATGTTTCACTTCTGGCTCACCTTCAATGGTTTGCATGTTTTCTCCTATT - 9600
- F T N D V S F L A H L Q W F A M F S P I
- S P M M F H S W L T F N G L P C F L L L
- H Q * C F I L G S P S M V C H V F S Y C
9601 - GTGCCTTTTGGATAACAGCAATCTATGTATTCTGTATTCTCTGAAGCACTGCCATTGG - 9660
- V P F W I T A I Y V F C I S L K H C H W
- C L F G * Q Q S M Y S V F L * S T A I G
- A F L D N S N L C I L Y F S E A L P L V
9661 - TTCTTTAACAATCTTAGGAAAAGAGTCATGTTTAAATGGAGTACATTAGTACCTTC - 9720
- F F N N Y L R K R V M F N G V T F S T F
- S L T T I L G K E S C L M E L H L V P S
- L * Q L S * E K S H V * W S Y I * Y L R
9721 - GAGGAGGCTGCTTTTGTGACCTTTTGTCAACAAGGAAATGTACCTAAAATTGCGTAGC - 9780
- E E A A L C T F L L N K E M Y L K L R S
- R R L L C V P F C S T R K C T * N C V A
- G G C F V Y L F A Q Q G N V P K I A * R
9781 - GAGACACTGTTGCCACTTACACAGTATAACAGGTATCTTGCTCTATATAACAGTACAG - 9840
- E T L L P L T Q Y N R Y L A L Y N K Y K
- R H C C H L H S I T G I L L Y I T S T S
- D T V A T Y T V * Q V S C S I * Q V Q V
9841 - TATTTAGTGGAGCCTTAGATACTACCAGCTATCGTGAAGCAGCTTGCTGCCACTTAGCA - 9900
- Y F S G A L D T T S Y R E A A C C H L A
- I S V E P * I L P A I V K Q L A A T * Q
- F Q W S L R Y Y Q L S * S S L L P L S K
9901 - AAGGCTCTAAATGACTTTAGCAACTCAGGTGCTGATGTTCTCTACCAACCACCACAGACA - 9960
- K A L N D F S N S G A D V L Y Q P P Q T
- R L * M T L A T Q V L M F S T N H H R H
- G S K * L * Q L R C * C S L P T T T D I
9961 - TCAATCACTTCTGCTGTTCTGCAGAGTGGTTTTAGGAAAATGGCATTCCCGTCAGGCAA - 10020
- S I T S A V L Q S G F R K M A F P S G K
- Q S L L L F C R V V L G K W H S R Q A K
- N H F C C S A E W F * E N G I P V R Q S
10021 - GTTGAAGGTGCATGTTACAGTAACCTGTGGAAGTACAACCTTAAATGGATTGTGGTTG - 10080
- V E G C M V Q V T C G T T T L N G L W L
- L K G A W Y K * P V E L Q L L M D C G W
- * R V H G T S N L W N Y N S * W I V V G

```

图 11 续

```

10081 - GATGACACAGTATACTGTCCAAGACATGTCAATTGCACAGCAGAAGACATGCTTAATCCT - 10140
- D D T V Y C P R H V I C T A E D M L N P
- M T Q Y T V Q D M S F A Q Q K T C L I L
- * H S I L S K T C H L H S R R H A * S *
10141 - AACTATGAAGATCTGCTCATTCCGCAATCCAACCATAGCTTTCTTGTTCAGGCTGGCAAT - 10200
- N Y E D L L I R K S N H S F L V Q A G N
- T M K I C S F A N P T I A F L F R L A M
- L * R S A H S Q I Q P * L S C S G W Q C
10201 - GTTCAACTTCGTGTTATTGGCCATTCTATGCAAAATTGTCTGCTTAGGCTTAAGTTGAT - 10260
- V Q L R V I G H S M Q N C L L R L K V D
- F N F V L L A I L C K I V C L G L K L I
- S T S C Y W P F Y A K L S A * A * S * Y
10261 - ACTTCTAACCCTAAGACACCCAAAGTATAAATTTGTCGTATCCAACCTGGTCAAACATT - 10320
- T S N P K T P K Y K F V R I Q P G Q T F
- L L T L R H P S I N L S V S N L V K H F
- F * P * D T Q V * I C P Y P T W S N I F
10321 - TCAGTTCTAGCATGCTACAATGGTTCACCATCTGGTGTTCATCAGTGTGCCATGAGACCT - 10380
- S V L A C Y N G S P S G V Y Q C A M R P
- Q F * H A T M V H H L V F I S V P * D L
- S S S M L Q W F T I W C L S V C H E T *
10381 - AATCATACCATTAAAGGTTCTTTCCTTAATGGATCATGTGGTAGTGTGGTTTAAACATT - 10440
- N H T I K G S F L N G S C G S V G F N I
- I I P L K V L S L M D H V V V L V L T L
- S Y H * R F F P * W I M W * C W F * H *
10441 - GATTATGATTGCGTGTCTTTCTGCTATATGCATCATATGGAGCTTCCAACAGGAGTACAC - 10500
- D Y D C V S F C Y M H M E L P T G V H
- I M I A C L S A I C I I W S F Q Q E Y T
- L * L R V F L L Y A S Y G A S N R S T R
10501 - GCTGGTACTGACTTAGAAGGTAAATCTATGGTCCATTGTTGACAGACAACTGCACAG - 10560
- A G T D L E G K F Y G P F V D R Q T A Q
- L V L T * K V N S M V H L L T D K L H R
- W Y * L R R * I L W S I C * Q T N C T G
10561 - GCTGCAGTACAGACACAACCATAACATTAATGTTTTGGCATGGCTGTATGCTGCTGTT - 10620
- A A G T D T T I T L N V L A W L Y A A V
- L Q V Q T Q P * H * M F W H G C M L L L
- C R Y R H N H N I K C F G M A V C C C Y
10621 - ATCAATGGTGATAGGTGGTTTCTTAATAGATTACCACACTTTGAAATGACTTTAACCTT - 10680
- I N G D R W F L N R F T T T L N D F N L
- S M V I G G F L I D S P L L * M T L T L
- Q W * * V V S * * I H H Y F E * L * P C
10681 - GTGGCAATGAAGTACAACCTATGAACCTTTGACACAAGATCATGTTGACATATTGGGACCT - 10740
- V A M K Y N Y E P L T Q D H V D I L G P
- W Q * S T T M N L * H K I M L T Y W D L
- G N E V Q L * T F D T R S C * H I G T S
10741 - CTTTCTGCTCAAACAGGAATTGCCGTCTTAGATATGTGTGCTGCTTTGAAAGAGCTGCTG - 10800
- L S A Q T G I A V L D M C A A L K E L L
- F L S K Q E L P S * I C V L L * K S C C
- F C S N R N C R L R Y V C C F E R A A A
10801 - CAGAATGGTATGAATGGTCTACTATCCTTGGTAGCACTATTTAGAAGATGAGTTTACA - 10860
- Q N G M N G R T I L G S T I L E D E F T
- R M V * M V V L S L V A L F * K M S L H
- E W Y E W S Y Y P W * H Y F R R * V Y T
10861 - CCATTTGATGTTGTTAGACAATGCTCTGGTGTACCTTCCAAGGTAAGTTCAAGAAAT - 10920
- P F D V V R Q C S G V T F Q G K F K K I
- H L M L L D N A L V L P S K V S S R K L
- I * C C * T M L W C Y L P R * V Q E N C

```

图 11 续

```

10921 - GTTAAGGGCACTCATCATTGGATGCTTTAACTTTCTTGACATCACTATTGATTCTTGTT - 10980
- V K G T H H W M L L T F L T S L L I L V
- L R A L I I G C F * L S * H H Y * F L F
- * G R S S L D A F N F L D I T I D S C S
10981 - CAAAGTACACAGTGGTCACTGTTTTCTTTGTTTACGAGAATGCTTTCTTGCCATTACT - 11040
- Q S T Q W S L F F F V Y E N A F L P P T
- K V H S G R C F S L F T R M L S C H L L
- K Y T V V T V F L C L R E C F L A I Y S
11041 - CTTGGTATTATGGCAATTGCTGCATGTGCTATGCTGCTTGTAAAGCATAGCACCATTTC - 11100
- L G I M A I A A C A M L L V K H K H A F
- L V L W Q L L H V L C C L L S I S T H S
- W Y Y G N C C M C Y A A C * A * A R I L
11101 - TTGTGCTTGTCTTCTGTTACCTTCTCTGCAACAGTTGCTTACTTTAATAGGTCTACATG - 11160
- L C L F L L P S L A T V A Y F N M V Y M
- C A C F C Y L L L Q Q L L T L I W S T C
- V L V S V T F S C N S C L L * Y G L H A
11161 - CCTGCTAGCTGGGTGATGCGTATCATGACATGGCTTGAATTGGCTGACACTAGCTTGTCT - 11220
- P A S W V M R I M T W L E L A D T S L S
- L L A G * C V S * H G L N W L T L A C L
- C * L G D A Y H D M A * I G * H * L V W
11221 - GGTTATAGGCTTAAGGATTGTGTATGTATGCTTCAGCTTTAGTTTTGCTTATTCTCATG - 11280
- G Y R L K D C V M Y A S A L V L L I L M
- V I G L R I V L C M L Q L * F C L F S *
- L * A * G L C Y V C F S F S F A Y S H D
11281 - ACAGCTCGCACTGTTTATGATGATGCTGCTAGACGTTTGGACACTGATGAATGTCATT - 11340
- T A R T V Y D D A A R R V W T L M N V I
- Q L A L F M M M L L D V F G H * * M S L
- S S H C L * * C C * T C L D T D E C H Y
11341 - ACACTTGTTTACAAAGTCTACTATGGTAAAGCTTTAGATCAAGCTATTTCCATGTGGGCC - 11400
- T L V Y K V Y Y G N A L D Q A I S M W A
- H L F T K S T M V M L * I K L F P C G P
- T C L Q S L L W * C F R S S Y F H V G L
11401 - TTAGTTATTTCTGTAACCTCTAATCTGTTGCTGCTTACGACTATCATGTTTTAGCT - 11460
- L V I S V T S N Y S G V V T T I M F L A
- * L F L * P L T I L V S L R L S C F * L
- S Y F C N L * L F W C R Y D Y H V F S *
11461 - AGAGCTATAGTGTGTTGTTGTTGAGTATTACCCATTGTTATTTATTACTGGCAACACC - 11520
- R A I V F V C V E Y Y P L L F I T G N T
- E L * C L C V L S I T H C Y L L L A T P
- S Y S V C V C * V L P I V I Y Y W O H L
11521 - TTACAGTGTATCATGCTTGTATTGTTTCTTAGGCTATTGTTGCTGCTGCTACTTTGGC - 11580
- L Q C I M L V Y C F L G Y C C C C Y F G
- Y S V S C L F I V S * A I V A A A T L A
- T V Y H A C L L F L R L L L L L L L W P
11581 - CTTTTCTGTTTACTCAACCGTTACTTCAGGCTTACTCTTGGTGTATGACTACTTGGTC - 11640
- L F C L L N R Y F R L T L G V Y D Y L V
- F S V Y S T V T S G L L L V F M T T W S
- F L F T Q P L L Q A Y S W C L * L L G L
11641 - TCTACACAAGAATTTAGGTATATGAATCCAGGGGCTTTTCCTCCTAAGAGTAGTATT - 11700
- S T Q E F R Y M N S Q G L L P P K S S I
- L H K N L G I * T P R G F C L L R V V L
- Y T R I * V Y E L P G A F A S * E * Y *
11701 - GATGCTTCAAGCTTAACATTAAGTTGTTGGGTATGGAGGTAACCATGTATCAGGTT - 11760
- D A F K L N I K L L G I G G K P C I K V
- M L S S L T L S C W V L E V N H V S R L
- C F Q A * H * V V G Y W R * T M Y Q G C

```

图 11 续

```

11761 - GCTACTGTACAGTCTAAAAATGTCTGACGTAAAGTGCACATCTGTGGTACTGCTCTCGGTT - 11820
- A T V Q S K M S D V K C T S V V L L S V
- L L Y S L K C L T * S A H L W Y C S R F
- Y C T V * N V * R K V H I C G T A L G S
11821 - CTTCAACAACTTAGAGTAGAGTCACTCTTCTAAATTTGGGGCACAATGTGTACAACCTCCAC - 11880
- L Q Q L R V E S S S K L W A Q C V Q L H
- F N N L E * S H L L N C G H N V Y N S T
- S T T * S R V I F * I V G T M C T T P Q
11881 - AATGATATTCTTCTTGCAAAAGACACAACCTGAAGCTTCGAGAAGATGGTTTCTCTTTTG - 11940
- N D I L L A K D T T E A F E K M V S L L
- M I F F L Q K T Q L K L S R R W F L F C
- * Y S S C K R H N * S F R E D G F S F V
11941 - TCTGTTTTGCTATCCATGCAGGGTGTGTAGACATTAATAGGTTGTGCGAGGAAATGCTC - 12000
- S V L L S M Q G A V D I N R L C E E M L
- L F C Y P C R V L * T L I G C A R K C S
- C F A I H A G C C R H * * V V R G N A R
12001 - GATAACCGTGCTACTCTCAGGCTATTGCTTCAGAATTTAGTTCTTTACCATCATATGCC - 12060
- D N R A T L Q A I A S E F S S L P S Y A
- I T V L L F R L L L Q N L V L Y H H M P
- * P C Y S S G Y C F R I * F F T I I C R
12061 - GCTTATGCCACTGCCAGGAGGCTATGAGCAGGCTGTAGCTAATGGTATTCTGAAGTC - 12120
- A Y A T A Q E A Y E Q A V A N G D S E V
- L M P L P R R P M S R L * L M V I L K S
- L C H C P G G L * A G C S * W * F * S R
12121 - GTTCTCAAAAAGTTAAAGAARTCTTTGAATGTGGCTAAATCTGAGTTTGACCGTGATGCT - 12180
- V L K K L K K S L N V A K S E F D R D A
- F S K S * R N L * M W L N L S L T V M L
- S Q K V K E I F E C G * I * V * P * C C
12181 - GCCATGCAACGCAAGTTGAAAAGATGGCAGATCAGGCTATGACCCAAATGTACAACAG - 12240
- A M Q R K L E K M A D Q A M T Q M Y K Q
- P C N A S W K R W Q I R L * P K C T N R
- H A T Q V G K D G R S G Y D P N V Q T G
12241 - GCAAGATCTGAGGACAAGAGGGCAAAGTAACTAGTGCATGCAACAATGCTCTTCACT - 12300
- A R S E D K R A K V T S A M Q T M L F T
- Q D L R T R G Q K * L V L C K Q C S L
- K I * G Q E G K S N * C Y A N N A L H Y
12301 - ATGCTTAGGAAGCTTGATAATGATGCACTTAACAACATTATCAACARTGCGCGTGATGGT - 12360
- M L R K L D N D A L N N I I N N A R D G
- C L G S L I M M H L T T L S T M R V M V
- A * E A * * C T * Q H Y Q Q C A * W L
12361 - TGTGTTCCACTCAACATCATACCATTGACTACAGCAGCCAAACTCATGGTTGTTGTCCCT - 12420
- C V P L N I I P L T T A A K L M V V V P
- V F H S T S Y H * L Q Q P N S W L L S L
- C S T Q H H T I D Y S S Q T H G C C P *
12421 - GATTATGGTACCTACAAGAACAACCTTGATGTTACACCTTTACATATGCATCTGCACCTC - 12480
- D Y G T Y K N T C D G N T F T Y A S A L
- I M V P T R T L V M V T P L H M H L H S
- L W Y L Q E H L * W * H L Y I C I C T L
12481 - TGGGAAATCCAGCAAGTTGTTGATGCGGATAGCAAGATTGTTCAACTTAGTGAATTAAC - 12540
- W E I Q Q V V D A D S K I V Q L S E I N
- G K S S K L L M R I A R L F N L V K L T
- G N P A S C * C G * Q D C S T * * N * H
12541 - ATGGACAATTCACCAAAATTTGGCTTGGCCTCTTATGTTACAGCTCTAAGAGCCAACCTCA - 12600
- M D N S P N L A W P L I V T A L R A N S
- W T I H Q I W L G L L L L Q L * E P T Q
- G Q F T K F G L A S Y C Y S S K S Q L S

```

图 11 续

```

12601 - GCTGTAAACTACAGAATAATGAACTGAGTCCAGTAGCACTACGACAGATGTCCTGTGGG - 12660
- A V K L Q N N E L S P V A L R Q M S C A
- L L N Y R I M N * V Q * H Y D R C P V R
- C * T T E * * T E S S S T T T D V L C G
12661 - GCTGGTACCACACAAACAGCTTGTACTGATGACAATGCACTGCCTACTATAACAATTCG - 12720
- A G T T Q T A C T D D N A L A Y Y N N S
- L V P H K Q L V L M T M H L P T I T I R
- W Y H T N S L Y * * Q C T C L L * Q F E
12721 - AAGGGAGGTAGGTTTGTGCTGGCATTACTATCAGACCACCAAGATCTCAAATGGGCTAGA - 12780
- K G G R F V L A L L S D H Q D L K W A R
- R E V G L C W H Y Y Q T T K I S N G L D
- G R * V C A G I T I R P P R S Q M G * I
12781 - TTCCCTAAGAGTGATGGTACAGGTACAATTACACAGAAGTGGACCACCTGTAGGTTT - 12840
- F P K S D G T G T I Y T E L E P P C R F
- S L R V M V Q V Q F T Q N W N H L V G L
- P * E * W Y R Y N L H R T G T T L * V C
12841 - GTTACAGACACACAAAAGGGCCTAAAGTGAATACTTGTACTTCATCAAAGGCTTAAAC - 12900
- V T D T P K G P K V K Y L Y F I K G L N
- L Q T H Q K G L * N T C T S S K A * T
- Y R H T K R A * S E I L V L H O R L K Q
12901 - AACCTAAATAGAGGTATGGTGGTGGGCGTTTAGCTGCTACAGTACGTCTTCAGGCTGGA - 12960
- N L N R G M V L G S L A A T V R L Q A G
- T * I E V W C W A V * L L Q Y V F R L E
- P K * R Y G A G Q F S C Y S T S S G W K
12961 - AATGCTACAGAAGTACCTGCCAATCACTGTGCTTTCCTTCTGTGCTTTTGCAGTAGAC - 13020
- N A T E V P A N S T V L S F C A F A V D
- M L Q K Y L P I Q L C F P S V L L Q * T
- C Y R S T C Q F N C A F L L C F C S R P
13021 - CCTGCTAAAGCATATAAGGATTACCTAGCAAGTGGAGGACAACCAATCACCAACTGTGTG - 13080
- P A K A Y K D Y L A S G G Q P I T N C V
- L L K H I R I T * Q V E D N Q S P T V *
- C * S I * G L P S K W R T T N H Q L C E
13081 - AAGATGTTGTGTACACACTGGTACAGGACAGGCAATTAAGTACACCAGAGCTAAC - 13140
- K M L C T H T G T G Q A I T V T P E A N
- R C C V H T L V Q D R Q L L * H Q K L T
- D V V Y T H W Y R T G N Y C N T R S * H
13141 - ATGGACCAAGAGTCCTTTGGTGGTGTCTCATGTTGTCTGTATTGTAGATGCCACATTGAC - 13200
- M D Q E S F G G A S C C L Y C R C H I D
- W T K S P L V V L H V V C I V D A T L T
- G P R V L W W C F M L S V L * M P H * P
13201 - CATCCAATCCTAAAGGATTCTGTGACTTGAAGGTAAGTACGTCCAATACCTACCCT - 13260
- H P N P K G F C D L K G K Y V Q I P T T
- I Q I L K D S V T * K V S T S K Y L P L
- S K S * R I L * L E R * V R P N T Y H L
13261 - TGTGCTAATGACCCAGTGGGTTTTACTTGTAGAACACAGTCTGTACCGTCTGCGGATG - 13320
- C A N D P V G F T L R N T V C T V C G M
- V L M T Q W V L H L E T Q S V P S A E C
- C * * P S G F Y T * K H S L Y R L R N V
13321 - TGGAAAGGTTATGGCTGTAGTTGTGACCAACTCCGGAACCTTGTGCACTCTGCGGAT - 13380
- W K G Y G C S C D Q L R E P L M Q S A D
- G K V M A V V V T N S A N P * C S L R M
- E R L W L * L * P T P R T L D A V C G C
13381 - GCATCAAAGTTTTAAACGGGTTTGGCGTGAAGTGCAGCCCGTCTTACACCGTGGGGCA - 13440
- A S T F L N G F A V * V Q P V L H R A A
- H Q R F * T G L R C K C S P S Y T V R H
- I N V F K R V C G V S A A R L T P C G T

```

图 11 续

```

13441 - CAGGCACTAGTACTGATGTCGCTACAGGGCTTTTGATATTACAACGAAAAAGTGCTG - 13500
- Q A L V L M S S T G L L I F T T K K V L
- R H * Y * C R L Q G F * Y L Q R K K C W
- G T S T D V V Y R A F D I Y N E K S A G
13501 - GTTTGCAAGTTCCTAAAACTAATTGCTGTCGCTCCAGGAGAAGGATGAGGAAGGCA - 13560
- V L Q S S * K L I A V A S R R R M R K A
- F C K V P K N * L L S L P G E G * G R Q
- F A K F L K T N C C R F Q E K D E E G N
13561 - ATTTATTAGACTCTTACTTTGTAGTTAAGAGGCATACTATGTCTAACTACCAACATGAAG - 13620
- I Y * T L T L * L R G I L C L T T N M K
- F I R L L L C S * E A Y Y V * L P T * R
- L L D S Y F V V K R H T M S N Y Q H E E
13621 - AGACTATTTATAACTTGGTTAAGATTGTCCAGCGTTGCTGTCATGACTTTTTCAAGT - 13680
- R L F I T W L K I V Q R L L S M T F S S
- D Y L * L G * R L S S G C C P * L F Q V
- T I Y N L V K D C P A V A V H D F F K F
13681 - TTAGAGTAGATGGTGACATGGTACCACATATATCACGTCAGCGTCTAACTAAATACACAA - 13740
- L E * M V T W Y H I Y H V S V * L N T Q
- * S R W * H G T T Y I T S A S N * I H N
- R V D G D M V P H I S R Q R L T K Y T M
13741 - TGGCTGATTTAGTCTATGCTCTACGTCATTTTGATGAGGGTAATTGTGATACATTAAG - 13800
- W L I * S M L Y V I L M R V I V I H * K
- G * F S L C S T S F * * G * L * Y I K R
- A D L V Y A L R H F D E G N C D T L K E
13801 - AAATACTCGTCACATACAATTGCTGTGATGATGATTATTTCAATAAGAAGGATTGGTATG - 13860
- K Y S S H T I A V M M I I S I R R I G M
- N T R H I Q L L * * * L F Q * E G L V *
- I L V T Y N C C D D D Y F N K K D W Y D
13861 - ACTTCGTAGAGAATCCTGACATCTTACGGTATATGCTAACTTAGGTGAGCGTGTACGCC - 13920
- T S * R I L T S Y A Y M L T * V S V Y A
- L R R E S * H L T R I C * L R * A C T P
- F V E N P D I L R V Y A N L G E R V R Q
13921 - AATCATTATTAAGACTGTACAATCTGCGATGCTATGCGTGATGCGAGGCATTGTAGGCG - 13980
- N H Y * R L Y N S A M L C V M Q A L * A
- I I I K D C T I L R C Y A * C R H C R R
- S L L K T V Q F C D A M R D A G I V G V
13981 - TACTGACATTAGATAATCAGGATCTTAATGGGAAGTGGTACGATTTCGGTGATTTCGTAC - 14040
- Y * H * I I R I L M G T G T I S V I S Y
- T D I R * S G S * W E L V R F R * F R T
- L T L D N Q D L N G N W Y D F G D F V Q
14041 - AAGTAGCACCAGGCTGCGGAGTTCCTATTGTGGATTCAATTACTCATTGCTGATGCCCA - 14100
- K * H Q A A E F L L W I H I T H C * C P
- S S T R L R S S Y C G F I L L I A D A H
- V A P G C G V P I V D S Y Y S L L M P I
14101 - TCCTCACTTTGACTAGGGCATTGGCTGCTGAGTCCATATGGATGCTGATCTCGCAAAC - 14160
- S S L * L G H W L L S P I W M L I S Q N
- P H F D * G I G C * V P Y G C * S R K T
- L T L T R A L A E S H M D A D L A K P
14161 - CACTTATTAAGTGGGATTTGCTGAAATATGATTTTACGGAAGAGAGACTTTGCTCTCTCG - 14220
- H L L S G I C * N M I L R K R D F V S S
- T Y * V G F A E I * F Y G R E T L S L R
- L I K W D L L K Y D F T E E R L C L F D
14221 - ACCGTTATTTTAAATATTGGGACCAGACATACCATCCCAATTGTATTAAGTGGTGGATG - 14280
- T V I L N I G T R H T I P I V L T V W M
- P L F * I L G P D I P S Q L Y * L F G *
- R Y F K Y W D Q T Y H P N C I N C L D D

```

图 11 续



```

14281 - ATAGGTGTATCCTTCATTGTGCAAACTTTAATGTGTTATTTCTACTGTGTTTCCACCTA - 14340
- I G V S F I V Q T L M C Y F L L C F H L
- * V Y P S L C K L * C V I F Y C V S T Y
- R C I L H C A N F N V L F S T V F P P T
14341 - CAAGTTTTGGACCACTAGTAAGAAAATATTTGTAGATGGTGTTCCTTTTGTGTTTCAA - 14400
- Q V L D H * * E K Y L * M V F L L L F Q
- K F W T T S K K N I C R W C S F C C F N
- S F G P L V R K I F V D G V P P V V S T
14401 - CTGGATACCATTTTCGTGAGTTAGGAGTCGTACATAATCAGGATGAAACTTACATAGCT - 14460
- L D T I F V S * E S Y I I R M * T Y I A
- W I P F S * V R S R T * S G C K L T * L
- G Y H F R E L G V V H N Q D V N L H S S
14461 - CGCGTCTCAGTTTCAAGGAACITTTAGTGTATGCTGCTGATCCAGCTATGCATGCAGCTT - 14520
- R V S V S R N F * C M L L I Q L C M Q L
- A S Q F Q G T F S V C C * S S Y A C S F
- R L S F K E L L V Y A A D P A M H A A S
14521 - CTGGCAATTTTATGCTAGATAAACGCACTACATGCTTTTCAGTAGCTGCCTAACAAACA - 14580
- L A I Y C * I N A L H A F Q * L H * Q T
- W Q F I A R * T H Y M L F S S C T N K Q
- G N L L L D K R T T C F S V A A L T N N
14581 - ATGTTGCTTTTCAAACGTCAARCCCGGTAATTTAATAAAGACTTTTATGACTTTGCTG - 14640
- M L L F K L S N P V I L I K T F M T L L
- C C F S N C Q T R * F * * R L L * L C C
- V A F Q T V K P G N F N K D F Y D F A V
14641 - TGTCTAAAGGTTTCTTTAAGGAAGGAAGTTCGTGTAAGTAAACACTTCTTCTTTGCTC - 14700
- C L K V S L R K E V L L N * N T S S L L
- V * R F L * G R K F C * T K T L L L C S
- S K G F F K E G S S V E L K H F F F A Q
14701 - AGGATGGCAACGCTGCTATCAGTGATTATGACTATTATCGTTATAATCTGCCAACAAATGT - 14760
- R M A T L L S V I M T I I V I I C Q Q C
- G W Q R C Y Q * L * L L S L * S A N N V
- D G N A A I S D Y D Y Y R Y N L P T M C
14761 - GTGATATCAGACAACCTCCTATTCGTAGTTGAAGTTGTTGATAAATACTTTGATTGTTACG - 14820
- V I S D N S Y S * L K L L I N T L I V T
- * Y Q T T P I R S * S C * * I L * L L R
- D I R Q L L F V V E V V D K Y F D C Y D
14821 - ATGGTGGCTGTATTAATGCCAACCAAGTAATCGTTAACAACTGGATAAATCAGCTGGTT - 14880
- M V A V L M P T K * S L T I W I N Q L V
- W W L Y * C Q P S N R * Q S G * I S W F
- G G C I N A N Q V I V N N L D K S A G F
14881 - TCCCATTTAATAAATGGGTAAGGCTAGACTTTATTATGACTCAATGAGTTATGAGGATC - 14940
- S H L I N G V R L D F I M T Q * V M R I
- P I * * M G * G * T L L * L N E L * G S
- P F N K W G K A R L Y Y D S M S Y E D Q
14941 - AAGATGCACITTTTCGCGTATACTAAGCGTAATGTCATCCCTACTATAACTCAAATGAATC - 15000
- K M H F S R I L S V M S S L L * L K * I
- R C T F R V Y * A * C H P Y Y N S N E S
- D A L F A Y T K R N V I P T I T Q M N L
15001 - TTAAGTATGCCATTAGTGCAAGAATAGAGCTCGCACCGTAGCTGGTGTCTCTATCTGTA - 15060
- L S M P L V Q R I E L A P * L V S L S V
- * V C H * C K E * S S H R S W C L Y L *
- K Y A I S A K N R A R T V A G V S I C S
15061 - GTACTATGACAAATAGACAGTTTCATCAGAAATATTGAAGTCAATAGCCGCCACTAGAG - 15120
- V L * Q I D S F I R N Y * S Q * P P L E
- Y Y D K * T V S S E I I E V N S R H * R
- T M T N R Q F H Q K L L K S I A A T R G

```

图 11 续

```

15121 - GAGCTACTGTGGTAATTGGAACAAGCAAGTTTACGGTGGCTGGCATAATATGTTAAAAA - 15180
- E L L W * L E Q A S F T V A G I I C * K
- S Y C G N W N K Q V L R W L A * Y V K N
- A T V V I G T S K F Y G G W H N M L K T
15181 - CTGTTTACAGTGATGTAGAACTCCACACCTTATGGGTTGGGATTATCCAAAATGTGACA - 15240
- L F T V M * K L H T L W V G I I Q N V T
- C L Q * C R N S T P Y G L G L S K M * Q
- V Y S D V E T P H L M G W D Y P K C D R
15241 - GAGCCATGCCTAACATGCTTAGGATARTGGCCTCTCTTGTCTTGGCTCGCAAACATAACA - 15300
- E P C L T C L G * W P L L F L L A N I T
- S H A * H A * D N G L S C S C S Q T * H
- A M P N M L R I M A S L V L A R K H N T
15301 - CTTGCTGTAACCTATCACACCGTTTCTACAGGTTAGCTAACGAGTGTGGCAAGTATTAA - 15360
- L A V T Y H T V S T G * L T S V R K Y *
- L L * L I T P F L Q V S * R V C A S I K
- C C N L S H R F Y R L A N E C A Q V L S
15361 - GTGAGATGGTCAATGTGTGGCGGCTCACTATATGTTAAACCAGGTGGAACATCATCCGGTG - 15420
- V R W S C V A A H Y M L N Q V E H H P V
- * D G H V W R L T I C * T R W N I I R *
- E M V M C G G S L Y V K P G G T S S G D
15421 - ATGCTACAACCTGCTTATGCTAATAGTGTCTTAAACATTTGTCAAGCTGTTACAGCCCAATG - 15480
- M L Q L L M L I V S L T F V K L L Q P M
- C Y N C L C * * C L * H L S S C Y S Q C
- A T T A Y A N S V F N I C Q A V T A N V
15481 - TAAATGCACTTCTTTCAACTGATGGTAATAAGATAGCTGACAAGTATGTCCGCAATCTAC - 15540
- * M H F F Q L M V I R * L T S M S A I Y
- K C T S F N * W * * D S * Q V C P Q S T
- N A L L S T D G N K I A D K Y V R N L Q
15541 - AACACAGGCTCTATGAGTGTCTCTATAGAAATAGGGATGTTGATCATGAATTCGTGGATG - 15600
- N T G S M S V S I E I G M L I M N S W M
- T Q A L * V S L * K * G C * S * I R G *
- H R L Y E C L Y R N R D V D H E F V D E
15601 - AGTTTTACGCTTACCTGCGTAAACATTTCTCCATGATGATTCCTTCTGATGATGCCGTTG - 15660
- S F T L T C V N I S P * * F F L M M P L
- V L R L P A * T F L H D D S F * * C R C
- F Y A Y L R K H F S M M I L S D D A V V
15661 - TGTGCTATAACAGTAACTATGCGGCTCAAGGTTTAGTAGCTAGCATTAGAAGCTTTAAGG - 15720
- C A I T V T M R L K V * * L A L R T L R
- V L * Q * L C G S R F S S * H * E L * G
- C Y N S N Y A A Q G L V A S I K N F K A
15721 - CAGTTCCTTATTATCAAATAATGTGTTCACTGTCTGAGGCAAAATGTTGGACTGAGACTG - 15780
- Q F F I I K I M C S C L R Q N V G L R L
- S S L L S K * C V H V * G K M L D * D *
- V L Y Y Q N N V F M S E A K C W T E T D
15781 - ACCTTACTAAAGGACCTCAGGATTTTGCTCACAGCATAAATGCTAGTTAAACAAGGAG - 15840
- T L L K D L T N F A H S I Q C * L N K E
- P Y * R T S R I L L T A Y N A S * T R R
- L T K G P H E F C S Q H T M L V K Q G D
15841 - ATGATTACGTGTACCTGCCTTACCCAGATCCATCAAGAAATATTAGGCGCAGGCTGTTTTG - 15900
- M I T C T C L T Q I H Q E Y * A Q A V L
- * L R V P A L P R S I K N I R R R L F C
- D Y V Y L P Y P D P S R I L G A G C F V
15901 - TCGATGATATTGTCAAACAGATGGTACACTTATGATTGAAGGTTGCTGCTCACTGGCTA - 15960
- S M I L S K Q M V H L * L K G S C H W L
- R * Y C Q N R W Y T Y D * K V R V T G Y
- D D I V K T D G T L M I E R F V S L A I

```

图 11 续

```

15961 - TTGATGCTTACCCACTTACAAAACATCCTAATCAGGAGTATGCTGATGCTTTCCTTCTG - 16020
- L M L T H L Q N I L I R S M L M S F T C
- * C L P T Y K T S * S G V C * C L S L V
- D A Y P L T K H P N Q E Y A D V P H L Y
16021 - ATTTACAATACATTAGAAAGTTACATGATGAGCTTACTGGCCACATGTTGGACATGTATT - 16080
- I Y N T L E S Y M M S L L A T C W T C I
- F T I H * K V T * * A Y W P H V G H V F
- L Q Y I R K L H D E L T G H M L D M Y S
16081 - CCGTAATGCTAACTAATGATAACACCTCAGGACTGGGAACCTGAGTTTTATGAGGCTA - 16140
- P * C * L M I T P H G T G N L S F M R L
- R N A N * * H L T V L G T * V L * G Y
- V M L T N D N T S R Y W E P E F Y E A M
16141 - TGTACACACCACATACAGTCTTGCAGGCTGAGGCTGTTGTATTGTGCAATTACAGA - 16200
- C T H H I Q S C R L * V L V Y C A I H R
- V H T T Y S L A G C R C L C I V Q F T D
- Y T P H T V L Q A V G A C V L C N S Q T
16201 - CTTCACTTCGTTGCGGTGCCGTGATTAGGAGACCATTCCTATGTTGCAAGTCTGCTATG - 16260
- L H F V A V P V L G D H S Y V A S A A M
- F T S L R C L Y * E T I P M L Q V L L *
- S L R C G A C I R R P F L C C K C C Y D
16261 - ACCATGTCATTTCAACATCACACAATTAGTGTGTCTGTTAATCCCTATGTTGCAATG - 16320
- T M S F Q H H T N * C C L L I P M F A M
- P C H F N I T Q I S V V C * S L C L Q C
- H V I S T S H K L V L S V N P Y V C N A
16321 - CCCCAGGTTGTGATGTCAGTGTGACACAACCTGATCTAGGAGGTATGAGCTATTATT - 16380
- P Q V V M S L M * H N C I * E V * A I I
- P R L * C H * C D T T V S R R Y E L L Y
- P G C D V T D V T Q L Y L G G M S Y C
16381 - GCAAGTCACATAAGCCTCCCATAGTTTTCCATTATGTGCTAATGGTCAGGTTTTGGTT - 16440
- A S H I S L P L V F H Y V L M V R F L V
- Q V T * A S H * F S I M C * W S G F W F
- K S H K P P I S F P L C A N G Q V F G L
16441 - TATACAAAACACATGTGTAGGCACTGACCAATGTCACTGACTTCAATGCGATAGCAACAT - 16500
- Y T K T H V * A V T M S L T S M R * Q H
- I Q K H M C R Q * Q C H * L Q C D S N M
- Y K N T C V G S D N V T D F N A I A T C
16501 - GTGATTGGACTAATGCTGGCGATTACATACTTGCCAACACTTGTACTGAGAGACTCAAGC - 16560
- V I G L M L A I T Y L P T L V L R D S S
- * L D * C W R L H T C Q H L Y * E T Q A
- D W T N A G D Y I L A N T C T E R L K L
16561 - TTTTCGAGCAGAAACGCTCAAGCCACTGAGGAACATTAAAGCTGTCATATGGTATG - 16620
- F S Q Q K R S K P L R K H L S C H M V L
- F R S R N A Q S H * G N I * A V I W Y C
- F A A E T L K A T E E T F K L S Y G I A
16621 - CCACTGTACGCGAAGTACTCTCTGACAGAGAATTGCATCTTTCATGGGAGGTTGGAAAC - 16680
- P L Y A K Y S L T E N C I F H G R L E N
- H C T R S T L * Q R I A S F M G G W K T
- T V R E V L S D R E L H L S W E V G K P
16681 - CTAGACCACCATTGAACAGAACTATGTCTTACTGGTTACCGTGAACATAAAATAGTA - 16740
- L D H H * T E T M S L L V T V * L K I V
- * T T I E Q K L C L Y W L P C N * K * *
- R P P L N R N Y V F T G Y R V T K N S K
16741 - AAGTACAGATTGGAGGTACACCTTTGAAAAGGTGACTATGGTGTGCTGTGTGTACA - 16800
- K Y R L E S T P L K K V T M V M L L C T
- S T D W R V H L * K R * L W * C C C V Q
- V Q I G E Y T F E K G D Y G D A V V Y R

```

图 11 续

```

16801 - GAGGTACTIONACACATAACAAGTTGAATGTTGGTGATTACTTTGTGTTGACATCTCACACTG - 16860
- E V L R H T S * M L V I T L C * H L T L
- R Y Y D I Q V E C W * L L C V D I S H C
- G T T T Y K L N V G D Y F V L T S H T V
16861 - TAATGCCACTTAGTCACCTACTCTAGTGCCACAAGAGCACTATGTGAGAATTACTGGCT - 16920
- * C H L V H L L * C H K S T M * E L L A
- N A T * C T Y S S A T R A L C E N Y W L
- M P L S A P T L V P Q E H Y V R I T G L
16921 - TGTACCCAACTCAACATCTCAGATGAGTTTCTAGCAATGTTGCAAATTATCAAAGG - 16980
- C T Q H S T S Q M S F L A M L Q I I K R
- V P N T Q H L R * V F * Q C C K L S K G
- Y P T L N I S D E F S S N V A N Y Q K V
16981 - TCGGCATGCAAAAGTACTCTACACTCCAAGGACCACCTGGTACTGGTAAGAGTCATTTG - 17040
- S A C K S T L H S K D H L V L V R V I L
- R H A K V L Y T P R T T W Y W * E S F C
- G M Q K Y S T L Q G P P G T G K S H F A
17041 - CCATCGGACTTGCTCTCTATTACCCATCTGCTCGCATAGTGATACGGCATGCTCTCATG - 17100
- P S D L L S I T H L L A * C I R H A L M
- H R T C S L L P I C S H S V Y G M L S C
- I G L A L Y Y P S A R I V Y T A C S H A
17101 - CAGCTGTTGATGCCCTATGTGAAAAGGCATTAAAATATTTGCCATAGATAAATGTAGTA - 17160
- Q L L M P Y V K R H * N I C P * I N V V
- S C * C P M * K G I K I F A H R * M * *
- A V D A L C E K A L K Y L P I D K C S R
17161 - GAATCATACCTGCGCGTGCGCGGTAGAGTGTTTTGATAAATCAAAGTGAATTCACAC - 17220
- E S Y L R V R A * S V L I N S K * I Q H
- N H T C A C A R R V F * * I Q S E F N T
- I I P A R A R V E C F D K F K V N S T L
17221 - TAGAACAGTATGTTTTCTGCACTGTAATGCATTGCCAGAAACAACCTGCTGACATTGTAG - 17280
- * N S M F S A L * M H C Q K Q L L T L *
- R T V C F L H C K C I A R N N C * H C S
- E Q Y V F C T V N A L P E T T A D I V V
17281 - TCTTTGATGAATCTCTATGGCTACTAATATGACTTGAGTGTGTCAATGCTAGACTTC - 17340
- S L M K S L W L L I M T * V L S M L D F
- L * N L Y G Y * L * L E C C Q C * T S
- F D E I S M A T N Y D L S V V N A R L R
17341 - GTGCAAAACACTACGCTCTATATTGGCGATCCTGCTCAATTACCAGCCCCCGCACATTGC - 17400
- V Q N T T S I L A I L L N Y Q P P A H C
- C K T L R L Y W R S C S I T S P P H I A
- A K H Y V Y I G D P A Q L P A P R T L L
17401 - TGACTAAAGGCACACTAGAACCAGAAATATTTAATTCAGTGTGCAGACTTATGAAAACAA - 17460
- * L K A H * N Q N I L I Q C A D L * K Q
- D * R H T R T R I F * F S V Q T Y E N N
- T K G T L E P E Y F N S V C R L M K T I
17461 - TAGGTCAGACATGTTCCCTTGGAACTTGTGCGCGTTGCTGCTGAAATGTTGACACTG - 17520
- * V Q T C S L E L V A V V L L K L L T L
- R S R H V P W N L S P L S C * N C * H C
- G P D M F L G T C R R C P A E I V D T V
17521 - TGAGTGCCTTAGTTTATGACAATAAGCTAAAAGCACACAAGGATAAGTCAGCTCAATGCT - 17580
- * V L * F M T I S * K H T R I S Q L N A
- E C F S L * Q * A K S T Q G * V S S M L
- S A L V Y D N K L K A H K D K S A Q C F
17581 - TCAAAATGTTCTACAAAGGTGTATTACACATGATGTTTCATCTGCAATCAACAGACCTC - 17640
- S K C S T K V L L H M M F H L Q S T D L
- Q N V L Q R C Y Y T * C F I C N Q Q T S
- K M F Y K G V I T H D V S S A I N R P Q

```

图 11 续

```

17641 - AAATAGGCGTTGTAAGAGAATTTCTTACACGCAATCCTGCTGGAGAAAAGCTGTTTTTA - 17700
- K * A L * E N F L H A I L L G E K L F L
- N R R C K R I S Y T Q S C L E K S C F Y
- I G V V R E F L T R N P A W R K A V F I
17701 - TCTCACCTTATAATTCACAGAACGCTGTAGCTTCAAAAATCTTAGGATTGCCTACGCAGA - 17760
- S H L I I H R T L * L Q K S * D C L R R
- L T L * F T E R C S F K N L R I A Y A D
- S P Y N S Q N A V A S K I L G L P T Q T
17761 - CTGTTGATTATCAGAGGTTCTGAATATGACTATGTCATATTCACACAACTACTGAAA - 17820
- L L I H H R V L N M T M S Y S H K L L K
- C * F I T G F * I * L C H I H T N Y * N
- V D S S Q G S E Y D Y V I F T Q T T E T
17821 - CAGCACACTCTTGAATGTCAACCGCTTCAATGTGGCTATCACAAGGGCAAAAATGGCA - 17880
- Q H T L V M S T A S M W L S Q G Q K L A
- S T L L * C Q P L Q C G Y H K G K N W H
- A H S C N V N R F N V A I T R A K I G I
17881 - TTTTGTGCAATAATGTCTGATAGAGATCTTTATGACAACTGCAATTTACAAGTCTAGAAA - 17940
- F C A * C L I E I F M T N C N L Q V * K
- F V H N V * * R S L * Q T A I Y K S R N
- L C I M S D R D L Y D K L Q F T S L E I
17941 - TACCAGCTCGCAATGTGGCTACATTACAAGCAGAAAATGTAAGTGGACTTTTTAAGGACT - 18000
- Y H V A M W L H Y K Q K M * L D F L R T
- T T S Q C G Y I T S R K C N W T F * G L
- P R R N V A T L Q A E N V T G L F K D C
18001 - GTAGTAAGATCATTACTGGTCTTCCTACACAGGCACCTACACACCTCAGCGTTGATA - 18060
- V V R S L L V F I L H R H L H T S A L I
- * * D H Y W S S S Y T G T Y T P Q R * Y
- S K I I T G L H P T Q A P T H L S V D I
18061 - TAAAAATCAAGACTGAAGGATTATGTGTTGACATACCAGGCATACCAAGGACATGACCT - 18120
- * N S R L K D Y V L T Y Q A Y Q R T * P
- K I Q D * R I M C * H T R H T K G H D L
- K F K T E G L C V D I P G I P K D M T Y
18121 - ACCGTAGACTCATCTCTATGATGGGTTTCAAATGAATTACCAAGTCAATGGTTACCCTA - 18180
- T V D S S L * W V S K * I T K S M V T L
- P * T H L Y D G F Q N E L P S Q W L P *
- R R L I S M M G F K M N Y Q V N G Y P N
18181 - ATATGTTTATCACCCGGAAGGCTATTTCGTCACGTTTCGTCGTTGGATTGGCTTTGATG - 18240
- I C L S P A K K L F V T F V R G L A L M
- Y V Y H P R R S Y S S R S C V D W L * C
- M F I T R E E A I R H V R A W I G F D V
18241 - TAGAGGGCTGTATGCAACTAGAGATGCTGTGGTACTAACCTACCTCTCCAGCTAGGAT - 18300
- * R A V M Q L E M L W V L T Y L S S * D
- R G L S C N * R C C G Y * P T S P A R I
- E G C H A T R D A V G T N L P L Q L G F
18301 - TTTCTACAGGTGTTAACTTAGTAGCTTACCAGCTGGTTATGTTGACACTGAAAATAACA - 18360
- F L Q V L T * * L Y R L V M L T L K I T
- F Y R C * L S S C T D W L C * H * K * H
- S T G V N L V A V P T G Y V D T E N N T
18361 - CAGAATCACCAGAGTTAATGCAAAACCTCCACCAGGTGACCAGTTTAAACATCTTATAC - 18420
- Q N S P E L M Q N L H Q V T S L N I L Y
- R I H Q S * C K T S T R * P V * T S Y T
- E F T R V N A K P P P G D Q F K H L I P
18421 - CACTCATGTATAAGGCTTCCCTGGAATGTAGTGCCTATTAGATAGTACAAATGCTCA - 18480
- H S C I K A C P G M * C V L R * Y K C S
- T H V * R L A L E C S A Y * D S T N A Q
- L M Y K G L P W N V V R I K I V Q M L S

```

图 11 续

18481 - GTGATCACTGAAAGGATTGTTCAGACAGAGTCGTGTTCGTCCTTTGGGCGCATGGCCTTG - 18540  
 - V I H \* K D C Q T E S C S S F G R M A L  
 - \* Y T E R I V R Q S R V R P L G A W L \*  
 - D T L K G L S D R V V F V L W A H G F E  
 18541 - AGCTTACATCAATGAAGTACTTTGTCAAGATTGGACCTGAAAGAACGTGTTGTCTGTGTG - 18600  
 - S L H Q \* S T L S R L D L K E R V V C V  
 - A Y I N E V L C Q D W T \* K N V L S V \*  
 - L T S M K Y F V K I G P E R T C C L C D  
 18601 - ACAAACGTGCAACTTGCTTTTCTACTTCATCAGATACTTATGCCTGCTGGAATCATTCTG - 18660  
 - T N V Q L A F L L H Q I L M P A G I I L  
 - Q T C N L L F Y F I R Y L C L L E S F C  
 - K R A T C F S T S S D T Y A C W N H S V  
 18661 - TGGGTTTGTACTATGTCTATAACCCATTTATGATTGATGTTTCAGCAGTGGGGCTTACGG - 18720  
 - W V L T M S I T H L \* L M F S S G A L R  
 - G F \* L C L \* P I Y D \* C S A V G L Y G  
 - G F D Y V Y N P F M I D V Q Q W G F T G  
 18721 - GTAACCTTCAGAGTAACCATGACCAACATTGCCAGGTACATGGAATGCACATGTGGCTA - 18780  
 - V T F R V T M T N I A R Y M E M H M W L  
 - \* P S E \* P \* P T L P G T W K C T C G \*  
 - N L Q S N H D Q H C Q V H G N A H V A S  
 18781 - GTTGTGATGCTATCATGACTAGATGTTTAGCAGTCCATGAGTGCTTTGTTAAGCGCGTTG - 18840  
 - V V M L S \* L D V \* Q S M S A L L S A L  
 - L \* C Y H D \* M F S S P \* V L C \* A R \*  
 - C D A I M T R C L A V H E C F V K R V D  
 18841 - ATTGGTCTGTTGAATACCTATTATAGGAGATGAAGTGAAGGTTAATTCTGCTTGCAGAA - 18900  
 - I G L N T L L \* E M N \* G L I L L A E  
 - L V C \* I P Y Y R R \* T E G \* F C L Q K  
 - W S V E Y P I I G D E L R V N S A C R K  
 18901 - AAGTACAACACATGGTTGTGAAGTCTGCATTGCTTGCTGATAAGTTTCCAGTTCTTCATG - 18960  
 - K Y N T W L \* S L H C L L I S F Q F F M  
 - S T T H G C E V C I A C \* \* V S S S S \*  
 - V Q H M V V K S A L L A D K F P V L H D  
 18961 - ACATTGGAATCCAAGGCTATCAAGTGTGTGCCCTCAGGCTGAAGTAGAATGGAAGTTCT - 19020  
 - T L E I Q R L S S V C L R L K \* N G S S  
 - H W K S K G Y Q V C A S G \* S R M E V L  
 - I G N P K A I K C V P Q A E V E W K F Y  
 19021 - ACGATGCTCAGCCATGTAGTGACAAAGCITACAAAATAGAGGAACCTCTTCTATTCTTATG - 19080  
 - T M L S H V V T K L T K \* R N S S I L M  
 - R C S A M \* \* Q S L Q N R G T L L F L C  
 - D A Q P C S D K A Y K I E E L F Y S Y A  
 19081 - CTACACATCAGATAAATTCATGATGGTGTGTTGTTGTTTGGGAATTGTACGTTGATC - 19140  
 - L H I T I N S L M V F V C F G I V T L I  
 - Y T S R \* I H \* W C L F V L E L \* R \* S  
 - T H H D K F T D G V C L F W N C N V D R  
 19141 - GTTACCCAGCCAATGCAATTGTGTGTAGGTTTGACACAAGAGTCTTGTCAAACCTTGAAC - 19200  
 - V T Q P M Q L C V G L T Q E S C Q T \* T  
 - L P S Q C N C V \* V \* H K S L V K L E L  
 - Y P A N A I V C R F D T R V L S N L N L  
 19201 - TACCAGGCTGTGATGGTGGTAGTTGTATGTGAATAAGCATGCRTTCCACACTCCAGCTT - 19260  
 - Y Q A V M V V V C M \* I S M H S T L Q L  
 - T R L \* W W \* F V C E \* A C I P H S S F  
 - P G C D G G S L Y V N K H A F H T P A F  
 19261 - TCGATAAAGTGCATTACTAATTTAAAGCAATGCCTTTCTTTTACTATTCTGATAGTC - 19320  
 - S I K V H L L I \* S N C L S F T I L I V  
 - R \* K C I Y \* F K A I A F L L L F \* \* S  
 - D K S A F T N L K Q L P F F Y Y S D S P

图 11 续

```

19321 - CTTGTGAGTCTCATGGCAAACAAGTAGTGTCCGATATTGATTATGTTCCACTCAAATCTG - 19380
- L V S L M A N K * C R I L I M F H S N L
- L * V S W Q T S S V G Y * L C S T Q I C
- C E S H G K Q V V S D I D Y V P L K S A
19381 - CTACGTGTATTACAGATGCAATTTAGGTGGTCTGTTTGCAGACCCATGCAATGAGT - 19440
- L R V L H D A I * V V L F A D T M Q M S
- Y V Y Y T M Q F R W C C L Q T P C K * V
- T C I T R C N L G G A V C R H H A N E Y
19441 - ACCGACAGTACTGGATGCATATAATATGATGATTTCTGCTGCTTTAGCCTATGGATT - 19500
- T D S T W M H I I * * F L L D L A Y G F
- P T V L G C I * Y D D F C W I * P M D L
- R Q Y L D A Y N M M I S A G F S L W I Y
19501 - ACAACAATTTGATACTTATAACCTGTGGAATACATTTACCAGGTTACAGAGTTTAGAAA - 19560
- T N N L I L I T C G I H L P G Y R V * K
- Q T I * Y L * P V E Y I Y Q V T E F R K
- K Q F D T Y N L W N T F T R L Q S L E N
19561 - ATGTGGCTTATAATGTTGTTAATAAAGGACACTTTGATGGACACGCCGGGAAGCACCTG - 19620
- M W L I M L L I K D T L M D T P A K H L
- C G L * C C * * R T L * W T R R R S T C
- V A Y N V V N K G H F D G H A G E A P V
19621 - TTTCCATCATAATAATGCTGTTTACACAAGGTAGATGGTATTGATGTGGAGATCTTTG - 19680
- F P S L I M L F T Q R * M V L M W R S L
- F H H * * C C L H K G R W Y * C G D L *
- S I I N N A V Y T K V D G I D V E I F E
19681 - AAAATAAGACAACACTTCCTGTTAATGTTGCATTTGAGCTTTGGGCTAAGCGTAACATTA - 19740
- K I R Q H F L L M L H L S F G L S V T L
- K * D N T S C * C C I * A L G * A * H *
- N K T T L P V N V A F E L W A K R N I K
19741 - AACCAGTGCCAGAGATTAAGATACTCAATAATTTGGGTGTTGATATCGCTGCTAATACTG - 19800
- N Q C Q R L R Y S I I W V L I S L L I L
- T S A R D * D T Q * F G C * Y R C * Y C
- P V P E I K I L N N L G V D I A A N T V
19801 - TAATCTGGGACTACAAAAGAGAAGCCCCAGCACATGTATCTACAATAGGTGTCTGCACAA - 19860
- * S G T T K E K P Q H M Y L Q * V S A Q
- N L G L Q K R S P S T C I Y N R C L H N
- I W D Y K R E A P A H V S T I G V C T M
19861 - TGACTGACATTGCCAAGAAACCTACTGAGAGTGCTTGTCTTCACTACTGTCTTGTGTTG - 19920
- * L T L P R N L L R V L V L H L L S C L
- D * H C Q E T Y * E C L F F T Y C L V *
- T D I A K K P T E S A C S S L T V L F D
19921 - ATGGTAGAGTGGAGGACAGGTAGACCTTTTTAGAAACGCCGTAATGGTGTTTAATAA - 19980
- M V E W K D R * T F L E T P V M V F * *
- W * S G R T G R P F * K R P * W C F N N
- G R V E G Q V D L F R N A R N G V L I T
19981 - CAGAAGGTTCAAGGTTCAACACCTTCAAGGGACCAGCACAAGCTAGCGTCAATG - 20040
- Q K V Q S K V * H L Q R D Q H K L A S M
- R R F S Q R S N T F K G T S T S * R Q W
- E G S V K G L T P S K G P A Q A S V N G
20041 - GAGTCACATTAATTGGAGAATCAGTAAAAACACAGTTTAACTACTTTAAGAAAGTAGACG - 20100
- E S H * L E N Q * K H S L T T L R K * T
- S H I N W R I S K N T V * L L * E S R R
- V T L I G E S V K T Q F N Y F K K V D G
20101 - GCATTATTCAACAGTTGCCGAAACCTACTTTACTCAGAGCAGAGACTTAGAGGATTTTA - 20160
- A L F N S C L K P T L L R A E T * R I L
- H Y S T V A * N L L Y S E Q R L R G F *
- I I Q Q L P E T Y F T Q S R D L E D F K

```

图 11 续

20161 - AGCCAGATCAAAATGGAAACTGACTTTCTCGAGCTCGCTATGGATGAATTCATACAGC - 20220  
 - S P D H K W K L T F S S S L W M N S Y S  
 - A Q I T N G N \* L S R A R Y G \* I H T A  
 - P R S Q M E T D F L E L A M D E F I Q R  
 20221 - GATATAAGCTCGAGGGCTATGCCTCGAACACATCGTTTATGGAGATTTCAGTCATGGAC - 20280  
 - D I S S R A M P S N T S F M E I S V M D  
 - I \* A R G L C L R T H R L W R F Q S W T  
 - Y K L E G Y A F E H I V Y G D F S H G Q  
 20281 - AACTTGGCGGTCTTCATTTAATGATAGGCTTAGCCAAGCGCTCACAAGATTCCACCACTTA - 20340  
 - N L A V F I \* \* \* A \* P S A H K I H H L  
 - T W R S S F N D R L S Q A L T R F T T \*  
 - L G G L H L M I G L A K R S Q D S P L K  
 20341 - AATTAGAGGATTTTATCCCTATGGACAGCACAGTGA AAAATTACTTCATAACAGATGCGC - 20400  
 - N \* R I L S L W T A Q \* K I T S \* Q M R  
 - I R G F Y P Y G Q H S E K L L H N R C A  
 - L E D F I P M D S T V K N Y F I T D A Q  
 20401 - AAACAGGTTTCATCAAATGTGTGTGTCTGTGATTGATCTTTTACTTGATGACTTTTGTCG - 20460  
 - K Q V H Q N V C V L \* L I F Y L M T L S  
 - N R F I K M C V F C D \* S F T \* \* L C R  
 - T G S S K C V C S V I D L L L D D F V E  
 20461 - AGATAATAAGTCACAAGATTGTGTCAGTATTCCAAAAGTGGTCAAGGTACAAATTGACT - 20520  
 - R \* \* S H K I C Q \* F Q K W S R L Q L T  
 - D N K V T R F V S D F K S G Q G Y N \* L  
 - I I K S Q D L S V I S K V V K V T I D Y  
 20521 - ATGCTGAAATTCATTCATGCTTTGGTGTAAAGGATGGACATGTTGAAACCTTCTACCCAA - 20580  
 - M L K F H S C F G V R M D M L K P S T Q  
 - C \* N F I H A L V \* G W T C \* N L L P K  
 - A E I S F M L W C K D G H V E T F Y P K  
 20581 - AACTACAAGCAAGTCAAGCGTGGCAACCAGGTTGCGATGCCTAACTTGTACAAGATGC - 20640  
 - N Y K Q V K R G N Q V L R C L T C T R C  
 - T T S K S S V A T R C C D A \* L V Q D A  
 - L Q A S Q A W Q P G V A M P N L Y K M Q  
 20641 - AAAGAATGCTTCTTGAAAAGTGTGACCTTCAGAATTATGGTGA AAATGCTGTATACCAA - 20700  
 - K E C F L K S V T F R I M V K M L L Y Q  
 - K N A S \* K V \* P S E L W \* K C C Y T K  
 - R M L L E K C D L Q N Y G E N A V I P K  
 20701 - AAGGAATAATGATGAATGTCGCAAGTATACTCAACTGTGTCAACTTAATACTACTTA - 20760  
 - K E \* \* \* M S Q S I L N C V N T \* I H L  
 - R N N D E C R K V Y S T V S I L K Y T T  
 - G I M M N V A K Y T Q L C Q Y L N T L Y  
 20761 - CTTAGCTGTACCCTACAACATGAGAGTTATCACTTTGGTGTGGCTCTGATAAAGCAG - 20820  
 - L \* L Y P T T \* E L F T L V L A L I K E  
 - F S C T L Q H E S Y S L W C W L \* \* R S  
 - L A V P Y N M R V I H F G A G S D K G V  
 20821 - TTGCACCAGGTACAGCTGTGCTCAGACAATGGTTGCCAACTGGCACACTACTTGTGCGATT - 20880  
 - L H Q V Q L C S D N G C Q L A H Y L S I  
 - C T R Y S C A Q T M V A N W H T T C R F  
 - A P G T A V L R Q W L P T G T L L V D S  
 20881 - CAGATCTTAATGACTTCGTCTCCGACCGAGATTCTACTTTAATGGAGACTGTGCAACAG - 20940  
 - Q I L M T S S P T Q I L L \* L E T V Q Q  
 - R S \* \* L R L R R R F Y F N W R L C N S  
 - D L N D F V S D A D S T L I G D C A T V  
 20941 - TACATACGGCTAATAAATGGACCTTATTATTAGCGATATGTATGACCCTAGGACCAAC - 21000  
 - Y I R L I N G T L L L A I C M T L G P T  
 - T Y G \* \* M G P Y Y \* R Y V \* P \* D Q T  
 - H T A N K W D L I I S D M Y D P R T K H

图 11 续



```

21001 - ATGTGACAAAAGAGAATGACTCTAAAGAAGGGTTTTTCACTTATCTGTGTGGATTATAA - 21060
- M * Q K R M T L K K G F S L I C V D L *
- C D K R E * L * R R V F H L S V W I Y K
- V T K E N D S K E G F F T Y L C G F I K
21061 - AGCAAAAAGTAGCCCTGGGTGGTTCTATAGCTGTAAAGATAACAGAGCATTCTTGGGAATG - 21120
- S K N * P W V V L * L * R * Q S I L G M
- A K T S P G W F Y S C K D N R A F L E C
- Q K L A L G G S I A V K I T E H S W N A
21121 - CTGACCTTTACAGCTTATGGGCCATTTCTCATGGTGGACAGCTTTTGTACAAATGTAA - 21180
- L T F T S L W A I S H G G Q L L L Q M *
- * P L Q A Y G P F L M V D S F C Y K C K
- D L Y K L M G H F S W N T A F V T N V N
21181 - ATGCATCATCATCGGAAGCATTTTTAATTGGGGCTAACTATCTTGGCAAGCCGAAGGAAC - 21240
- M H H H R K H F * L G L T I L A S R R N
- C I I I G S I F N W G * L S W Q A E G T
- A S S S E A F L I G A N Y L G K P K E Q
21241 - AAATTGATGGCTATACCATGCTAAGTAACTACATTTTCTGGAGGAACAAATCCATCC - 21300
- K L M A I P C M L T T F S G G T Q I L S
- N * W L Y H A C * L H F L E E H K S Y P
- I D G Y T M H A N Y I F W R N T N P I Q
21301 - AGTTGTCTTCTTACTCTTTGACATGAGCAAATTTCCCTTAAATTAAGAGGAACTG - 21360
- S C L P I H S L T * A N F L L N * E E L
- V V F L F T L * H E Q I S S * I K R N C
- L S S Y S L F D M S K F P L K L R G T A
21361 - CTGTAATGTCTCTTAAGGAGAATCAATCAATGATGATTATTCTCTTCTGGAAAAG - 21420
- L * C L L R R I K S M I * F I L F W K K
- C N V S * G E S N Q * Y D L F S S G K R
- V M S L K E N Q I N D M I Y S L L E K G
21421 - GTAGGCTTATCATTAGAGAAAACAACAGAGTTGTGGTTCAAGTGATATTCTTGTAAACA - 21480
- V G L S L E K T T E L W F Q V I F L L T
- * A Y H * R K Q Q S C G F K * Y S C * Q
- R L I I R E N N R V V V S S D I L V N N
21481 - ACTAAACGAACATGTTTATTTTCTTATTTTCTTACTCTCACTAGTGGTAGTGACCTTG - 21540
- T K R T C L F S Y Y F L L S L V V V T L
- L N E H V Y F L I I S Y S H * W * * P *
- * T N M F I F L L F L T L T S G S D L D
21541 - ACCGGTGCACCCTTTGATGATGTTCAAGCTCCTAATTACACTCAACATACTTCATCTA - 21600
- T G A P L L M M F K L L I T L N I L H L
- P V H H F * * C S S S * L H S T Y F I Y
- R C T T F D D V Q A P N Y T Q H T S S M
21601 - TGAGGGGGGTTTACTATCCTGATGAAATTTTAGATCAGACACTCTTTATTTAATCAGG - 21660
- * G G F T I L M K F L D Q T L F I * L R
- E G G L L S * * N F * I R H S L F N S G
- R G V Y Y P D E I F R S D T L Y L T Q D
21661 - ATTTATTTCTCCATTTTATTCTAATGTTACAGGGTTTCATACTATTAATCATACGTTTG - 21720
- I Y F F H F I L M L Q G F I L L I I R L
- F I S S I L F * C Y R V S Y Y * S Y V W
- L F L P F Y S N V T G F H T I N H T F G
21721 - GCAACCTGTACATCCTTTTAAAGGATGGTATTTATTTTGTGCCACAGAGAAATCAAATG - 21780
- A T L S Y L L R M V F I L L P Q R N Q M
- Q P C H T F * G W Y L F C C H R E I K C
- N P V I P F K D G I Y F A A T E K S N V
21781 - TTGTCCGTGGTTGGGTTTTGGTTCTACCATGAACAACAAGTCACAGTCGGTGATTATTA - 21840
- L S V V G F L V L P * T T S H S R * L L
- C P W L G F W F Y H E Q Q V T V G D Y Y
- V R G W V F G S T M N N K S Q S V I I I

```

图 11 续

21841 - TTAACRAATTCTACTAATGTTGTTATACGAGCATGTAACCTTTGAATTGTGTGACAACCCCTT - 21900  
 - L T I L L M L L Y E H V T L N C V T T L  
 - \* Q F Y \* C C Y T S M \* L \* I V \* Q P F  
 - N N S T N V V I R A C N F E L C D N P F  
 21901 - TCTTTGCTGTTTCTAAACCCATGGGTACACAGACACATACTATGATATTTCGATAATGCAT - 21960  
 - S L L F L N P W V H R H I L \* Y S I M H  
 - L C C F \* T H G Y T D T Y Y D I R \* C I  
 - F A V S K P M G T Q T H T M I F D N A F  
 21961 - TTAATTGCACTTTTCGAGTACATATCTGATGCCCTTTTCGCTTGATGTTTCAGAAAAGTCAG - 22020  
 - L I A L S S T Y L M P F R L M F Q K S Q  
 - \* L H F R V H I \* C L F A \* C F R K V R  
 - N C T F E Y I S D A F S L D V S E K S G  
 22021 - GTAATTTTAAACACTTACGAGAGTTTGTGTTTAAATAAAGATGGGTTTCTCTATGTTT - 22080  
 - V I L N T Y E S L C L K I K M G F S M F  
 - \* F \* T L T R V C V \* K \* R W V S L C L  
 - N F K H L R E F V F K N K D G F L Y V Y  
 22081 - ATAAGGCTATCAACCTATAGATGTAGTTCGTGATCTACCTTCTGGTTTTAACACTTTGA - 22140  
 - I R A I N L \* M \* F V I Y L L V L T L \*  
 - \* G L S T Y R C S S \* S T F W F \* H F E  
 - K G Y Q P I D V V R D L P S G F N T L K  
 22141 - AACCTATTTTTAAGTTGCTCTGGTATTAAACATTACAAATTTTAGAGCCATTCTTACAG - 22200  
 - N L F L S C L L V L T L Q I L E P F L Q  
 - T Y F \* V A S W Y \* H Y K F \* S H S Y S  
 - P I F K L P L G I N I T N F R A I L T A  
 22201 - CCTTTTCACCTGCTCAAGACATTGGGGCAGCTCAGCTGCAGCCTATTTTGTGGCTATT - 22260  
 - P F H L L K T F G A R Q L Q P I L L A I  
 - L F T C S R H L G H V S C S L F C W L F  
 - F S P A Q D I W G T S A A A Y F V G Y L  
 22261 - TAAAGCCAACACTATTATGCTCAAGTATGATGAAAATGGTACAATCACAGATGCTGTG - 22320  
 - \* S Q L H L C S S M M K M V Q S Q M L L  
 - K A N Y I Y A Q V \* \* K W Y N H R C C \*  
 - K P T T F M L K Y D E N G T I T D A V D  
 22321 - ATTGTTCTCAAAATCCACTTGCTGAACCTCAATGCTCTGTTAAGAGCTTTGAGATTGACA - 22380  
 - I V L K I H L L N S N A L L R A L R L T  
 - L F S K S T C \* T Q M L C \* E L \* D \* Q  
 - C S Q N P L A E L K C S V K S F E I D K  
 22381 - AAGGAATTTACCAGACCTCTAATTTAGGGTTGTTCCCTCAGGAGATGTTGTGAGATTC - 22440  
 - K E F T R P L I S G L F P Q E M L \* D S  
 - R N L P D L \* F Q G C S L R R C C E I P  
 - G I Y Q T S N F R V V P S G D V V R F P  
 22441 - CTAATATTACAACTTGTGTCCTTTTGGAGAGGTTTTAATGCTACTAAATCCCTTCTG - 22500  
 - L I L Q T C V L E R F L M L L N S L L  
 - \* Y Y K L V S F W R G F \* C Y \* I P F C  
 - N I T N L C P F G E V F N A T K F P S V  
 22501 - TCTATGCATGGGAGAGAAAAAATTTCTAATTGTGTTGCTGATTACTCTGTGCTCTACA - 22560  
 - S M H G R E K K F L I V L L I T L C S T  
 - L C M G E K K N F \* L C C \* L L C A L Q  
 - Y A W E R K K I S N C V A D Y S V L Y N  
 22561 - ACTCAACATTTTTTCAACCTTTAAGTGCATGGCGTTTCTGCCACTAAGTTGAATGATC - 22620  
 - T Q H F F Q P L S A M A F L P L S \* M I  
 - L N I F F N L \* V L W R F C H \* V E \* S  
 - S T F F S T F K C Y G V S A T K L N D L  
 22621 - TTTGCTTCTCCAATGCTATGCAGATTCTTTGTAGTCAAGGGAGATGATGTAAGACAAA - 22680  
 - F A S P M S M Q I L L \* S R E M M \* D K  
 - L L L Q C L C R F F C S Q G R \* C K T N  
 - C F S N V Y A D S F V V K G D D V R Q I

图 11 续

22681 - TAGCGCCAGGACAAACTGGTGTATTGCTGATTATAATTATAAATGCCAGATGATTCA - 22740  
 - \* R Q D K L V L L L I I I I N C Q M I S  
 - S A R T N W C Y C \* L \* L \* I A R \* F H  
 - A P G Q T G V I A D Y N Y K L P D D F M  
 22741 - TGGGTTGTGTCCTTGCTTGGAACTAGGAACATTGATGCTACTTCAACTGGTAATTATA - 22800  
 - W V V S L L G I L G T L M L L Q L V I I  
 - G L C P C L E Y \* E H \* C Y F N W \* L \*  
 - G C V L A W N T R N I D A T S T G N Y N  
 22801 - ATTATAAATATAGGTATCTTAGACATGGCAAGCTTAGGCCCTTTGAGAGAGACATATCTA - 22860  
 - I I N I G I L D M A S L G P L R E T Y L  
 - L \* I \* V S \* T W Q A \* A L \* E R H I \*  
 - Y K Y R Y L R H G K L R P F E R D I S N  
 22861 - ATGTGCCTTTCTCCCCTGATGGCAAACCTTGCACCCACCTGCTCTTAATTGTTATTGGC - 22920  
 - M C L S P L M A N L A P H L L L I V I G  
 - C A F L P \* W Q T L H P T C S \* L L L A  
 - V P F S P D G K P C T P P A L N C Y W P  
 22921 - CATTAAATGATTATGGTTTTACACCACTACTGGCATTGGCTACCAACCTTACAGAGTTG - 22980  
 - H \* M I M V F T P L L A L A T N L T E L  
 - I K \* L W F L H Y W H W L P T L Q S C  
 - L N D Y G F Y T T T G I G Y Q P Y R V V  
 22981 - TAGTACTTTCTTTGAACTTTAAATGCACCCGGCCAGGTTTGTGGACCAAATATCCA - 23040  
 - \* Y F L L N F \* M H R P R F V D Q N Y P  
 - S T F F \* T F K C T G H G L W T K I I H  
 - V L S F E L L N A P A T V C G P K L S T  
 23041 - CTGACCTTATTAAGAACCAGTGTGTCATTTAAATTTAATGGACTCACTGGTACTGGTG - 23100  
 - L T L L R T S V S I L I L M D S L V L V  
 - \* P Y \* E P V C Q F \* F \* W T H W Y W C  
 - D L I K N Q C V N F N F N G L T G T G V  
 23101 - TGTTAACTCCTTCTCAAGAGATTTCAACCATTTCAACAATTTGGCCGTGATGTTTCTG - 23160  
 - C \* L L L Q R D F N H F N N L A V M F L  
 - V N S F F K E I S T I S T I W P \* C F \*  
 - L T P S S K R F Q P F Q Q F G R D V S D  
 23161 - ATTTCACTGATTCGGTTCGAGATCCTAAACATCTGAAATATTAGACATTTACCTTGTCT - 23220  
 - I S L I P F F E I L K H L K Y \* T F H L A  
 - F H \* F R S R S \* N I \* N I R H F T L L  
 - F T D S V R D P K T S E I L D I S P C S  
 23221 - CTTTTGGGGGTGTAAGTGAATTACACCTGGAACAATGCTTCACTCTGAAGTTGCTGTTC - 23280  
 - L L G V \* V \* L H L E Q M L H L K L L F  
 - F W G C K C N Y T W N K C F I \* S C C S  
 - F G G V S V I T P G T N A S S E V A V L  
 23281 - TATATCAAGATGTTAACTGCACCTGATGTTTCTACAGCAATTCATGCAGATCAACTCACAC - 23340  
 - Y I K M L T A L M F L Q Q F M Q I N S H  
 - I S R C \* L H \* C F Y S N S C R S T H T  
 - Y Q D V N C T D V S T A I H A D Q L T P  
 23341 - CAGCTTGGCGCATATATTCTACTGGAACAATGTATTCCAGACTCAAGCAGGCTGTCTTA - 23400  
 - Q L G A Y I L L E T M Y S R L K Q A V L  
 - S L A H I F Y W K Q C I P D S S R L S Y  
 - A W R I Y S T G N N V F Q T Q A G C L I  
 23401 - TAGGAGCTGAGCATGTCGACACTTCTTATGAGTGGACATTCCTATTGGAGCTGGCATT - 23460  
 - \* E L S M S T L L M S A T F L L E L A F  
 - R S \* A C R H F L \* V R H S Y W S W H L  
 - G A E H V D T S Y E C D I P I G A G I C  
 23461 - GTGCTAGTTACCATACAGTTTCTTTATTACGTAGTACTAGCCAAAATCTATTGTGGCTT - 23520  
 - V L V T I Q F L Y Y V V L A K N L L W L  
 - C \* L P Y S F F I T \* Y \* P K I Y C G L  
 - A S Y H T V S L L R S T S Q K S I V A Y

图 11 续

23521 - ATACTATGTCTTTAGGTGCTGATAGTTC AATTGCTTACTCTAATAACACCATTGCTATAC - 23580  
 - I L C L \* V L I V Q L L T L I T P L L Y  
 - Y Y V F R C \* \* F N C L L \* \* H H C Y T  
 - T M S L G A D S S I A Y S N N T I A I P  
 23581 - C T A C T A C T T T T C A A T T A G C A T T A C A G A A G T A A T G C C T G T T T C T A T G G C T A A A C C T - 23640  
 - L L T F Q L A L L Q K \* C L F L W L K P  
 - Y \* L F N \* H Y Y R S N A C F Y G \* N L  
 - T N F S I S I T T E V M P V S M A K T S  
 23641 - C C G T A G A T T G T A A T A T G T A C A T C T G C G G A G A T T C T A C T G A A T G T G C T A A T T T G C T T C T C C - 23700  
 - P \* I V I C T S A E I L L N V L I C F S  
 - R R L \* Y V H L R R F Y \* M C \* F A S P  
 - V D C N M Y I C G D S T E C A N L L L Q  
 23701 - A A T A T G G T A G C T T T T G C A C A C A A C T A A A T C G T G C A C T C T C A G G T A T T G C T G C T G A A C A G G - 23760  
 - N M V A F A H N \* I V H S Q V L L L N R  
 - I W \* L L H T T K S C T L R Y C C \* T G  
 - Y G S F C T Q L N R A L S G I A A E Q D  
 23761 - A T C G C A A C A C A C G T G A A G T T C G C T C A A G T C A A C A A A T G T A C A A A C C C C A C T T T G A - 23820  
 - I A T H V K C S L K S N K C T K P Q L \*  
 - S Q H T \* S V R S S Q T N V Q N P N F E  
 - R N T R E V F A Q V K Q M Y K T P T L K  
 23821 - A A T A T T T T G G T G G T T T A A T T T T C A C A A T A T T A C C T G A C C C T C T A A A G C C A C T A A G A - 23880  
 - N I L V V L I F H K Y Y L T L \* S Q L R  
 - I F W W F \* F F T N I T \* P S K A N \* E  
 - Y F G G F N F S Q I L P D P L K P T K R  
 23881 - G G T C T T T A T T G A G A C T T G C T C T T T A A A G G T G A C A C T C G C T G A T G C T G G C T T C A T G A - 23940  
 - G L L L R T C S L I R \* H S L M L A S \*  
 - V F Y \* G L A L \* \* G D T R \* C W L H E  
 - S F I E D L L F N K V T L A D A G F M K  
 23941 - A G C A A T A T G G C G A A T G C C T A G G T G A T A T T A A T G C T A G A G A T C T C A T T T G T G C G C A G A A G T - 24000  
 - S N M A N A \* V I L M L E I S F V R R S  
 - A I W R M P R \* Y \* C \* R S H L C A E V  
 - Q Y G E C L G D I N A R D L I C A Q K F  
 24001 - T C A A T G G A C T T A C A G T G T T G C C A C C T C T G C T C A C T G A T G A T A T G A T T G C T G C C T A C A C T G - 24060  
 - S M D L Q C C H L C S L M I \* L L P T L  
 - Q W T Y S V A T S A H \* \* Y D C C L H C  
 - N G L T V L P P L L T D D M I A A Y T A  
 24061 - C T G C T C T A G T T A G T G G T A C T G C C A C T G C G A T G G A C A T T T G G T G C T G G C G C T G C T C T C - 24120  
 - L L \* L V V L P L L D G H L V L A L L F  
 - C S S \* W Y C H C W M D I W C W R C S S  
 - A L V S G T A T A G W T F G A G A A L Q  
 24121 - A A A T A C C T T T T G C T A T G C A A A T G G C A T A T A G T T C A A T G G C A T T G G A G T T A C C C A A A T G - 24180  
 - K Y L L L C K W H I G S M A L E L P K M  
 - N T F C Y A N G I \* V Q W H W S Y P K C  
 - I P F A M Q M A Y R F N G I G V T Q N V  
 24181 - T T C T C T A T G A G A A C C A A A A C A A A T C G C C A A C C A A T T T A A C A A G G C G A T T A G T C A A A T T C - 24240  
 - F S M R T K N K S P T N L T R R L V K F  
 - S L \* E P K T N R Q P I \* Q G D \* S N S  
 - L Y E N Q K Q I A N Q F N K A I S Q I Q  
 24241 - A A G A A T C A C T T A C A C A A C A T C A A C T G C A T T G G G C A A G C T G C A A G C G T T G T T A A C C A G A - 24300  
 - K N H L Q Q H Q L H W A S C K T L L T R  
 - R I T Y N N I N C I G Q A A R R C \* P E  
 - E S L T T T S T A L G K L Q D V V N Q N  
 24301 - A T G C T C A A G C A T T A A C A C A C T T G T T A A C A A C T T A G C T C T A T T T T G G T G C A A T T T C A A - 24360  
 - M L K H \* T H L L N N L A L I L V Q F Q  
 - C S S I K H T C \* T T \* L \* F W C N F K  
 - A Q A L N T L V K Q L S S N F G A I S S

图 11 续

24361 - GTGTGCTAAATGATATCCTTTGCGGACTTGATAAAGTCGAGGCGGAGGTACAAATTGACA - 24420  
 - V C \* M I S F R D L I K S R R R R Y K L T  
 - C A K \* Y P F A T \* \* S R G G G T N \* Q  
 - V L N D I L S R L D K V E A E V Q I D R  
 24421 - GGTAAATTACAGGCAGACTTCAAAGCCTTCAAACCTATGTAACACAACAATAATCAGGG - 24480  
 - G \* L Q A D F K A F K P M \* H N N \* S G  
 - V N Y R Q T S K P S N L C N T T T N Q G  
 - L I T G R L Q S L Q T Y V T Q Q L I R A  
 24481 - CTGCTGAAATCAGGGCTTCTGCTAATCTTGCTGCTACTAAAATGCTGAGTGTGTTCTTG - 24540  
 - L L K S G L L L I L L L L K C L S V F L  
 - C \* N Q G F C \* S C C Y \* N V \* V C S W  
 - A E I R A S A N L A A T K M S E C V L G  
 24541 - GACAATCAAAAAGAGTTGACTTTTGTGGAAGGGCTACCCACTTATGTCCTTCCACAAAG - 24600  
 - D N Q K E L T F V E R A T T L C P S H K  
 - T I K K S \* L L W K G L P P Y V L P T S  
 - Q S K R V D F C G K G Y H L M S F P Q A  
 24601 - CAGCCCCGATGGTGTGCTTCTACATGTCACGTATGTGCCATCCAGGAGAGGAACT - 24660  
 - Q P R M V L S S Y M S R M C H P R R G T  
 - S P A W C C L P T C H V C A I P G E E L  
 - A P H G V V F L H V T Y V P S Q E R N F  
 24661 - TCACCACAGCGCCAGCAATTTGTCATGAAGGCAAGCATACTTCCCTCGTGAAGGTGTTT - 24720  
 - S P Q R Q Q F V M K A K H T S L V K V F  
 - H H S A S N L S \* R Q S I L P S \* R C F  
 - T T A P A I C H E G K A Y F P R E G V F  
 24721 - TTGTGTTAATGGCACTTCTTGTTTATTACACAGGAACCTTCTTTTCTCCACAATAA - 24780  
 - L C L M A L L G L L H R G T S F L H K \*  
 - C V \* W H F L V Y Y T E E L L F S T N  
 - V F N G T S W F I T Q R N F F S P Q I I  
 24781 - TTACTACAGACAATACATTTGCTCTCAGGAAATTTGATGTCGTTATTGGCATCATTAAACA - 24840  
 - L L Q T I H L S Q E I V M S L L A S L T  
 - Y Y R Q Y I C L R K L \* C R Y W H H \* Q  
 - T T D N T F V S G N C D V V I G I I N N  
 24841 - ACACAGTTTATGATCCTCTGCAACCTGAGCTTGACTCATTCAAAGAAGAGCTGGACAAGT - 24900  
 - T Q F M I L C N L S L T H S K K S W T S  
 - H S L \* S S A T \* A \* L I Q R R A G Q V  
 - T V Y D P L Q P E L D S F K E E L D K Y  
 24901 - ACTTCAAAAATCATAATCACCAGATGTTGATCTTGCGGACATTTCAGGCATTAACGCTT - 24960  
 - T S K I I H H Q M L I L A T F Q A L T L  
 - L Q K S Y I T R C \* S W R H F R H \* R F  
 - F K N H T S P D V D L G D I S G I N A S  
 24961 - CTGTCGTCAACATTCAAAAAGAATTTGACCGCCTCAATGAGGTGCTAAAAATTTAAATG - 25020  
 - L S S T F K K K L T A S M R S L K I \* M  
 - C R Q H S K R N \* P P Q \* G R \* K F K \*  
 - V V N I Q K E I D R L N E V A K N L N E  
 25021 - AATCACTCATTGACCTTCAAGAATTTGGGAAATATGAGCAATATATTAATGGCCTTGGT - 25080  
 - N H S L T F K N W E N M S N I L N G L G  
 - I T H \* P S R I G K I \* A I Y \* M A L V  
 - S L I D L Q E L G K Y E Q Y I K W P W Y  
 25081 - ATGTTTGGCTCGGCTTCATTGCTGGACTAATGGCCATCGTCATGGTTACAATCTTGCTTT - 25140  
 - M F G S A S L L D \* L P S S W L Q S C F  
 - C L A R L H C W T N C H R H G Y N L A L  
 - V W L G F I A G L I A I V M V T I L L C  
 25141 - GTTGCATGACTAGTTGTTGCAAGGTTGCTCAAGGGTGCATGCTCTTGTGTTCTTGCTGCA - 25200  
 - V A \* L V V A V A S R V H A L V V L A A  
 - L H D \* L L Q L P Q G C M L L W F L L Q  
 - C M T S C C S C L K G A C S C G S C C K

图 11 续

```

25201 - AGTTTGATGAGGATGACTCTGAGCCAGTTCTCAAGGGTGTCAAATTACATTACACATAAA - 25260
- S L M R M T L S Q F S R V S N Y I T H K
- V * * G * L * A S S Q G C Q I T L R I N
- F D E D D S E P V L K G V K L H Y T * T
25261 - CGAACTTATGGATTGTTTATGAGATTTTTACTCTGGATCAATTACTGCACAGCCAGT - 25320
- R T Y G F V Y E I F Y S W I N Y C T A S
- E L M D L F M R F F T L G S I T A Q P V
- N L W I C L * D F L L L D Q L L H S Q *
25321 - AAAAATTGACAATGCTTCTCCTGCAAGTACTGTTTCATGCTACAGCAACGATACCGCTACA - 25380
- K N * Q C F S C K Y C S C Y S N D T A T
- K I D N A S P A S T V H A T A T I P L Q
- K L T M L L L Q V L F M L Q Q R Y R Y K
25381 - AGCCTCACTCCCTTTCGGATGGCTTGTATTGGCGTTCATTTCTGCTGTTTTTCAGAG - 25440
- S L T P F R M A C Y W R C I S C C F S E
- A S L P F G W L V I G V A F L A V F Q S
- P H S L S D G L L D A L H F L L F F R A
25441 - CGCTACCAAATAATTGCGCTCAATAAAGATGGCAGCTAGCCCTTTATAAGGGCTTCCA - 25500
- R Y Q N N C A Q * K M A A S P L * G L P
- A T K I I A L S N K R W Q L A L Y K G F Q
- L P K * L R S I K D G S * P F I R A S S
25501 - GTTCATTGCAATTTACTGCTGCTATTTGTTACCATCTATTCACATCTTTTGCTTGTCGC - 25560
- V H L Q F T A A I C Y H L F T S F A C R
- F I C N L L L L F V T I Y S H L L L V A
- S F A I Y C C Y L L P S I H I F C L S L
25561 - TGCAGGTAAGGAGGCGCAATTTTTGTACCTCTATGCCTTGATATATTTCTACAATGCAT - 25620
- C R * G G A I F V P L C L D I F S T M H
- A G K E A Q F L Y L Y A L I Y F L Q C I
- Q V R R R N F C T S M P * Y I F Y N A S
25621 - CAACGCATGTAGAATTATTATGAGATGTTGGCTTTGTTGGAAGTGCAAATCCAAGAACC - 25680
- Q R M * N Y Y E M L A L L E V Q I Q E P
- N A C R I I M R C W L C W K C K S K N P
- T H V E L L * D V G F V G S A N P R T H
25681 - ATTACTTTATGATGCCAACTACTTTGTTTGTGGCAGCACACATACTATGACTACTGTAT - 25740
- I T L * C Q L L C L L A H T * L * L L Y
- L L Y D A N Y F V C W H T H N Y D Y C I
- Y F M M P T T L F A G T H I T M T T V Y
25741 - ACCATATAACAGTGTACAGATACAATTGTCGTTACTGAAGGTGACGGCATTTCACACC - 25800
- T I * Q C H R Y N C R Y * R * R H F N T
- P Y N S V T D T I V V T E G D G I S T P
- H I T V S Q I Q L S L L K V T A F Q H Q
25801 - AAAACTCAAAGAAGACTACCAATTGGTGGTTATTCTGAGGATAGGCACTCAGGTGTTAA - 25860
- K T Q R R L P N W W L F * G * A L R C *
- K L K E D Y Q I G G Y S E D R H S G V K
- N S K K T T K L V V I L R I G T Q V L K
25861 - AGACTATGTCGTTGTACATGGCTATTTACCGAAGTTTACTACCAGCTGAGTCTACACA - 25920
- R L C R C T W L F H R S L L P A * V Y T
- D Y V V V H G Y F T E V Y Y Q L E S T Q
- T M S L Y M A I S P K F T T S L S L H K
25921 - AATTACTACAGACTGGTATTGAAAATGCTACATTCTTCATCTTTAACAGCTTGTTAA - 25980
- N Y Y R H W Y * K C Y I L H L * Q A C *
- I T T D T G I E N A T F F I F N K L V K
- L L Q T L V L K M L H S S S L T S L L K
25981 - AGACCCACCGAATGTGCAATACACAATCGACGGCTCTTCAGGAGTGTCTAATCCAGC - 26040
- R P T E C A N T H N R R L F R S C * S S
- D P P N V Q I H T I D G S S G V A N P A
- T H R M C K Y T Q S T A L Q E L L I Q Q

```

图 11 续

26041 - AATGGATCCAATTTATGATGAGCCGACGACTACTAGCGTGCCTTTGTAAGCACAAGA - 26100  
 - N G S N L \* \* A D D D Y \* R A F V S T R  
 - M D P I Y D E P T T T T S V P L \* A Q E  
 - W I Q F M M S R R R L L A C L C K H K K  
 26101 - AAGTGAGTACGAACTTATGACTCATTGCTTTCGGAAGAAACAGGTACGTTAATAGTTAA - 26160  
 - K \* V R T Y V L I R F G R N R Y V N S \*  
 - S E Y E L M Y S F V S E E T G T L I V N  
 - V S T N L C T H S F R K K Q V R \* \* L I  
 26161 - TAGCGTACTTCTTTTTCTTGGCTTTCGTTGGTATTCTTGCTAGTCACACTAGCCATCCTTAC - 26220  
 - \* R T S F S C F R G I L A S H T S H P Y  
 - S V L L F L A F V V F L L V T L A I L T  
 - A Y F F F L L S W Y S C \* S H \* P S L L  
 26221 - TCGCTTCGATTGTGTCGACTGCTGCAATATTGTTAACGTGAGTTAGTAAACCAAC - 26280  
 - C A S I V C V L L Q Y C \* R E F S K T N  
 - A L R L C A Y C C N I V N V S L V K P T  
 - R F D C V R T A A I L L T \* V \* \* N Q R  
 26281 - GGTTACGTCTACTCGCGTGTAAATCTGAACTCTTCTGAAGGAGTTCTGTACTTCT - 26340  
 - G L R L L A C \* K S E L F \* R S S \* S S  
 - V Y V Y S R V K N L N S S E G V P D L L  
 - F T S T R V L K I \* T L L K E F L I F W  
 26341 - GGTCTAAACGAACTAATATTATTATTCTGTTTGGAACTTAAACATTGCTTATCATG - 26400  
 - G L N E L T I I I I L F G T L T L L I M  
 - V \* T N \* L L L L F C L E L \* H C L S W  
 - S K R T N Y Y Y S V W N F N I A Y H G  
 26401 - GCAGACAACGGTACTATTACCGTTGAGGAGCTTAAACAACCTCTGGACAATGGAACTA - 26460  
 - A D N G T I T V E E L K Q L L E Q W N L  
 - Q T T V L L P L R S L N N S W N N G T \*  
 - R Q R Y Y R \* G A \* T T P G T M E P S  
 26461 - GTAATAGGTTTCCCTATTCCTAGCCTGGATTATGTTACTACAATTTGCCTATTCTAATCGG - 26520  
 - V I G F L F L A W I M L L Q F A Y S N R  
 - \* \* V S Y S \* P G L C Y Y N L P I L I G  
 - N R F P I P S L D Y V T T I C L F \* S E  
 26521 - AACAGGTTTTGTACATAATAAGCTTGTTTTCCCTGGCTCTTGTGGCCAGTAACTT - 26580  
 - N R F L Y I I K L V F L W L L W P V T L  
 - T G F C T \* \* S L F S S G S C G Q \* H L  
 - Q V F V H N K A C F P L A L V A S N T C  
 26581 - GCTTGTGTTTGTGCTTGTGTTGCTACAGAATTAATGGGGTACTGGCGGATTCGGATT - 26640  
 - A C F V L A V V Y R I N W V T G G I A I  
 - L V L C L L L S T E L I G \* L A G L R L  
 - L F C A C C C L Q N \* L G D W R D C D C  
 26641 - GCAATGGCTTGTATTGTAGGCTTGATGGCTTAGCTACTTCGTTGCTTCCTCAGGCTG - 26700  
 - A M A C I V G L M W L S Y F V A S F R L  
 - Q W L V L \* A \* C G L A T S L L P S G C  
 - N G L Y C R L D V A \* L L R C F L Q A V  
 26701 - TTTGCTCGTACCCGCTCAATGTGGTCAATCAACCCAGAAACAACATTCTTCTCAATGTG - 26760  
 - F A R T R S M W S F N P E T N I L L N V  
 - L L V P A Q C G H S T Q K Q T F F S M C  
 - C S Y P L N V V I Q P R N K H S S Q C A  
 26761 - CCTCTCCGGGGACAAATGTGACCAGACCGCTCATGGAAAGTGAACCTTGTCAATGGTGT - 26820  
 - P L R G T I V T R P L M E S E L V I G A  
 - L S G G Q L \* P D R S W K V N L S L V L  
 - S P G D N C D Q T A H G K \* T C H W C C  
 26821 - GTGATCATTGCTGGTCACTTGGCAATGGCCGACACTCCCTAGGGCGCTGTGACATTAAG - 26880  
 - V I I R G H L R M A G H S L G R C D I K  
 - \* S F V V T C E W P D T P \* G A V T L R  
 - D H S W S L A N G R T L P R A L \* H \* G

图 11 续

26981 - GACCTGCCAAAAGAGATCACTGTGGCTACATCACGAACGCTTTCTTATTACAAATTAGGA - 26940  
 - D L P K E I T V A T S R T L S Y Y K L G  
 - T C Q K R S L W L H H E R F L L T N \* E  
 - P A K R D H C G Y I T N A F L L Q I R S  
 26941 - GCGTCGCACCGTGTAGGCACTGATTGAGGTTTGTGCTGCATACAACCGCTACCGTATTGGA - 27000  
 - A S Q R V G T D S G F A A Y N R Y R I G  
 - R R S V \* A L I Q V L L H T T A T V L E  
 - V A A C R H \* F R F C C I Q P L P Y W K  
 27001 - AACTATAAATTAATACAGACCACGCCGGTAGCAACGACAATATTGCTTTGCTAGTACAG - 27060  
 - N Y K L N T D H A G S N D N I A L L V Q  
 - T I N \* I Q T T P V A T T I L L C \* Y S  
 - L \* I K Y R P R R \* Q R Q Y C F A S T V  
 27061 - TAATGACAACAGATGTTTCATCTTGTGACTTCCAGGTTACAATAGCAGAGATATTGAT - 27120  
 - \* V T T D V S S C \* L P G Y N S R D I D  
 - K \* Q Q M F H L V D F Q V T I A E I L I  
 - S D N R C F I L L T S R L Q \* Q R Y \* L  
 27121 - TATCATTATGAGGACTTTGAGGATTGCTATTTGGAACTTGACGTTATAATAAGTTCAAT - 27180  
 - Y H Y E D F Q D C Y L E S \* R Y N K F N  
 - I I M R T F R I A I W N L D V I I S S I  
 - S L \* G L S G L L F G I L T L \* \* V Q \*  
 27181 - AGTGAGACAATTATTTAAGCCTCTACTAAGAGAATTATTGCGGAGTTAGATGATGAAGA - 27240  
 - S E T I I \* A S N \* E E L F G V R \* \* R  
 - V R Q L F K P L T K K N Y S E L D D E E  
 - \* D N Y L S L \* L R R I I R S \* M M K N  
 27241 - ACCTATGGAGTTAGATTATCCATAAACGAACATGAAAATTATTCTCTCTCCTGACATTGA - 27300  
 - T Y G V R L S I K R T \* K L F S S \* H \*  
 - P M E L D Y P \* N E H E N Y S L P D I D  
 - L W S \* I I H K T N M K I I L F L T L I  
 27301 - TTGTATTACATCTTGGAGCTATATCACTATCAGGAGTGTGTAGAGGTACGACTGTAC - 27360  
 - L Y L H L A S Y I T I R S V L E V R L Y  
 - C I Y I L R A I S L S G V C \* R Y D C T  
 - V F T S C E L Y H Y Q E C V R G T T V L  
 27361 - TACTAAAAGAACCCTTGCCCATCAGGAACATACGAGGGCAATTCACCATTCAACCCTCTG - 27420  
 - Y \* K N L A H Q E R T R A I H H F T L L  
 - T K R T L P I R N I R G Q F T I S P S C  
 - L K E P C P S G T Y E G N S P F H P L A  
 27421 - CTGACAATAAATTTGCACTAAGTTCAGTACACACTTTGCTTTTGTGCTGCTGAGC - 27480  
 - L T I N L H \* L A L A H T L L L L V L T  
 - \* Q \* I C T N L H \* H T L C F C L C \* R  
 - D N K F A L T C T S T H F A F A C A D G  
 27481 - GTACTCGACATACCTATCAGCTGCSTGCAAGATCAGTTTCACCAAACTTTTCATCAGAC - 27540  
 - V L D I P I S C V Q D Q F H Q N F S S D  
 - Y S T Y L S A A C K I S F T K T F H Q T  
 - T R H T Y Q L R A R S V S P K L F I R Q  
 27541 - AAGAGGAGGTTCAACAAGAGCTCTACTCGCCACTTTTCTCATTGTTGCTGCTCTAGTAT - 27600  
 - K R R F N K S S T R H F F S L L L L \* Y  
 - R G G S T R A L L A T F S H C C C S S I  
 - E E V Q Q E L Y S P L F L I V A A L V F  
 27601 - TTTTATACTTTGCTTACCATTAAAGAGAAAGACAGAATGAATGAGCTCACTTTAATTGA - 27660  
 - F \* Y F A S P L R E R Q N E \* A H F N \*  
 - F N T L L H H \* E K D R M N E L T L I D  
 - L I L C F T I K R K T E \* M S S L \* L T  
 27661 - CTTCTATTGTGCTTTTGTAGCCTTTCTGCTATTCTGTTTIAATAATGCTTATTATATT - 27720  
 - L L F V L F S L S A I P C F N N A Y Y I  
 - F Y L C F L A F L L F L V L I M L I I F  
 - S I C A F \* P F C Y S L F \* \* C L L Y F

图 11 续



27721 - TTGGTTTTCACTCGAAATGCAGGATCTAGAAGAACCTTGACCAAAGTCTAAACGAACAT - 27780  
 - LVFTRNPGSRRTLYQSLNEH  
 - WFSLEIQDLEEPCTKV\*TNM  
 - GFHSKSR I \*KNLVPKSKRT\*  
 27781 - GAACTTCTCATTGTTTTGACTTGTATTCTCTATGCAGTTGCATATGCAGTGTAGTACA - 27840  
 - ETSHCFDLYFSMQLHMH CST  
 - KLLIVLTCISLCSCTVVO  
 - NFSLF\*LVFLYAVAYAL\*YS  
 27841 - GCGCTGTGCATCTAATAAACCTCATGTGCTTGAAGATCCTTGAAGGTACAACACTAGGG - 27900  
 - ALCI\*\*TSCA\*RS L\*GTTLG  
 - RCASNKPHVLEDPCKVDH\*G  
 - AVHLINLMCLKILVRYNTRG  
 27901 - GTAATACTATAGCACTGCTGGCTTTGCTCTAGGAAAGGTTTTACCTTTTCATAGT - 27960  
 - VILIALLLGFVL\*ERFYLFI D  
 - \*YL\*HCLALLCSRKGF TFS\*M  
 - NTYSTAWLCAALGKVL PFRRW  
 27961 - GGCACACTATGGTCAAACATGCACACCTAATGTTACTATCAACTGTCAAGATCCAGCTG - 28020  
 - GTLWFKHAHMLLSTVKIQL  
 - AHYGSNMHT\*CY YQLSRSSW  
 - HTMVQTCTTPNV TINCQDPAG  
 28021 - GTGGTGGCTTATAGCTAGGTGGTACCTTCATGAAGGTCACCAAACGCTGCATTTA - 28080  
 - VVRL\*LVGVTFMKVTKLLHL  
 - WCAYS\*VLVPS\*RS PNC CI\*  
 - GALIARCWYLHEGHQTAAFR  
 28081 - GAGACGTACTTGTGTTTTAATAACGAACAAATTAATGTCTGATAATGGACCCCAA - 28140  
 - ETYLLE\*INEQIKMSDNGPQ  
 - RRTCCFK\*TNKLKCLIMDPN  
 - DVLVVLNKR TN\*NV\*WTFI  
 28141 - TCAAACCAACGTAGTCCCCCGCATTACATTTGGTGGACCCACAGATCAACTGACAAAT - 28200  
 - SNQRSAPRITFGGPTDSTDN  
 - QTNVVP PALHLVDPQIQLT I  
 - KPT\*CPPHYIWWTHR FN\*Q\*  
 28201 - AACCAGAAATGGAGGACGCAATGGGGCAAGCCAAAACAGCCGACCCCAAGGTTTACCC - 28260  
 - NQNGGRNGARP KQR RPQGLP  
 - TRMEDAMGQGQNSADPKVYP  
 - PEMERTQW GKAKTAPT PRFTQ  
 28261 - AATAATACTGCGTCTGTTTCCAGCTCTCACTCAGCATGGCAAGGAGGAACCTAGATTC - 28320  
 - NNTASWFTAL TQH GK EELRF  
 - IILRLGSQLSLSMARRNLDS  
 - \*YCVLVHSSHSAWQGGT\*IP  
 28321 - CCTCGAGGCCAGGGCGTTCCAATCAACCCAATAGTGGTCCAGATGACCAAATGGCTAC - 28380  
 - PRGQGVPI NTNSGPDDQIGY  
 - LERAFQSTPIVVQMTKLAT  
 - SRPGRSNQH Q\*WSR\*PNWLL  
 28381 - TACCGAAGAGCTACCCGACGAGTTCGTGGTGGTGACGGCAAAATGAAAGAGCTCAGCCCC - 28440  
 - YRRA TRRV RGGDGKMKELSP  
 - TEELPDEFVVV T AK\*KSSAP  
 - PKSYPTSSWW\* RQNERAQPQ  
 28441 - AGATGGTACTTCTATTACCTAGGAACTGGCCAGAAGCTTCACTCCCTACGGCGCTAAC - 28500  
 - RWYFY YLGTGPEASLPYGAN  
 - DGTST\*ELAQKLFPTALT  
 - MVL L LPRNWP R SFTSLRR\*Q  
 28501 - AAAGAAGGCATCGTATGGGTTGCAACTGAGGGAGCCTTGAATACACCCAAAGACCACATT - 28560  
 - KEGIVWVATEGALNTPKDH I  
 - K KAS YGLQLREP\*IH PKTTL  
 - RRHRMGCN\*GSL EYTQRPHW

图 11 续

28561 - GGCACCCGCAATCCTAATAACAATGCTGCCACCGTGCTACAACCTTCTCAAGGAACAACA - 28620  
 - G T R N P N N N A A T V L Q L P Q G T T  
 - A P A I L I T M L P P C Y N F L K E Q H  
 - H P Q S \* \* Q C C H R A T T S S R N N I  
 28621 - TTGCCAAAAGGCTTCTACGCGAGGGGAGCGAGGGCGCAGTCAAGCCTCTTCTCGCTCC - 28680  
 - L P K G F Y A E G S R G G S Q A S S R S  
 - C Q K A S T Q R E A E A A V K P L L A P  
 - A K R L L R R G K Q R R Q S S L F S L L  
 28681 - TCATCACGTAGTCGCGGTAATTCAAGAAATTCACCTCCTGGCAGCAGTAGGGGAAATTC - 28740  
 - S S R S R G N S R N S T P G S S R G N S  
 - H H V V A V I Q E I Q L L A A V G E I L  
 - I T \* S R \* F K K F N S W Q Q \* G K F S  
 28741 - CCTGCTCGAATGGCTAGCGGAGGTGGTGAALACTGCCCTCGCGCTATTGCTGCTAGACAGA - 28800  
 - P A R M A S G G G E T A L A L L L L D R  
 - L L E W L A E V V K L P S R Y C C \* T D  
 - C S N G \* R R W \* N C P R A I A A R Q I  
 28801 - TTGAACCAGCTGAGAGCAAAGTTTCTGGTAAAGGCCAACCAACAAGGCCAAACTGTC - 28860  
 - L N Q L E S K V S G K G Q Q Q Q G Q T V  
 - \* T S L R A K F L V K A N N N K A K L S  
 - E P A \* E Q S F W \* R P T T T R P N C H  
 28861 - ACTAAGAAATCTGCTGCTGAGGCATCTAAAAGCCCTCGCCAAAACGTAAGCCACAAA - 28920  
 - T K K S A A E A S K K P R Q K R T A T K  
 - L R N L L L R H L K S L A K N V L P Q N  
 - \* E I C C \* G I \* K A S P K T Y C H K T  
 28921 - CAGTACAACGTCACCTCAAGCATTGGGAGACGTGGTCCAGAACAACCCCAAGGAAATTC - 28980  
 - Q Y N V T Q A F G R R G P E Q T Q G N F  
 - S T T S L K H L G D V V Q N K P K E I S  
 - V Q R H S S I W E T W S R T N P R K F R  
 28981 - GGGGACCAAGACCTAATCAGACAAGGAACTGATTACAAACATTGGCCCAATTCACAA - 29040  
 - G D Q D L I R Q G T D Y K H W P Q I A Q  
 - G T K T \* S D K E L I T N I G R K L H N  
 - G P R P N Q T R N \* L Q T L A A N C T I  
 29041 - TTTGCTCCAAGTGCTCTGCATTCTTTGGAATGTCACGCATTGGCATGGAAGTCACACCT - 29100  
 - F A P S A S A F F G M S R I G M E V T P  
 - L L Q V P L H S L E C H A L A W K S H L  
 - C S K C L C I L W N V T H W H G S H T F  
 29101 - TCGGGAACATGGCTGACTTATCATGGAGCCATTAAATGGATGACAAGATCCACAATTC - 29160  
 - S G T W L T Y H G A I K L D D K D P Q F  
 - R E H G \* L I M E P L N W M T K I H N S  
 - G N M A D L S W S H \* I G \* Q R S T I Q  
 29161 - AAAGACAACGTCATACTGCTGAACAAGCACATTGAGGCATACAAACATTCCCACCAACA - 29220  
 - K D N V I L L N K H I D A Y K T F P P T  
 - K T T S Y C \* T S T L T H T K H S H Q Q  
 - R Q R H T A E Q A H \* R I Q N I P T N R  
 29221 - GAGCCTAAAAGGACAAAAGAAAAGACTGATGAAGCTCAGCCTTTGCCGAGAGACAA - 29280  
 - E P K K D K K K K T D E A Q P L P Q R Q  
 - S L K R T K R K R L M K L S L C R R D K  
 - A \* K G Q K E K D \* \* S S A F A A E T K  
 29281 - AAGAAGCAGCCCCTGTGACTTCTTCTCGCGGCTGACATGGATGATTTCTCCAGACAA - 29340  
 - K K Q P T V T L L P A A D M D D F S R Q  
 - R S S P L \* L F F L R L T W M I S P D N  
 - E A A H C D S S S C G \* H G \* F L Q T T  
 29341 - CTTCAAATTCATGAGTGGAGCTTCTGCTGATTCAACTCAGGCATAAACACTCATGATG - 29400  
 - L Q N S M S G A S A D S T Q A \* T L M M  
 - F K I P \* V E L L L I Q L R H K H S \* \*  
 - S K F H E W S F C \* F N S G I N T H D D

图 11 续

```

29401 - ACCACACAAGGCAGATGGGCTATGTAAACGTTTTTCGCAATCCGTTTACGATACATAGTC - 29460
- T T Q G R W A M * T E S Q F R L R Y I V
- P H K A D G L C K R F R N S V Y D T * S
- H T R Q M G Y V N V F A I P F T I H S L
29461 - TACTCTTGTGCAGAATGAATTCTCGTAACTAACAGCACAAGTAGGTTTAGTTAACTTTA - 29520
- Y S C A E * I L V T K Q H K * V * L T L
- T L V Q N E F S * L N S T S R F S * L *
- L L C R M N S R N * T A Q V G L V N F N
29521 - ATCTCACATAGCAATCTTTAATCAATGTGTAAACATTAGGGAGGACTTGAAGAGCCACCA - 29580
- I S H S N L * S M C N I R E D L K E P P
- S H I A I F N Q C V T L G R T * K S H H
- L T * Q S L I N V * H * G G L E R A T T
29581 - CATTTCATCGAGGCCACGCGGAGTACGATCGAGGGTACAGTGAATAATGCTAGGGAGAG - 29640
- H F H R G H A E Y D R G Y S E * C * G E
- I F I E A T R S T I E G T V N N A R E S
- F S S R P R G V R S R V Q * I M L G R A
29641 - CTGCCTATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAAAATTAATTTTAGTAGTGCTATCCCCATGTG - 29700
- L P I W K S P N V * N * F * * C Y P H V
- C L Y G R A L M C K I N F S S A I P M *
- A Y M E E P * C V K L I L V V L S P C D
29701 - ATTTTAAATAGCTTCTTAGGAGAAATGACAAAAAAAAAAAAAAAAA - 29742
- I L I A S * E N D K K K K K X
- F * * L L R R M T K K K K X
- F N S F L G E * Q K K K K X

```

图 11 续

```

1 - TTTTTTTTTTTTTTGTTCCTCCTAAGAAGCTATTAAATCACATGGGGATAGCACTA - 60
- F F F F F V I L L R S Y * N H M G I A L
- F F F F L S F S * E A I K I T W G * H Y
- F F F F C H S P K K L L K S H G D S T T
61 - CTAAAATTAATTTTACACATTAGGGCTCTTCCATATAGGCAGCTCTCCCTAGCATTTTC - 120
- L K L I L H I R A L P Y R Q L S L A L F
- * N * F Y T L G L F H I G S S P * H Y S
- K I N F T H * G S S I * A A L P S I I H
121 - ACTGTACCCICGATCGTACTCCGCGTGGCCTCGATGAAAATGTGGTGGCTCTTTCAGTC - 180
- T V P S I V L R V A S M K M W W L F Q V
- L Y P R S Y S A W P R * K C G G S F K S
- C T L D R T P R A G L D E N V V A L S S P
181 - CTCCTAATGTTACACATTGATTAAGATTGCTATGTGAGATTAAGTTAACTAAACCTA - 240
- L P N V T H * L K I A M * D * S * L N L
- S L M L H I D * R L L C E I K V N * T Y
- P * C Y T L I K D C Y V R L K L T K P T
241 - CTTGTGCTGTTTGTAGTACGAGAATTCATTCTGCACAAGAGTAGACTATGTATCGTAAACG - 300
- L V L F S Y E N S F C T R V D Y V S * T
- L C C L V T R I H S A Q E * T M Y R K R
- C A V * L R E F I L H K S R L C I V N G
301 - GAATTGCGAAAACGTTTACATAGCCCATCTGCCCTGTGTGGTGCATCATGAGTGTTTATGC - 360
- E L R K R L R S P S A L C G H H E C L C
- N C E N V Y I A H L P C V V I M S V Y A
- I A K T F T * P I C L V W S S * V F M P
361 - CTGAGTTGAATCAGCAGAAGCTCCACTCATGGAATTTTGAAGTTGTCTGGAGAATCATC - 420
- L S * I S R S S T R G I L K L S G E I I
- * V E S A E A P L M E F * S C L E K S S
- E L N Q Q K L H S W N F E V V W R N H P
421 - CATGTCAGCCGAGGAAGAAGAGTACAGTGGGGCTTCTTTTGTCTCTGCGGCAAGG - 480
- H V S R R K K S H S G L L L L S L R Q R
- M S A A G R R V T V G C F F C L C G K G
- C Q P Q E E E S Q W A A S F V S A A K A
481 - CTGAGCTTCATCAGTCTTTTTCTTTTGTCCTTTTTAGGCTCTGTTGGTGGGAATGTTTT - 540
- L S F I S L F L F V L F R L C W W E C F
- * A S S V F F F L S F L G S V G G N V L
- E L H Q S F S F L C P F * A L L V G M F C
541 - GTATGCGTCAATGTGCTTGTTCAGCAGTATGACGTTGTCTTGAATTGTGGATCTTTTGC - 600
- V C V N V L V Q Q Y D V V F E L W I F V
- Y A S M C L F S S M T L S L N C G S L S
- M R Q C A C S A V * R C L * I V D L C H
601 - ATCCAATTTAATGGCTCCATGATAAGTCAGCCATGTTCCCGAAGGTGTGACTTCCATGCC - 660
- I Q F N G S M I S Q P C S R R C D F H A
- S N L M A P * * V S H V P E G V T S M P
- P I * W L H D K S A M F P K V * L P C Q
661 - AATGCGTGACATTCCAAAGAATGCAGAGGCCACTTGGAGCAAATTGTGCAATTTGCGGCCA - 720
- N A * H S K E C R G T W S K L C N L R P
- M R D I P K N A E A L G A N C A I C G Q
- C V T F Q R M Q R H L E Q I V Q F A A N
721 - ATGTTTGAATCAGTTCCCTTGTCTGATTAGGCTCTGGTCCCGAAATTTCCCTTGGGTTTG - 780
- M F V I S S L S D * V L V P E I S L G L
- C L * S V P C L I R S W S P K F P W V C
- V C N Q F L V * L G L G P R N F L G F V
781 - TTCTGGACCACGTCCTCCCAATGCTTGAGTGACGTTGTACTGTTTTGTGGCAGTACGTTT - 840
- F W T T S P K C L S D V V L F C G S T F
- S G P R L P N A * V T L Y C F V A V R F
- L D H V S Q M L E * R C T V L W Q Y V F

```

图 12

841 - TTGGCGAGGCTTTTATAGATGCCTCAGCAGCAGATTTCTTAGTGACAGTTTGGCCTTGTG - 900  
 - L A R L F R C L S S R F L S D S L A L L  
 - W R G F L D A S A A D F L V T V W P C C  
 - G E A F \* M P Q Q Q I S \* \* Q F G L V V

901 - TTGTTGGCCTTTACCAGAACTTTGCTCTCAAGCTGGTTCAATCTGTCTAGCAGCAATAG - 960  
 - L L A F T R N F A L K L V Q S V \* Q Q \*  
 - C W P L P E T L L S S W F N L S S S N S  
 - V G L Y Q K L C S Q A G S I C L A A I A

961 - CGCGAGGGCAGTTTCACCACCTCCGCTAGCCATTGAGCAGGAGAATTTCCCTACTGCT - 1020  
 - R E G S F T T S A S H S S R R I S P T A  
 - A R A V S P P P L A I R A G E F P L L L  
 - R G Q F H H L R \* P F E Q E N F P Y C C

1021 - GCCAGGAGTTGAATTTCTTGAATTACCGGACTACGTGATGAGGAGCGAGAAGAGGCTTG - 1080  
 - A R S \* I S \* I T A T T \* \* G A R R G L  
 - P G V E F L E L P R L R D E E R E E A \*  
 - Q E L N F L N Y R D Y V M R S E K R L D

1081 - ACTGCCGCTCTGCTTCCCTCGCGTAGAAGCCTTTTGGCAATGTTGTTCCCTGAGGAG - 1140  
 - T A A S A S L C V E A F W Q C C S L R K  
 - L P P L L P S A \* K P F G N V V P \* G S  
 - C R L C F P L R R S L L A M L F L E E V

1141 - TTGTAGCACGGTGGCAGCATTGTTATTAGGATTGCGGGTGCCAATGTTGGTCTTTGGGTG - 1200  
 - L \* H G G S I V I R I A G A N V V F G C  
 - C S T V A A L L L G L R V P M W S L G V  
 - V A R W Q H C Y \* D C G C Q C G L W V Y

1201 - ATCAAGGCTCCCTCAGTTGCAACCCATACGATGCCTTCTTTGTTAGCGCCGTAGGGAAG - 1260  
 - I Q G S L S C N P Y D A F F V S A V G K  
 - F K A P S V A T H T M P S L L A P \* G S  
 - S R L P Q L Q P I R C L L C \* R R R E V

1261 - TGAAGCTTCTGGCCAGTTCCTAGGTAATAGAAGTACCATCTGGGGCTGAGCTCTTTTCAT - 1320  
 - \* S F W A S S \* V I E V P S G A E L F H  
 - E A S G P V P R \* \* K Y H L G L S S F I  
 - K L L G Q F L G N R S T I W G \* A L S F

1321 - TTGCGCTCACCACCAGAACTCGTCCGGTAGCTCTCGGTAGTAGCCAATTTGGTCATC - 1380  
 - F A V T T T N S S G S S V V A N L V I  
 - L P S P P R T R R V A L R \* \* P I W S S  
 - C R H H H E L V G \* L F G S S Q F G H L

1381 - TGAACCATATTGGTGTGATTGGAACGCCCTGGCCTCGAGGGAATCTAAGTTCCCTCCTT - 1440  
 - W T T I G V D W N A L A S R E S K F L L  
 - G P L L V L I G T P W P R G N L S S S L  
 - D H Y W C \* L E R P G L E G I \* V P P C

1441 - GCCATGCTGAGTGAGAGCTGTGAACCAAGACGCAGTATTATTGGGTAACCTTGGGGTCC - 1500  
 - A M L S E S C E P R R S I I G \* T L G S  
 - P C \* V R A V N Q D A V L L G K P W G R  
 - H A E \* E L \* T K T Q Y Y W V N L G V G

1501 - GCGCTGTTTTGGCCTTGCCCATTTGCGTCCCTCCATTCTGGTTATTGTGAGTTGAATCTGT - 1560  
 - A L F W P C P I A S S I L V I V S \* I C  
 - R C F G L A P L R P P F W L L S V E S V  
 - A V L A L P H C V L H S G Y C Q L N L W

1561 - GGGTCCACCAAATGTAATGCGGGGGCACTACGTTGGTTTATTGGGGTCCATTATCAGA - 1620  
 - G S T K C N A G G T T L V \* L G S I I R  
 - G P P N V M R G A L R W F D W G P L S D  
 - V H Q M \* C G G H Y V G L I G V H Y Q T

1621 - CATTTTAATTTGTTGCTTTATTAAACAACAAGTACGCTCTAATGCAGCAGTTTGGT - 1680  
 - H F N L F V Y L K Q Q V R L \* M Q Q F G  
 - I L I C S F I \* N N K Y V S K C S S L V  
 - F \* F V R L F K T T S T S L N A A V W \*

图 12 续

```

1681 - GACCTTCATGAAGGTACCAACACCTAGCTATAAGCCACCACCAGCTGGATCTTGACAGT - 1740
- D L H E G T N T * L * A H H Q L D L D S
- T F M K V P T P S Y K R T T S W I L T V
- P S * R Y Q H L A I S A P P A G S * Q L
1741 - TGATAGTAACATTAGGTGTGCATGTTTGAACCATAGTGTGCCATCTATGAAAAGGTA AAA - 1800
- * * * H * V C M F E P * C A I Y E K V K
- D S N I R C A C L N H S V P S M K R * N
- I V T L G V H V * T I V C H L * K G K T
1801 - CCTTTCCTAGAGCACAAAGCCAAGCAGTGTATAAGTATTACCCCTAGTGTGTACCTTA - 1860
- P F L E H K A K Q C Y K Y Y P * C C T L
- L S * S T K P S S A I S I T P S V V P Y
- F P R A Q S Q A V L * V L P L V L Y L T
1861 - CAAGGATCTTCAAGCAGTGTGAGTTTATTAGATGCACAGCGCTGTACTACAGTGCATAG - 1920
- Q G S S S T * G L L D A Q R C T T V H M
- K D L Q A H E V Y * M H S A V L Q C I C
- R I F K H M R F I R C T A L Y Y S A Y A
1921 - CAACTGCATAGAGAAATACAAGTCAAACAATGAGAAGTTTCATGTTTCGTTTACTTTG - 1980
- Q L H R E I Q V K T M R S F M F V * T L
- N C I E K Y K S K Q * E V S C S F R L W
- T A * R N T S Q N N E K F H V R L D F G
1981 - GTACAAGGTTCTTCTAGATCCTGGATTTCGAGTGA AAACCAAATATAATAGCATTATT - 2040
- V Q G S S R S W I S S E N Q N I I S I I
- Y K V L L D P G F R V K T K I * * A L L
- T R F F * I L D F E * K P K Y N K H Y *
2041 - AAAACAAGGAATAGCAGAAAGGCTAAAAGCACAAATAGAAGTCAATTAAGTGCAGCTCA - 2100
- K T R N S R K A K K H K * K S I K V S S
- K Q G I A E R L K S T N R S Q L K * A H
- N K E * Q K G * K A Q I E V N * S E L I
2101 - TTCATTCTGTCTTCTCTTAATGGTGAAGCAAAGTATTA AAAATACTAGAGCAGCAACAA - 2160
- F I L S F S * W * S K V L K I L E Q Q Q
- S F C L S L N G E A K Y * K Y * S S N N
- H S V F L L M V K Q S I K N T R A A T M
2161 - TGAGAAAAGTGGCGAGTAGAGCTCTTGTG AACCTCCTCTTGTCTGATGAAAAGTTTG - 2220
- * E K V A S R A L V E P P L V * * K V L
- E K K W R V E L L N L L L S D E K F W
- R K S G E * S S C * T S S C L M K S F G
2221 - GTGAAACTGATCTGCACGCAGCTGATAGGTATGTCGAGTACCGTCAGCACAGCAAAG - 2280
- V K L I L H A A D R Y V E Y R Q H K Q K
- * N * S C T Q L I G M S S T V S T S K S
- E T D L A R S * * V C R V P S A Q A K A
2281 - CAAAGTGTGTCTAGTGCAGTGTGCAAGTTAGTGC AAATTTATTGTCAGCAAGAGGGTGAATGGTG - 2340
- Q S V C * C K L V Q I Y C Q Q E G E M V
- K V C A S A S * C K F I V S K R V K W *
- K C V L V Q V S A N L L S A R G * N G E
2341 - AATTGCCCTCGTATGTTCCCTGATGGGCAAGGTTCTTTTAGTAGTACAGTTCGTACCTCTAA - 2400
- N C P R M F L M G K V L L V V Q S Y L *
- I A L V C S * W A R F F * * Y S R T S N
- L P S Y V P D G Q G S F S B T V V P L T
2401 - CACACTCCTGATAGTGATATAGCTCGCAAGATGTA AATACAATCAATGTCAGGAGAGAA - 2460
- H T P D S D I A R K M * I Q S M S G R E
- T L L I V I * L A R C K Y N Q C Q E E N
- H S * * * Y S S Q D V N T I N V R K R I
2461 - TAATTTTCATGTTTCGTTTATGGATAATCTA AACTCCATAGGTTCTTCATCATCTAACTCC - 2520
- * F S C S F Y G * S N S I G S S S S N S
- N F H V R F M D N L T P * V L H H L T P
- I F M F V L W I I * L H R F F I I * L R

```

图 12 续

```

2521 - GAATAATTCTTCTAGTTAGAGGCTTAAATAATTGTCTCACTATTGAACTTATTATAACG - 2580
      - E * F F L V R G L N N C L T I E L I I T
      - N N S S * L E A * I I V S L L N L L * R
      - I I L L S * R L K * L S H Y * T Y Y N V
2581 - TCAAGATTCCAAATAGCAATCCTGAAAGTCCCTCATAATGATAATCAATATCTCTGCTATT - 2640
      - S R F Q I A I L K V L I M I I N I S A I
      - Q D S K * Q S * K S S * * * S I S L L L
      - K I P N S N P E S P H N D N Q Y L C Y C
2641 - GTAACCTGGAAGTCAACAAGATGAACATCTGTTGTCCTACTGTACTAGCAAAGCAAT - 2700
      - V T W K S T R * N I C C H L L Y * Q S N
      - * P G S Q Q D E T S V V T Y C T S K A I
      - N L E V N K M K H L L S L T V L A K Q Y
2701 - ATTGTCGTTGCTACCGGGTGGTCTGTATTTAATTTATAGTTTCCAAATACGGTAGCGGTT - 2760
      - I V V A T G V V C I * F I V S N T V A V
      - L S L L P A W S V F N L * F P I R * R L
      - C R C Y R R G L Y L I Y S F Q Y G S G C
2761 - GTATGCAGCAAAACCTGAATCAGTGCCACGCTGCGACGCTCCTAATTTGTAATAAGA - 2820
      - V C S K T * I S A Y T L R R S * F V I R
      - Y A A K P E S V P T R C D A P N L * * E
      - M Q Q N L N Q C L H A A T L L I C N K K
2821 - AAGCGTTCGTGATGTAGCCACAGTGATCTCTTTTGGCAGGTCCTAATGTACAGCGCCC - 2880
      - K R S * C S H S D L F W Q V L N V T A P
      - S V R D V A T V I S F G R S L M S Q R P
      - A F V M * P Q * S L L A G P * C H S A L
2881 - TAGGGAGTGTCCGGCCATTGCAAGTGACCACGAATGATCAGCACCACCAATGACAAGTTC - 2940
      - * G V S G H S Q V T T N D H S T N D K F
      - R E C P A I R K * P R M I T A P M T S S
      - G S V R P F A S D H E * S Q H Q * Q V H
2941 - ACTTTCATGAGCGGTCTGGTCACAATTGTCCCCGGAGAGGCACATTGAGAAGAAATGTT - 3000
      - T F H E R S G H N C P P E R H I E K N V
      - L S M S G L V T I V P R R G T L R R M F
      - F P * A V W S Q L S P G E A H * E E C L
3001 - TGTTTCTGGGTTGAATGACCACATTGAGCGGGTACGAGCAACAGCCTGAAGGAAGCAAC - 3060
      - C F W V E * P H * A G T S K Q P E G S N
      - V S G L N D H I E R V R A N S L K E A T
      - F L G * M T T L S G Y E Q T A * R K Q R
3061 - GAAGTAGCTAAGCCACATCAAGCCTACAATACAGCCATTGCAATCGCAATCCCGCCAGT - 3120
      - E V A K P H Q A Y N T S H C N R N P A S
      - K * L S H I K P T I Q A I A I A I P P V
      - S S * A T S S L Q Y K P L Q S Q S R Q S
3121 - CACCAATTAATTCTGTAGACAACAGCAAGCACAACAAGCAAGTGTACTGGCCACAA - 3180
      - H P I N S V D N S K H K T S K C Y W P Q
      - T Q L I L * T T A S T K Q A S V T G H K
      - P N * F C R Q Q Q A Q N K Q V L L A T R
3181 - GAGCCAGAGGAAAACAAGCTTTATTATGTACAAAACCTGTCCGATTAGAATAGGCAAA - 3240
      - E P E E N K L Y Y V Q K P V P I R I G K
      - S Q R K T S F I M Y K N L F R L E * A N
      - A R G K Q A L L C T K T C S D * N R Q I
3241 - TTGTAGTAACATAATCCAGGCTAGGAATAGGAAACCTATTACTAGGTTCCATTGCCAG - 3300
      - L * * H N P G * E * E T Y Y * V P L F Q
      - C S N I I Q A R N R K P I T R F H C S R
      - V V T * S R L G I G N L L L G S I V P G
3301 - GAGTGTGTTAAGCTCCTCAACGGTAATAGTACCGTGTCTGCCATGATAAGCAATGTTAA - 3360
      - E L F K L L N G N S T V V C H D K Q C *
      - S C L S S S T V I V P L S A M I S N V K
      - V V * A P Q R * * Y R C L P * * A M L K

```

图 12 续

```

3361 - AGTTCCAAACAGATAATAATAATAGTTAGTTTCGTTAGACCAGAAGATCAGGAACCTCCT - 3420
- S S K Q N N N N S * F V * T R R S G T P
- V P N R I I I I V S S F R P E D Q E L L
- F Q T E * * * * L V R L D Q K I R N S F
3421 - TCAGAAGAGTTCAGATTTTTAACACGCGAGTAGACGTAACCGTTGGTTTTACTAAACTC - 3480
- S E E F R F L T R E * T * T V G F T K L
- Q K S S D F * H A S R R K P L V L L N S
- R R V Q I F N T R V D V N R W F Y * T H
3481 - ACGTTAACAAATATGCAGCAGTACGCACACRAATCGAAGCGCAGTAAGGATGGCTAGTGTG - 3540
- T L T I L Q Q Y A H N R S A V R M A S V
- R * Q I C S S T H T I E A Q * G W L V *
- V N N I A A V R T Q S K R S K D G * C D
3541 - ACTAGCAAGAATACCACGAAGCAAGAAAAGAAGTACGCTATAACTATAACGTACCT - 3600
- T S K N T T K A R K R S T L L T I N V P
- L A R I P R K Q E K E V R Y * L L T Y L
- * Q E Y H E S K K K K Y A I N Y * R T C
3601 - GTTCTCCGAAACGAATGAGTACATAAGTTCCGTTACTCACTTCTTGTGCTTACAAAGGC - 3660
- V S S E T N E Y I S S Y S L S C A Y K G
- F L P K R M S T * V R T H F L V L T K A
- F F R N E * V H K F V L T F L C L Q R H
3661 - ACGCTAGTAGTCGTCGTCGCTCATCAAATGGATCCATTGCTGGATTAGCAACTCCT - 3720
- T L V V V V G S S * I G S I A G L A T P
- R * * S S S A H H K L D P L L D * Q L L
- A S S R R R L I I N W I H C W I S N S *
3721 - GAAGAGCCGTCGATTGTGTGTTATTGCACATTCCGGTGGGTCTTTAACAGCTTGTAAAG - 3780
- E E P S I V C I C T F G G S L T S L L K
- K S R R L C V F A H S V G L * Q A C * R
- R A V D C V Y L H I R W V F N K L V K D
3781 - ATGAAGAATGTAGCATTTCATACCAGTCTCTGTAGTAATTTGTGTAGACTCAAGCTGG - 3840
- M K N V A F S I P V S V V I C V D S S W
- * R M * H F Q Y Q C L * * F V * T Q A G
- E E C S I F N T S V C S N L C R L K L V
3841 - TAGTAACTTCGGTGAATAGCCATGTACAACGACATAGTCTTTAACACCTGAGTGCCTA - 3900
- * * T S V K * P C T T T * S L T P E C L
- S K L R * N S H V Q R H S L * H L S A Y
- V N F G E I A M Y N D I V F N T * V P I
3901 - TCCTCAGAATAACCACCAATTTGGTAGTCTTCTTTGAGTTTGGTGTGAAATGCCGTC - 3960
- S S E * P P I W * S S L S F G V E M P S
- P Q N N H Q F G S L L * V L V L K C R H
- L R I T T N L V V F F E F W C * N A V T
3961 - CCTTCAGTAACGACAAATGTATCTGTGACACTGTTATATGGTATACAGTAGTCATAGTTA - 4020
- P S V T T I V S V T L L Y G I Q * S * L
- L Q * R Q L Y L * H C Y M V Y S S H S Y
- F S N D N C I C D T V I W Y T V V I V M
4021 - TGTGTGTGCCAGCAAACAAGTAGTTGGCATCATAAAGTAATGGTCTTGGATTGCAC - 4080
- C V C Q Q T K * L A S * S N G F L D L H
- V C A S K Q S S W H H K V M G S W I C T
- C V P A N K V V G I I K * W V L G F A L
4081 - TTCCAACAAGCCACATCTCATAATAATTCATATGCCGTTGATGCATTGTAGAAAATAT - 4140
- F Q Q S Q H L I I I L H A L M H C R K Y
- S N K A N I S * * F Y M R * C I V E N I
- P T K P T S H N N S T C V D A L * K I Y
4141 - ATCAAGGCATAGAGGTACAAAATTCGCGCTCCTTACCTGCAGCGACAAGCAAAAGATGT - 4200
- I K A * R Y K N C A S L P A A T S K R C
- S R H R G T K I A P P Y L Q R Q A K D V
- Q G I E V Q K L R L L T C S D K Q K M *

```

图 12 续



```

4201 - GAATAGATGGTAACAAATAGCAGCAGTAAATTGCAATGAACTGGAAGCCCTTATAAAGG - 4260
- E * M V T N S S S K L Q M N W K P L * R
- N R W * Q I A A V N C K * T G S P Y K G
- I D G N K * Q Q * I A N E L E A L I K G
4261 - GCTAGCTGCCATCTTTTATTGAGCGCAATTATTTTGGTAGCGCTCTGA AAAACAGCAAGA - 4320
- A S C H L L L S A I I L V A L * K T A R
- L A A I F Y * A Q L F W * R S E K Q Q E
- * L P S F I E R N Y F G S A L K N S K K
4321 - AATGCAACGCCAATAACAAGCCATCCGAAAGGGAGTGAGGCTTGTAGCGGTATCGTTGCT - 4380
- N A T P I T S H P K G S E A C S G I V A
- M Q R Q * Q A I R K G V R L V A V S L L
- C N A N N K P S E R E * G L * R Y R C C
4381 - GTAGCATGACAGTACTTGCAGGAGAAGCATTGTCAATTTTACTGGCTGTGCAGTAATT - 4440
- V A * T V L A G E A L S I F T G C A V I
- * H E Q Y L Q E K H C Q F L L A V Q * L
- S M N S T C R R S I V N F Y W L C S N *
4441 - GATCCAAGAGTAAAAATCTCATAAACAAATCCATAAGTTCGTTTATGTGTATGTAATT - 4500
- D P R V K N L I N K S I S S F M C N V I
- I Q E * K I S * T N P * V R L C V M * F
- S K S K K S H K Q I H K F V Y V * C N L
4501 - TGACACCCTTGAGAAGTGGCTCAGAGTCATCCTCATCAAAGTTCGAGCAGAACCAAG - 4560
- * H P * E L A Q S H P H Q T C S K N R K
- D T L E N W L R V I L I K L A A R T T R
- T P L R T G S E S S S S N L Q Q E P Q E
4561 - AGCATGCACCCTTGAGGCAACTGCAACAAGTTCATGCAACAAGCAAGATTGTAACCA - 4620
- S M H P * G N C N N * S C N K A R L * P
- A C T L E A T A T T S H A T K Q D C N H
- H A P L R Q L Q Q L V M Q Q S K I V T M
4621 - TGACGATGGCAATTAGTCCAGCAATGAAGCCGAGCCAAACATAACAGGCCATTTAATAT - 4680
- * R W Q L V Q Q * S R A K H T K A I * Y
- D D G N * S S N E A E P N I P R P F N I
- T M A I S P A M K P S Q T Y Q G H L I Y
4681 - ATTGCTCATATTTCCCAATTCCTGAAGGTCAATGAGTGATTCAATTAATTTTAGCGA - 4740
- I A H I F P I L E G Q * V I H L N F * R
- L L I F S Q F L K V N E * F I * I F S D
- C S Y F P N S * R S M S D S F K F L A T
4741 - CCTCATTGAGCGGTCAATTTCTTTTGAATGTTGACGACAGAAGCGTTAATGCCTGAAA - 4800
- P H * G G Q F L F E C * R Q K R * C L K
- L I E A V N F F L N V D D R S V N A * N
- S L R R S I S F * M L T T E A L M P E M
4801 - TGTCGCCAAGATCAACATCTGGTGTATGATTTTTGAAGTACTTGTCCAGCTCTTCTT - 4860
- C R Q D Q H L V M Y D F * S T C P A L L
- V A K I N I W * C M I F E V L V Q L F F
- S P R S T S G D V * F L K Y L S S S S L
4861 - TGAATGAGTCAAGCTCAGGTTGCAGAGGATCATAACTGTGTTGTTAATGATGCCAATAA - 4920
- * M S Q A Q V A E D H K L C C * * C Q *
- E * V K L R L Q R I I N C V V N D A N N
- N E S S S G C R G S * T V L L M M P I T
4921 - CGACATCACAATTCCTGAGACAAATGTATTGTCTGTAGTAAATTTTGTGGAGAAAAGA - 4980
- R H H N F L R Q M Y C L * * L F V E K R
- D I T I S * D K C I V C S N Y L W R K E
- T S Q F P E T N V L S V V I I C G E K K
4981 - AGTTCCTCTGTGAATAAACCAAGAAGTCCATTAAACACAAAAACACCTTCACGAGGGA - 5040
- S S S V * * T K K C H * T Q K H L H E G
- V P L C N K P R S A I K H K N T F T R E
- F L C V I N Q E V P L N T K T P S R G K

```

图 12 续

```

5041 - AGTATGCTTTGCCTTCATGACAAATTGCTGGCGCTGTGGTGAAGTTCCTCCTCTGGGATG - 5100
- S M L C L H D K L L A L W * S S S P G M
- V C F A F M T N C W R C G E V P L L G W
- Y A L P S * Q I A G A V V K F L S W D G
5101 - GCACATACGTGACATGTAGGAAGACAACACCATGCGGGGCTGCTTGTGGGAAGGACATAA - 5160
- A H T * H V G R Q H H A G L L V G R T *
- H I R D M * E D N T M R G C L W E G H K
- T Y V T C R K T T P C G A A C G K D I R
5161 - GGTGGTAGCCCTTTCCACAAAGTCAACTCTTTTTGATTGTCCAAGAACACTCAGACA - 5220
- G G S P F H K S Q L F L I V Q E H T Q T
- V V A L S T K V N S F * L S K N T L R H
- W * P F P Q K S T L F D C P R T H S D I
5221 - TTTTAGTAGCAGCAGATTAGCAGAAGCCCTGATTTCAGCAGCCCTGATTAGTTGTTGTG - 5280
- F * * Q Q D * Q K P * F Q Q P * L V V V
- F S S S K I S R S P D F S S P D * L L C
- L V A A R L A E A L I S A A L I S C C V
5281 - TTACATAGGTTTGAAGGCTTTGAAGTCTGCCTGTAATTAACCTGTCAATTTGTACCTCCG - 5340
- L H R F E G F E V C L * L T C Q F V P P
- Y I G L K A L K S A C N * P V N L Y L R
- T * V * R L * S L P V I N L S I C T S A
5341 - CCTCGACTTTATCAAGTCGCGAAAGGATATCATTAGCACACTTGAATTGCACCAAAAT - 5400
- P R L Y Q V A K G Y H L A H L K L H Q N
- L D F I K S R K D I I * H T * N C T K I
- S T L S S R E R I S F S T L E I A P K L
5401 - TAGAGCTAAGTTGTTAACAAGTGTGTTAATGCTTGAGCATTCTGGTTAACACGCTCTT - 5460
- * S * V V * Q V C L M L E H S G * Q R L
- R A K L F N K C V * C L S I L V N N V L
- E L S C L T S V F N A * A F W L T T S C
5461 - GCAGCTTGCCCAATGCAGTTGATGTTGTGTAAGTATTCTTGAATTTGACTAATCGCCT - 5520
- A A C P M Q L M L L * V I L E F D * S P
- Q L A Q C S * C C C K * F L N L T N R L
- S L P N A V D V V V S D S * I * L I A L
5521 - TGTTAAATTTGGTTGGCGATTGTTTTGGTTCTCATAGAGAACATTTGGGTAACTCCAA - 5580
- C * I G W R F V F G S H R E H F G * L Q
- V K L V G D L F L V L I E N I L G N S N
- L N W L A I C F W F S * R T F W V T P M
5581 - TGCCATTGAACCTATATGCCATTTGCATAGCAAAAGGTATTTGAAGAGCAGGCCAGCAC - 5640
- C H * T Y M P F A * Q K V F E E Q R Q H
- A I E P I C H L H S K R Y L K S S A S T
- P L N L Y A I C I A K G I * R A A P A P
5641 - CAAATGTCCATCCAGCAGTGGCAGTACCCTAAGTACAGCAGTGTAGGCAGCAATCA - 5700
- Q M S I Q Q W Q Y H * L E Q Q C R Q Q S
- K C P S S S G S T N * S S S V G S N H
- N V H P A V A V P L T R A A V * A A I I
5701 - TATCATCAGTGAGCAGAGGTGGCAACACTGTAAGTCCATTGAACTTCTGCGCAAAATGA - 5760
- Y H Q * A E V A T L * V H * T S A H K *
- I I S E Q R W Q H C K S I E L L R T N E
- S S V S R G G N T V S P L N F C A Q M R
5761 - GATCTCTAGCATTAAATATCACCTAGGCATTGCCATATTGCTTCATGAAGCCAGCATCAG - 5820
- D L * H * Y H L G I R H I A S * S Q H Q
- I S S I N I T * A F A I L L H E A S I S
- S L A L I S P R H S P Y C F M K P A S A
5821 - CGAGTGTACCTTATTAAGAGCAAGTCCTCAATAAAGACCTCTTAGTTGGCTTTAGAG - 5880
- R V S P Y * R A S P Q * K T S * L A L E
- E C H L I K E Q V L N K R P L S W L * R
- S V T L L K S K S S I K D L L V G F R G

```

图 12 续

5881 - GGTCAGGTAATATTGTGAAAAATTAACCACCAAATATTTCAAAGTTGGGGTTTTGT - 5940  
 - G Q V I F V K N \* N H Q N I S K L G F C  
 - V R \* Y L \* K I K T T K I F Q S W G F V  
 - S G N I C E K L K P P K Y F K V G V L Y  
 5941 - ACATTGTTTACTTGAGCGAACACTTCACGTGTGTGCGATCCTGTTGAGCAGCAATAC - 6000  
 - T F V \* L E R T L H V C C D P V Q Q Q Y  
 - H L F D L S E H F T C V A I L F S S N T  
 - I C L T \* A N T S R V L R S C S A A I P  
 6001 - CTGAGAGTGCACGATTTAGTTGTGTGCAAAA GCTACCATATGGAGAAGCAAATTAGCAC - 6060  
 - L R V R D L V V C K S Y H I G E A N \* H  
 - \* E C T I \* L C A K A T I L E K Q I S T  
 - E S A R F S C V Q K L P Y W R S K L A H  
 6061 - ATTCAGTAGAATCTCCGAGATGTACATATTACAATCTACGGAGGTTTAGCCATAGAAA - 6120  
 - I Q \* N L R R C T Y Y N L R R F \* P \* K  
 - F S R I S A D V H I T I Y G G F S H R N  
 - S V E S P Q M Y I L Q S T E V L A I E T  
 6121 - CAGGCATTACTTCTGTAGTAATGCTAATTGAAAAGTTAGTAGGTATAGCAATGGTGTAT - 6180  
 - Q A L L L \* \* C \* L K S \* \* V \* Q W C Y  
 - R H Y F C S N A N \* K V S R Y S N G V I  
 - G I T S V V M L I E K L V G I A M V L L  
 6181 - TAGAGTAAGCAATTGAACTATCAGCACCTAAGACATAGTATAAGCCACAATAGATTTT - 6240  
 - \* S K Q L N Y Q H L K T \* Y K P Q \* I F  
 - R V S N \* T I S T \* R H S I S H N R F L  
 - E \* A I E L S A P K D I V \* A T I D F W  
 6241 - GGCTAGTACTACGTAATAAGAACTGTATGGTAACTAGCACAATGCCAGCTCCAATAG - 6300  
 - G \* Y Y V I K K L Y G N \* H K C Q L Q \*  
 - A S T T \* \* R N C M V T S T N A S S N R  
 - L V L R N K E T V W \* L A Q M P A P I G  
 6301 - GAATGTCGCACTCATAAGAAGTGTGACATGCTCAGCTCCTATAAGACAGCCTGCTGAG - 6360  
 - E C R T H K K C R R A Q L L \* D S L L E  
 - N V A L I R S V D M L S S Y K T A C L S  
 - M S H S \* E V S T C S A P I R Q P A \* V  
 6361 - TCTGGAATACATTGTTCCAGTAGAATATATGCGCAAGCTGGTGTGAGTTGATCTGCAT - 6420  
 - S G I H C F Q \* N I C A K L V \* V D L H  
 - L E Y I V S S R I Y A P S W C E L I C M  
 - W N T L F P V E Y M R Q A G V S \* S A \*  
 6421 - GAATGCTGTAGAAACATCAGTGCAGTTAACATCTTGATATAGAACAGCAACTTCAGATG - 6480  
 - E L L \* K H Q C S \* H L D I E Q Q L Q M  
 - N C C R N I S A V N I L I \* N S N F R \*  
 - I A V E T S V Q L T S \* Y R T A T S D E  
 6481 - AAGCATTGTTCCAGGTGTAATTACTTACCCCCAAAGAGCAAGGTGAATGTCTA - 6540  
 - K H L F Q V \* L H L H P Q K S K V K C L  
 - S I C S R C N Y T Y T P K R A R \* N V \*  
 - A F V P G V I T L T P P K E Q G E M S N  
 6541 - ATATTTAGATGTTTTAGGATCTCGAACGGATCAGTGAATCAGAAACATCAGGCCAA - 6600  
 - I F Q M F \* D L E R N Q \* N Q K H H G Q  
 - Y F R C F R I S N G I S E I R N I T A K  
 - I S D V L G S R T E S V K S E T S R P N  
 6601 - ATTGTTGAAATGGTTGAATCTCTTTGAAGAAGGAGTTAACACACCAGTACCAGTGAGTC - 6660  
 - I V E M V E I S L K K E L T H Q Y Q \* V  
 - L L K W L K S L \* R R S \* H T S T S E S  
 - C \* N G \* N L F E E G V N T P V P V S P  
 6661 - CATTAAAATTAATGACACACTGGTCTTAATAAGGTGAGTAAATTTTGGTCCAC - 6720  
 - H \* N \* N \* H T G S \* \* G Q W I I L V H  
 - I K I K I D T L V L N K V S G \* F W S T  
 - L K L K L T H W F L I R S V D N F G P Q

图 12 续

```

6721 - AAACCGTGGCCGGTGCATTTAAAAGTTCAAAAGAAAGTACTACAACCTCTGTAAGGTTGGT - 6780
- K P W P V H L K V Q K K V L Q L C K V G
- N R G R C I * K F K R K Y Y N S V R L V
- T V A G A F K S S K E S T T T L * G W *
6781 - AGCCAATGCCAGTAGTGGTGTAAAAACCAATCATTAAATGGCCAATAACAATTAAGAG - 6840
- S Q C Q * W C K N H N H L M A N N N * E
- A N A S S G V K T I I I * W P I T I K S
- P M F V V V * K P * S F N G Q * Q L R A
6841 - CAGGTGGGGTGC AAGGTTGCCATCAGGGGAGAAAGGCACATTAGATATGTCTCTCTCAA - 6900
- Q V G C K V C H Q G R K A H * I C L S Q
- R W G A R F A I R G E R H I R Y V S L K
- G G V Q G L P S G E K G T L D M S L S K
6901 - AGGGCCTAAGCTTGCCATGTCTAAGATACCTATATTTATAATTATAATTACCAGTTGAAG - 6960
- R A * A C H V * D T Y I Y N Y N Y Q L K
- G P K L A M S K I P I F I I I I T S * S
- G L S L P C L R Y L Y L * L * L P V E V
6961 - TAGCATCAATGTTCTAGTATTCCAAGCAAGGACACAACCCATGAAATCATCTGGCAATT - 7020
- * H Q C S * Y S K Q G H N P * N H L A I
- S I N V P S I P S K D T T H E I I W Q F
- A S M F L V F Q A R T Q P M K S S G N L
7021 - TATAATTATAATCAGCAATAACACCGTTTGTCTGGCGCTATTTGTCTTACATCATCTC - 7080
- Y N Y N Q Q * H Q F V L A L F V L H H L
- I I I I S N N T S L S W R Y L S Y I I S
- * L * S A I T P V C P G A I C L T S S P
7081 - CCTTGACTACAAAAGAAATCTGCATAGACATTGGAGAAGCAAGATCATTCAACTTAGTGG - 7140
- P * L Q K N L H R H W R S K D H S T * W
- L D Y K R I C I D I G E A K I I Q L S G
- L T T K E S A * T L E K Q R S F N L V A
7141 - CAGAAACGCCATAGCACTTAAAGGTTGAAAAAATGTTGAGTTGTAGAGCACAGAGTAAT - 7200
- Q K R H S T * R L K K M L S C R A Q S N
- R N A I A L K G * K K C * V V E H R V I
- E T P * H L K V E K N V E L * S T E * S
7201 - CAGCAACACAATTAGAAATTTTTTCTCTCCCATGCATAGACAGAAGGGAAATTTAGTAG - 7260
- Q Q H N * K F F F S P M H R Q K G I * *
- S N T I R N F F S L P C I D R R E F S A
- A T O L E I F F L S H A * T E G N L V A
7261 - CATTAAAAACCTCTCCAAAAGGACACAAGTTTGTATATTAGGGAATCTCACACATCTC - 7320
- H * K P L Q K D T S L * Y * G I S Q H L
- I K N L S K R T Q V C N I R E S H N I S
- L K T S P K G H K F V I L G N L T T S P
7321 - CTGAGGGAACAACCCCTGAAATTAGAGGTTGGTAAATTCCTTTGTCAATCTCAAAGCTCT - 7380
- L R E Q P * N * R S G K F L C Q S Q S S
- * G N N P E I R G L V N S F V N L K A L
- E G T T L K L E V W * I P L S I S K L L
7381 - TAACAGAGCATTGAGTTCAGCAAGTGGATTTGAGAACAAATCAACAGCATCTGTGATTG - 7440
- * Q S I * V Q Q V D F E N N Q Q H L * L
- N R A F E F S K W I L R T I N S I C D C
- T E H L S S A S G F * E Q S T A S V I V
7441 - TACCATTTTCATCATACTTGAGCATAAATGTAGTTGGCTTTAAATAGCCAACAAATAGG - 7500
- Y H F H H T * A * M * L A L N S Q Q N R
- T I F I I L E H K C S W L * I A N K I G
- P F S S Y L S I N V V G F K * P T K * A
7501 - CTGCAGCTGACGTGCCCAATGTCTTGAGCAGGTGAAAAGGCTGTAAGATGGCTCTAA - 7560
- L Q L T C P K C L E Q V K R L * E W L *
- C S * R A P N V L S R * K G C K N G S K
- A A D V P Q M S * A G E K A V R M A L K

```

图 12 续

```

7561 - AATTTGTAATGTTAATACCAAGAGGCAACTTAAAAATAGGTTTCAAAGTGTTAAACCAG - 7620
- N L * C * Y Q E A T * K * V S K C * N Q
- I C N V N T K R Q L K N R F Q S V K T R
- F V M L I P R G N L K I G F K V L K P E
7621 - AAGGTAGATCAGGAACATCTATAGGTTGATAGCCCTTATAAACATAGAGAACCCAT - 7680
- K V D H E L H L * V D S P Y K H R E T H
- R * I T N Y I Y R L I A L I N I E K P I
- G R S R T T S I G * * P L * T * R N P S
7681 - CTTTATTTTTAAACACAACTCTCSTAAGTGTTAAAATTACCTGACTTTTCTGAAACAT - 7740
- L Y F * T Q T L V S V * N Y L T F L K H
- F I F K H K L S * V F K I T * L F * N I
- L F L N T N S R K C L K L P D F S E T S
7741 - CAAGCGAAAAGGCATCAGATATGTACTCGAAAGTGCAATTAATGCATTATCGAATATCA - 7800
- Q A K R H Q I C T R K C N * M H Y R I S
- K R K G I R Y V L E S A I K C I I E Y H
- S E K A S D M Y S K V Q L N A L S N I I
7801 - TAGTATGTCTGTGTACCCATGGGTTTGAAGAACAGCAAAGAAAGGGTGTACACCAATT - 7860
- * Y V S V Y P W V * K Q Q R K G C H T I
- S M L C T H G F R N S K E R V V T Q F
- V C V C V P M G L E T A K K G L S H N S
7861 - CAAAGTTACATGCTCGTATAACAACATTAGTAGAATTGTTAATAATAATCACCGACTGTG - 7920
- Q S Y M L V * Q H * * N C * * * S P T V
- K V T C S Y N N I S R I V N N N H R L *
- K L H A R I T T L V E L L I I I T D C D
7921 - ACTTGTGTTTCATGGTAGAACCAAAAACCCCAACCACCGACACATTGATTTCTCTGTGG - 7980
- T C C S W * N Q K P N H G Q H L I S L W
- L V V H G R T K N P T T D N I * F L C G
- L L F M V E P K T Q P R T T F D F S V A
7981 - CAGCAAAATAAATACCATCCTTAAAGGTATGACAGGGTGCCTAACGATGATTAAATAG - 8040
- Q Q N K Y H P * K V * Q G C Q T Y D * *
- S K I N T I L K R Y D R V A K R M I N S
- A K * I P S L K G M T G L P N V * L I V
8041 - TATGAAACCTGTAAACATTAGAATAAAATGGAAGAAATAAATCCTGAGTTAAATAAGAG - 8100
- Y E T L * H * N K M E E I N P E L N K E
- M K P C N I R I K W K K * I L S * I K S
- * N P V T L E * N G R N K S * V K * R V
8101 - TGTCTGATCTAAAAATTCATCAGGATAGTAAACCCCTCATAGATGAAGTATGTTGAG - 8160
- C L I * K F H Q D S K P P S * M K Y V E
- V * S K N F I R I V N P P H R * S M L S
- S D L K I S S G * * T P L I D E V C * V
8161 - TGTAATTAGGAGCTTGAACATCATCAAAGTGGTGCACCGGTCAAGGTCACCTACCCTAG - 8220
- C N * E L E H H Q K W C T G Q G H Y H *
- V I R S L N I I K S G A P V K V T T T S
- * L G A * T S S K V V H R S R S L P L V
8221 - TGAGAGTAAGAAATAAAGAAATAAACAATGTTTCGTTTAGTTGTTAACAAGAATATCAC - 8280
- * E * E I I R K * T C S F S C * Q E Y H
- E S K K * * E N K H V R L V V N K N I T
- R V R N N K K I N M F V * L L T R I S L
8281 - TTGAAACCACAACCTGTGTTTCTCTAATGATAAGCCTACCTTTTCCAGAAGAGAAAT - 8340
- L K P Q L C C F L * * * A Y L F P E E N
- * N H N S V V F S N D K P T F F Q K R I
- E T T T L L F S L M I S L P F S R R E *
8341 - AAATCATATCATTGATTTGATTCTCCTTAAGAGACATTACAGCAGTCTCTTAATTTAA - 8400
- K S Y H * F D S P * E T L Q Q F L L I *
- N H I I D L I L L K R H Y S S S S * F K
- I I S L I * F S L R D I T A V P L N L R

```

图 12 续

```

8401 - GAGGAAATTTGCTCATGTCAAAGAGTGAATAGGAAGACAACCTGGATAGGATTTGTGTTC - 8460
- E E I C S C Q R V N R K T T G * D L C S
- R K F A H V K E * I G R Q L D R I C V P
- G N L L M S K S E * E D N W I G F V F L
8461 - TCCAGAAAATGTAGTTAGCATGCATGGTATAGCCATCAATTTGTTCCCTCGGCTTGCCAA - 8520
- S R K C S * H A W Y S H Q F V P S A C Q
- P E N V V S M H G I A I N L F L R L A K
- Q K M * L A C M V * P S I C S F G L P R
8521 - GATAGTTAGCCCCAATTAATAATGCTCCGATGATGATGCATTACATTTGTAACAAAAG - 8580
- D S * P Q L K M L P M M M H L H L * Q K
- I V S P N * K C F R * * C I Y I C N K S
- * L A P I K N A S D D D A F T F V T K A
8581 - CTGTCCACCATGAGAAAATGGCCATAAGCTTGTAAGGTGAGCATTCCAAGATGCTCTG - 8640
- L S T M R N G P * A C K G Q H S K N A L
- C P P * E M A H K L V K V S I P R M L C
- V H H E K W P I S L * R S A F Q E C S V
8641 - TTATCTTACAGCTATAGAACCACCCAGGCTAGTTTTGCTTTATAAATCCACACAGAT - 8700
- L S L Q L * N H P G L V F A L * I H T D
- Y L Y S Y R T T Q G * F L L Y K S T Q I
- I F T A I E P P R A S F C F I N P H R *
8701 - AAGTGAAAACCCCTCTTTAGAGTCATTCTCTTTTGTACATGTTGGTCCCTAGGGTCAT - 8760
- K * K T L L * S H S L L S H V W S * G H
- S E K P F F R V I L F C H M F G P R V I
- V K N P S L E S F S F V T C L V L G S Y
8761 - ACATATCGCTAATAATAAGGTCCCATTTATAGCCGTATGACTGTGCACAGTCTCCAA - 8820
- T Y R * * * G P I Y * P Y V L L H S L Q
- H I A N N K V P F I S R M Y C C T V S N
- I S L I I R S H L L A V C T V A Q S P I
8821 - TTAAGTAGAATCTGCGTCGGGAGACGAAGTCATTAAGATCTGAATCGACAAGTAGTGTGC - 8880
- L K * N L R R R R S H * D L N R Q V V C
- * S R I C V G D E V I K I * I D K * C A
- K V E S A S E T K S L R S E S T S S V P
8881 - CAGTTGGCAACCATTGTCTGAGCAGCTGTACCTGGTGCAACTCCTTTATCAGAGCCAG - 8940
- Q L A T I V * A Q L Y L V Q L L Y Q S Q
- S W Q P L S E H S C T W C N S F I R A
- V G N H C L S T A V P G A T P L S E P A
8941 - CACCAAAGTGAATAACTCTCATGTGTAGGGTACAGCTAAAGTAAGTGTATTTAAGTATT - 9000
- H Q S E * L S C C R V Q L K * V Y L S I
- T K V N N S H V V G Y S * S K C I * V L
- P K * I T L M L * G T A K V S V F K Y *
9001 - GACACAGTTGAGTATACTTTGCGACATTCATCATTATTCCTTTTGGTATAACAGCATTTT - 9060
- D T V E Y T L R H S S L F L L V * Q H F
- T Q L S I L C D I H H Y S F W Y N S I F
- H S * V Y F A T F I I I P F G I T A F S
9061 - CACCATAATTCGAAGGTACACTTTTCAAGAAGCATTCTTTGCATCTGTACAAGTTAG - 9120
- H H N S E G H T F Q E A F F A S C T S *
- T I I L K V T L F K K H S L H L V Q V R
- P * F * R S H F S R S I L C I L Y K L G
9121 - GCATCGCAACACCTGGTTGCCACGCTTGACTTGCTGTAGTTTTGGGTAGAAGGTTTCAA - 9180
- A S Q H L V A T L D L L V V L G R R F Q
- H R N T W L P R L T C L * F W V E G F N
- I A T P G C H A * L A C S F G * K V S T
9181 - CATGTCCATCCTTACACCAAGCATGAATGAATTTGAGCATAGTCAATTTGACCTTGA - 9240
- H V H P Y T K A * M K F Q H S Q L * F *
- M S I L T P K H E * N F S I V N C N L D
- C P S L H Q S M N E I S A * S I V T L T

```

图 12 续

```

9241 - CCACTTTTGAAATCACTGACAAATCTTGACTTTATTATCTCGACAAAGTCATCAAGTA - 9300
- P L L K S L T N L V T L L S R Q S H Q V
- H F * N H * Q I L * L Y Y L D K V I K *
- T F E I T D K S C D F I I S T K S S L K
9301 - AAAGATCAATCACGAACACACACATTTTGAACCTGTTGCGCATCTGTTATGAAGT - 9360
- K D Q S O N T H I L M N L F A H L L * S
- K I N H R T H T F * * T C L R I C Y E V
- R S I T E H T H F D E P V C A S V M K *
9361 - AATTTTCACTGTGCTGCTCCATAGGGATAAAATCCTCTAATTTAAGTGGTGAATCTTGTG - 9420
- N F S L C C P * G * N P L I * V V N L V
- I F H C A V H R D K I L * F K W * I L *
- F F T V L S I G I K S S N L S G E S C E
9421 - AGCGCTTGGCTAAGCCTATCATTAATGAAGACCGCCAAGTTGTCATGACTGAAATCTC - 9480
- S A W L S L S L N E D R Q V V H D * N L
- A L G * A Y H * M K T A K L S M T E I S
- R L A K P I I K * R P P S C P * L K S P
9481 - CATAACGATGTGTTGGAAGGCATAGCCCTCGAGCTTATATCGCTGTATGAATTCATCCA - 9540
- H K R C V R R H S P R A Y I A V * I H P
- I N D V F E G I A L E L I S L Y E F I H
- * T M C S K A * P S S L Y R C M N S S I
9541 - TAGCGAGCTCGAGAAGTCAGTTCCATTTGTGATCTGGGCTTAAATCCTCTAAGTCTC - 9600
- * R A R E S Q F P F V I W A * N P L S L
- S E L E K V S F H L * S G L K I L * V S
- A S S R K S V S I C D L G L K S S K S L
9601 - TGCTCTGAGTAAAGTAGGTTTCAGGCACTGTTGAATAATGCCGCTCTACTTTCTTAAAGT - 9660
- C S E * S R F Q A T V E * C R L L S * S
- A L S K V G F R Q L L N N A V Y F L K V
- L * V K * V S G N C * I M P S T F L K *
9661 - AGTTAACTGTGTTTTACTGATTCTCCAATTAATGTGACTCCATTGACGCTAGCTTGTG - 9720
- S * T V F L L I L Q L M * L H * R * L V
- V K L C F Y * F S N * C D S I D A S L C
- L N C V F T D S P I N V T P L T L A C A
9721 - CTGGTCCCTTTGAAGGTGTTAGACCTTTGACTGAACCTTCTGTTATTAACACCATTAC - 9780
- L V P L K V L D L * L N L L L L K H H Y
- W S L * R C * T F D * T F C Y * N T I T
- G P F E G V R P L T E P S V I K T P L R
9781 - GGGCGTTTCTAAAAGGTCTACTGTCCCTCCACTCTACCATCAAACAAGACAGTAAGTG - 9840
- G R F * K G L P V L P L Y H Q T R Q * V
- G V S K K V Y L S F H S T I K Q D S K *
- A F L K R S T C P S T L P S N K T V S E
9841 - AAGAACAAGCACTCTCAGTAGGTTTCTTGGCAATGTCAATGTCAGTATTGTCAGACACCTATTG - 9900
- K N K H S Q * V S W Q C Q S L C R H L L
- R T S T L S R F L G N V S H C A D T Y C
- E Q A L S V G F L A M S V I V Q T P I V
9901 - TAGATACATGTGCTGGGCTTCTTTTTGTAGTCCGAGATTACAGTATTAGCAGCGATAT - 9960
- * I H V L G L L F C S P R L Q Y * Q R Y
- R Y M C W G F S F V V P D Y S I S S D I
- D T C A G A S L L * S Q I T V L A A I S
9961 - CAACACCCAAATTATTGAGTATCTAATCTTGGCACTGGTTTAAATGTTACGCTTAGCCC - 10020
- Q H P N Y * V S * S L A L V * C Y A * P
- N T Q I I E Y L N L W H W F N V T L S P
- T P K L L S I L I S G T G L M L R L A Q
10021 - AAAGCTCAAATGCAACATTACAGGAAGTGTGCTTATTTTCAAAGATCTCCACATCAA - 10080
- K A Q M Q H * Q E V L S Y F Q R S P H Q
- K L K C N I N R K C C L I F K D L H I N
- S S N A T L T G S V V L F S K I S T S I

```

图 12 续

```

10081 - TACCATCTACCTTTGTGTAACAGCATTATTAATGATGGAACAGGTGCTTCGCCGGCGT - 10140
- Y H L P L C K Q H Y * * W K Q V L R R R
- T I Y L C V N S I I N D G N R C F A G V
- P S T F V * T A L L M M E T G A S P A C
10141 - GTCCATCAAAGTGTCTTTATTAAACAATTATAAGCCACATTTTCTAAACTCTGTAACC - 10200
- V H Q S V L Y * Q H Y K P H F L N S V T
- S I K V S F I N N I I S H I F * T L * P
- P S K C P L L T T L * A T F S K L C N L
10201 - TGGTAAATGATTCCACAGGTTATAAGTATCAAATTGTTGTAATCCATAGGCTAAATC - 10260
- W * M Y S T G Y K Y Q I V C K S I G * I
- G K C I P Q V I S I K L F V N P * A K S
- V N V F H R L * V S N C L * I H R L N P
10261 - CAGCAGAAATCATCATATTATATGTCATCCAAGTACTGTCGGTACTCATTGTCATGGTGC - 10320
- Q Q K S S Y Y M H P S T V G T H L H G V
- S R N H H I I C I Q V L S V L I C M V S
- A E I I I L Y A S K Y C R Y S F A W C L
10321 - TGCAAACAGCACACCCTAAATTGCATCGTGTAAATACAGTAGCAGATTGAGTGGACAT - 10380
- C K Q H H L N C I V * Y T * Q I * V E H
- A N S T T * I A S C N T R S R F E W N I
- Q T A P P K L H R V I H V A D L S G T *
10381 - AATCAATATCCGACACTACTTGTGGCCATGAGACTCACAAGGACTATCAGAATAGTAAA - 10440
- N Q Y P T L L V C H E T H K D Y Q N S K
- I N I R H Y L F A M R L T R T I R I V K
- S I S D T T C L P * D S Q G L S E * * K
10441 - AGAAAGGCAATGCTTTAAATTAGTAAATGCACCTTTATCGAAAGCTGGAGTGTGGAATG - 10500
- R K A I A L N * * M H F Y R K L E C G M
- E R Q L L * I S K C T F I E S W S V E C
- K G N C F K L V N A L L S K A G V W N A
10501 - CATGCTTATTCACATACAACTACCACCATCACAGCCTGGTAAGTTCAAGTTGACRAGA - 10560
- H A Y S H T N Y H H H S L V S S S L T R
- M L I H I Q T T T I T A W * V Q V * Q D
- C L F T Y K L P P S Q P G K F K F D K T
10561 - CTCTTGTGTCAAACCTACACACAATTGCATTGGCTGGGTAACGATCAACGTTACAATTCC - 10620
- L L C Q T Y T Q L H W L G N D Q R Y N S
- S C V K P T H N C I G W V T I N V T I P
- L V S N L H T I A L A G * R S T L Q F Q
10621 - AAAACAACAACACCATCAGTGAATTTATCGTGTGTGTAGCATAAGAATAGAAGAGTT - 10680
- K T N K H H Q * I Y R D V * H K N R R V
- K Q T N T I S E F I V M C S I R I E E F
- N K Q T P S V N L S * C V A * E * K S S
10681 - CCTCTATTTGTAGCTTTGTCACTACATGGCTGAGCATCGTAGAACTTCCATTCTACTT - 10740
- P L F C K L C H Y M A E H R R T S I L L
- L Y F V S F V . T T W L S I V E L P F Y F
- S I L * A L S L H G * A S * N F H S T S
10741 - CAGCCTGAGGCACACACTTGATAGCCTTTGGATTTCCAATGTCATGAAGAAGTGGAACT - 10800
- Q P E A H T * * P L D F Q C H E E L E T
- S L R H T L D S L W I S N V M K N W K L
- A * G T H L I A F G F P M S * R T G N L
10801 - TATCAGCAAGCAATGCAGACTTCACAACCATGTGTTGTACTTTTCTGCAAGCAGAAATA - 10860
- Y Q Q A M Q T S Q P C V V L F C K Q N *
- I S K Q C R L H N H V L Y F S A S R I N
- S A S N A D F T T M C C T F L Q A E L T
10861 - CCCTCAGTTCATCTCCTATAATAGGGTATTCAACAGACCAATCAACGCGCTTACAAAGC - 10920
- P S V H L L * * G I Q Q T N Q R A * Q S
- P Q F I S Y N R V F N R P I N A L N K A
- L S S S P I I G Y S T D Q S T R L T K H

```

图 12 续



10921 - ACTCATGGACTGCTAAACATCTAGTCATGATAGCATCACAACCTAGCCACATGTGCATTC - 10980  
 - T H G L L N I \* S \* \* H H N \* P H V H F  
 - L M D C \* T S S H D S I T T S H M C I S  
 - S W T A K H L V M I A S Q L A T C A F P  
 10981 - CATGTACCTGGCAATGTTGGTCATGGTACTCTGAAGGTTACCCGTAAGCCCCACTGCT - 11040  
 - H V P G N V G H G Y S E G Y P \* S P T A  
 - M Y L A M L V M V T L K V T R K A P L L  
 - C T W Q C W S W L L \* R L P V K P H C \*  
 11041 - GAACATCAATCATAAATGGGTTATAGACATAGTCRAAACCCACAGAATGATCCAGCAGG - 11100  
 - E H Q S \* M G Y R H S Q N P Q N D S S R  
 - N I N H K W V I D I V K T H R M I P A G  
 - T S I I N G L \* T \* S K P T E \* F Q Q A  
 11101 - CATAAGTATCTGATGAAGTAGAAAAGCAAGTTGCACGTTTGTACACAGACAACAGGTC - 11160  
 - H K Y L M K \* K S K L H V C H T D N T F  
 - I S I \* \* S R K A S C T F V T Q T T R S  
 - \* V S D E V E K Q V A R L S H R Q H V L  
 11161 - TTTCAGGTCCAATCTTGACAAAGTACTTCATTGATGAAGCTCAAAGCCATGCGCCCAA - 11220  
 - F Q V Q S \* Q S T S L M \* A Q S H A P K  
 - F R S N L D K V L H \* C K L K A M R P K  
 - S G P I L T K Y F I D V S S K P C A Q R  
 11221 - GGACGAACACGACTCTGTCTGACAATCCTTTCAGTGTATCACTGAGCATTGTACTATCT - 11280  
 - G R T R L C L T I L S V Y H \* A F V L S  
 - D E H D S V \* Q S F Q C I T E H L Y Y L  
 - T N T T L S D N P F S V S L S I C T I L  
 11281 - TAATACGCACTACATCCAGGGCAAGCCTTTATACATGAGTGGTATAAGATGTTAAACT - 11340  
 - \* Y A L H S R A S L Y T \* V V \* D V \* T  
 - N T H Y I P G Q A F I H E W Y K M F K L  
 - I R T T F Q G K P L Y M S G I R C L N W  
 11341 - GGTCACCTGGTGGAGGTTTTGCATTAACCTCGGTGAATCTGTGTTATTTTCAGTGTCAA - 11400  
 - G H L V E V L H \* L W \* I L C Y F Q C Q  
 - V T W W R F C I N S G E F C V I F S V N  
 - S P G G G F A L T L V N S V L F S V S T  
 11401 - CATAACCACTCGGTACAGCTACTAAGTTAACACCTGTAGAAAATCCTAGCTGGAGAGGTA - 11460  
 - H N Q S V Q L L S \* H L \* K I L A G E V  
 - I T S R Y S Y \* V N T P C R K S \* L E R \*  
 - \* P V G T A T K L T P V E N P S W R G R  
 11461 - GGTTAGTACCCACAGCATCTCTAGTTGCATGACAGCCCTCTACATCAAAGCCAATCCAG - 11520  
 - G \* Y P Q H L \* L H D S P L H Q S Q S T  
 - V S T H S I S S C M T A L Y I K A N P R  
 - L V P T A S L V A \* Q P S T S K P I H A  
 11521 - CACGAACGTGACGAATAGCTTCTCGCGGGTGATAACATATTAGGGTAACCATGACTT - 11580  
 - H E R D E \* L L R G \* \* T Y \* G N H \* L  
 - T N V T N S F F A G D K H I R V T I D L  
 - R T \* R I A S S R V I N I L G \* P L T W  
 11581 - GGTAATTCATTTTGAACCCATCATAGAGATGAGTCTACGGTAGGTCATGTCCCTTGTA - 11640  
 - G N S F \* N P S \* R \* V Y G R S C P L V  
 - V I H F E T H H R D E S T V G H V L W Y  
 - \* F I L K P I I E M S L R \* V M S F G M  
 11641 - TGCCTGGTATGTCAACACATAATCCTTCAGTCTTGAATTTTATATCAACGCTGAGGTGTG - 11700  
 - C L V C Q H I I L Q S \* I L Y Q R \* G V  
 - A W Y V N T \* S F S L E F Y I N A E V C  
 - P G M S T H N P S V L N F I S T L R C V  
 11701 - TAGGTGCCTGTGTAGGATGAAGACCAGTAATGATCTTACTACAGTCCTTAAAAGTCCAG - 11760  
 - \* V P V \* D E D Q \* \* S Y Y S P \* K V Q  
 - R C L C R M K T S N D L T T V L K K S S  
 - G A C V G \* R P V M I L L Q S L K S P V

图 12 续

11761 - TTACATTTTCTGCTTGTAAATGTAGCCACATTGCGACGTGGTATTTCTAGACTTGTAAATT - 11820  
- L H F L L V M \* P H C D V V F L D L \* I  
- Y I F C L \* C S H I A T W Y F \* T C K L  
- T F S A C N V A T L R R G I S R L V N C  
11821 - GCAGTTTGTATAAAGATCTCTATCAGACATTATGCACAAAATGCCAATTTTGCCTTG - 11880  
- A V C H K D L Y Q T L C T K C Q F L P L  
- Q F V I K I S I R H Y A Q N A N F C P C  
- S L S \* R S L S D I M H K M P I F A L V  
11881 - TGATAGCCACATTGAAGCGTTGACATTACAAGAGTGTGCTGTTTCAGTAGTTTGTGTA - 11940  
- \* \* P H \* S G \* H Y K S V L F Q \* F V \*  
- D S H I E A V D I T R V C C F S S L C E  
- I A T L K R L T L Q E C A V S V V C V N  
11941 - ATATGACATAGTCATATTCAGAACCCTGTGATGAATCAACAGTCTGCGTAGGCAATCCTA - 12000  
- I \* H S H I Q N P V M N Q Q S A \* A I L  
- Y D I V I F R T L \* \* I N S L R R Q S \*  
- M T \* S Y S E P C D E S T V C V G N P K  
12001 - AGATTTTTGAAGCTACAGCGTTCTGTGAATTATAAGGTGAGATAAAAACAGCTTTTCTCC - 12060  
- R F L K L Q R S V N Y K V R \* K Q L F S  
- D F \* S Y S V L \* I I R \* D K N S F S P  
- I F E A T A F C E L \* G E I K T A F L Q  
12061 - AAGCAGGATTGCGTGAAGAAATCTCTTACAACGCGCTATTTGAGGTCTGTTGATTGCG - 12120  
- K Q D C V \* E I L L Q R L F E V C \* L Q  
- S R I A C K K F S Y N A Y L R S V D C R  
- A G L R V R N S L T T P I \* G L L I A D  
12121 - ATGAAACATCATGTGTAATAACACCTTGTAGAACATTTGAAGCATTGAGCTGACTTAT - 12180  
- M K H H V \* \* H L C R T F \* S I E L T Y  
- \* N I M C N N T F V E H F E A L S \* L I  
- E T S C V I T P L \* N I L K H \* A D L S  
12181 - CCTTGTGTGCTTTTACGTTATGTGCATAAACTAAAGCACTCACAGTGTCAACAATTTGAG - 12240  
- P C V L L A Y C H K L K H S Q C Q Q F Q  
- L V C F \* L I V I N \* S T H S V N N F S  
- L C A F S L L S \* T K A L T V S T I S A  
12241 - CAGGACAACGGCGACAAGTTCCAGGAACATGTCTGGACCTATTGTTTTCATAAGTCTGC - 12300  
- Q D N G D K F Q G T C L D L L F S \* V C  
- R T T A T S S K E H V W T Y C F H K S A  
- G Q R R Q V P R N M S G P I V F I S L H  
12301 - ACACTGAATTAATAATTCTGTTCTAGTGTGCCTTTAGTCAGCAATGTGCGGGGGGCTG - 12360  
- T L N \* N I L V L V C L \* S A M C G G L  
- H \* I K I F W F \* C A F S Q Q C A G G W  
- T E L K Y S G S S V P L V S N V R G A G  
12361 - GTAATTGAGCAGGATCGCCAATATAGACGTAGTGTGTTTGCACGAGTCTAGCATTGACAA - 12420  
- V I E Q D R Q Y R R S V L H E V \* H \* Q  
- \* L S R I A N I D V V F C T K S S I D N  
- N \* A G S P I \* T \* C F A R S L A L T T  
12421 - CACTCAAGTCATAATTAGTAGCCATAGAGATTCATCAAGACTACAATGTCAGCAGTTG - 12480  
- H S S H N \* \* P \* R F H Q R L Q C Q Q L  
- T Q V I I S S H R D F I K D Y N V S S C  
- L K S \* L V A I E I S S K T T M S A V V  
12481 - TTTCTGGCAATGCATTTACAGTGCAGAAAACATACTGTTCTAGTGTGAATTCACTTGA - 12540  
- F L A M H L Q C R K H T V L V L N S L \*  
- F W Q C I Y S A E N I L F \* C \* I H F E  
- S G N A F T V Q K T Y C S S V E F T L N  
12541 - ATTTATCAAAACACTCTACGCGCGCAGGTATGATTCTACTACATTTATCTATGG - 12600  
- I Y Q N T L R A H A Q V \* F Y Y I Y L W  
- F I K T L Y A R T R R Y D S T T F I Y G  
- L S K H S T R A R A G M I L L H L S M G

图 12 续

12601 - GCAAATATTTTAAATGCCTTTTCACATAGGGCATCAACAGCTGCATGAGAGCATGCCGTAT - 12660  
 - A N I L M P F F H I G H Q Q L H E S M P Y  
 - Q I F \* C L F T \* G I N S C M R A C R I  
 - K Y F N A F S H R A S T A A \* E R A V Y  
 12661 - ACACATGCGAGCAGATGGGTAATAGAGAGCAAGTCCGATGGCAAATGACTCTTACCAG - 12720  
 - T L C E Q M G N R E Q V R W Q N D S Y Q  
 - H Y A S R W V I E S K S D G K M T L T S  
 - T M R A D G \* \* R A S P M A K \* L L P V  
 12721 - TACCAGGTGGTCCTTGGAGTGTAGAGTACTTTTGCATGCCGACCTTTTGATAATTTGCAA - 12780  
 - Y Q V V L G V \* S T F A C R P F D N L Q  
 - T R W S L E C R V L L H A D L L I I C N  
 - P G G P W S V E Y F C M P T F \* \* F A T  
 12781 - CATTGCTAGAAAACCTCATCTGAGATGTTGAGTGTGGGTACAGCCAGTAATTCTCAT - 12840  
 - H C \* K T H L R C \* V L G T S Q \* F S H  
 - I A R K L I \* D V E C W V Q A S N S H I  
 - L L E N S S E M L S V G Y K P V I L T \*  
 12841 - AGTGCTCTGTGGCACTAGAGTAGGTGCACTAAGTGGCATTACAGTGTGAGATGTCAACA - 12900  
 - S A L V A L E \* V H \* V A L Q C E M S T  
 - V L L W H \* S R C T K W H Y S V R C Q H  
 - C S C G T R V G A L S G I T V \* D V N T  
 12901 - CAAAGTAATCACCACATTCAACTGTATGTCGTAGTACCTCTGTACACAACAGCATCAC - 12960  
 - Q S N H Q H S T C M S \* Y L C T Q Q H H  
 - K V I T N I Q L V C R S T S V H N S I T  
 - K \* S P T F N L Y V V V P L Y T T A S P  
 12961 - CATAGTCACCTTTTTCAAAGGTGTACTCTCCAATCTGTACTTTACTATTTTTAGTTACAC - 13020  
 - H S H L F O R C T L Q S V L Y Y F \* L H  
 - I V T F F K G V L S N L Y F T I F S Y T  
 - \* S P F S K V Y S P I C T L L F L V T R  
 13021 - GGTAACCGATAAAGACATAGTTCTGTTCATGGTGGTCTAGGTTTTCCAACCTCCCATG - 13080  
 - G N Q \* R H S F C S M V V \* V F Q P P M  
 - V T S K D I V S V Q W W S R F S N L P \*  
 - \* P V K T \* F L F N G G L G F P T S H E  
 13081 - AAAGATGCAATTCTCTGTCAGAGAGTACTTCGCGTACAGTGGCAATACCATATGACAGCT - 13140  
 - K D A I L C Q R V L R V Q W Q Y H M T A  
 - K M Q F S V R E Y F A Y S G N T I \* Q L  
 - R C N S L S E S T S R T V A I P Y D S L  
 13141 - TAAATGTTTCCTCAGTGGCTTTGAGCGTTTCTGCTGCGAAAAGCTTGAGTCTCTCAGTAC - 13200  
 - \* M F P Q W L \* A F L L R K A \* V S Q Y  
 - K C F L S G F E R F C C E K L E S L S T  
 - N V S S V A L S V S A A K S L S L S V Q  
 13201 - AAGTGTGGCAAGTATGTAATCGCCAGCATTAGTCCAATCACATGTTGCTATCGCATTGA - 13260  
 - K C W Q V C N R Q H \* S N H M L L S H \*  
 - S V G K Y V I A S I S P I T C C Y R I E  
 - V L A S M \* S P A L V Q S H V A I A L K  
 13261 - AGTCAGTGACATTGTCACTGCCTACACATGTGTTTTGTATAAACCAAAAACCTGACCAT - 13320  
 - S Q \* H C H C L H M C F C I N Q K P D H  
 - V S D I V T A Y T C V F V \* T K N L T I  
 - S V T L S L P T H V F L Y K P K T \* P L  
 13321 - TAGCACATAATGGAAAACCTAATGGGAGGCTTATGTGACTTGCAATAATAGCTCATACTC - 13380  
 - \* H I M E N \* W E A Y V T C N N S S Y L  
 - S T \* W K T N G R L M \* L A I I A H T S  
 - A H N G K L M G G L C D L Q \* \* L I P P  
 13381 - CTAGATACAGTTGTGTACATCAGTGACATCAACCTGGGGCATTGCAAACATAGGGAT - 13440  
 - L D T V V S H Q \* R H N L G H C K H R D  
 - \* I Q L C H I S D I T T W G I A N I G I  
 - R Y S C V T S V T S Q P G A L Q T \* G L

图 12 续

```

13441 - TAACAGACAACACTAATTTGTGTGATGTTGAAATGACATGGTCATAGCAGCACTTGCAAC - 13500
- * Q T T L I C V M L K * H G H S S T C N
- N R Q H * F V * C * N D M V I A A L A T
- T D N T N L C D V E M T W S * Q H L Q H
13501 - ATAGGAATGGTCTCCTAATACAGGCACCCCAACGAAGTGAAGTCTGTGAATTGCACAATA - 13560
- I G M V S * Y R H R N E V K S V N C T I
- * E W S P N T G T A T R K * S L * I A Q Y
- R N G L L I Q A P Q R S E V C E L H N T
13561 - CACAAGCACCTACAGCCTGCAAGACTGTATGTGGTGTGTACATAGCCTCATAAACTCAG - 13620
- H K H L Q P A R L Y V V C T * P H K T Q
- T S T Y S L Q D C M W C V H S L I K L R
- Q A P T A C K T V C G V Y I A S * N S G
13621 - GTTCCCAGTACCGTGAGGTGTTATCATTAGTTAGCATTACGGAATACATGTCCACATGT - 13680
- V P S T V R C Y H * L A L R N T C P T C
- F P V P * G V I I S * H Y G I H V Q H V
- S Q Y R E V L S L V S I T E Y M S N M W
13681 - GGCCAGTAAGCTCATGTAACCTTCTAATGTTAATGTAATACAGTGAAGACATCAG - 13740
- G Q * A H H V T F * C I V N T S E R H Q
- A S K L I M * L S N V L * I Q V K D I S
- P V S S S C N F L M Y C K Y K * K T S A
13741 - CATACTCCTGATAGGATGTTTTGTAAGTGGGTAAAGCATCAATAGCCAGTGACACGAACC - 13800
- H T P D * D V L * V G K H Q * P V T R T
- I L L I R M F C K W V S I N S Q * H E P
- Y S * L G C F V S G * A S I A S D T N L
13801 - TTTCAATCATAAGTGTACCATCTGTTTTGACAATATCATCGACAAACAGCCTGCGCCTA - 13860
- F Q S * V Y H L F * Q Y H R Q N S L R L
- F N H K C T I C F D N I I D K T A C A *
- S I I S V P S V L T I S S T K Q P A P N
13861 - ATATCTTGATGGATCTGGGTAAAGCAGGTACACGTAATCATCTCCTTGTTTAACTAGCA - 13920
- I F L M D L G K A G T R N H L L V * L A
- Y S * W I W V R Q V H V I I S L F N * H
- I L D G S G * G R Y T * S S P C L T S I
13921 - TTGTATGCTGTGAGCAAATTCGTGAGGTCCTTTAGTAAGGTCAGTCTCAGTCCAACATT - 13980
- L Y A V S K I R E V L * * G Q S Q S N I
- C M L * A K F V R S F S K V S L S P T F
- V C C E Q N S * G P L V R S V S V Q H F
13981 - TTGCCTCAGACATGAACACATTATTTTGATAATAAAGAACTGCCTTAAAGTTCTTAATGC - 14040
- L P Q T * T H Y F D N K E L P * S S * C
- C L R H E H I I L I I K N C L K V L N A
- A S D M N T L F * * * R T A L K F L M L
14041 - TAGCTACTAAACCTTGAGCCGCATAGTTACTGTTATAGCACACAACGGCATCATCAGAAA - 14100
- * L L N L E P H S Y C Y S T Q R H H Q K
- S Y * T L S R I V T V I A H N G I I R K
- A T K P * A A * L L L * H T T A S S E R
14101 - GAATCATCATGGAGAAATGTTTACGCAGGTAAGCGTAAACTCATCCAGGAATTTCATGAT - 14160
- E S S W R N V Y A G K R K T H P R I H D
- N H H G E M F T Q V S V K L I H E F M I
- I I M E K C L R R * A * N S S T N S * S
14161 - CAACATCCCTATTTCTATAGAGACACTCATAGAGCCTGTGTTGTAGATTGGGGACATACT - 14220
- Q H P Y F Y R D T H R A C V V D C G H T
- N I P I S I E T L I E P V L * I A D I L
- T S L F L * R H S * S L C C R L R T Y L
14221 - TGTCAGCTATCTTATTACCATCAGTTGAAAGAGTGCATTTACATTGGCTGTAACAGCTT - 14280
- C Q L S Y Y H Q L K E V H L H W L * Q L
- V S Y L I T I S * K K C I Y I G C N S L
- S A I L L P S V E R S A F T L A V T A *

```

图 12 续

14281 - GACAAATGTTAAAGCACTATTAGCATAAGCAGTTGTAGCATCACCGGATGATGTTCCAC - 14340  
 - D K C \* R H Y \* H K Q L \* H H R M M F H  
 - T N V K D T I S I S S C S I T G \* C S T  
 - Q M L K T L L A \* A V V A S P D D V P P  
 14341 - CTGGTTTAAACATATAGTGAGCCGCCACACATGACCATCTCACTTAATACTTGCCACACT - 14400  
 - L V \* H I V S R H T \* P S H L I L A H T  
 - W F N I \* \* A A T H D H L T \* Y L R T L  
 - G L T Y S E P P H M T I S L N T C A H S  
 14401 - CGTTAGCTAACCTGTAGAAACGGTGTGATAAGTTACAGCAAGTGTATGTTTGGGAGCAA - 14460  
 - R \* L T C R N G V I S Y S K C Y V C E Q  
 - V S \* P V E T V \* \* V T A S V M F A S K  
 - L A N L \* K R C D K L Q Q V L C L R A R  
 14461 - GAACAAGAGAGGCCATTATCCTAAGCATGTTAGGCATGGCTCTGTACATTTGGATAAT - 14520  
 - E Q E R P L S \* A C \* A W L C H I L D N  
 - N K R G H Y P K H V R H G S V T F W I I  
 - T R E A I I L S M L G M A L S H F G \* S  
 14521 - CCCAACCCATAAGGTGTGGAGTTTCTACATCACTGTAACAGTTTTTAACATATTATGCC - 14580  
 - P N P \* G V E F L H C K Q F L T Y Y A  
 - P T H K V W S F Y I T V N S F \* H I M P  
 - Q P I R C G V S T S L \* T V F N I L C Q  
 14581 - AGCCACCGTAAAACCTTGCTTGTCCAATTACCACAGTAGCTCCTCTAGTGGCGGCTATTG - 14640  
 - S H R K T C L F Q L P Q \* L L \* W R L L  
 - A T V K L A C S N Y H S S S S S G G Y \*  
 - P P \* N L L V P I T T V A P L V A A I D  
 14641 - ACTCAATAATTTCTGATGAACTGTCTATTGTGCATAGTACTACAGATAGAGACCAG - 14700  
 - T S I I S D E T V Y L S \* Y Y R \* R H Q  
 - L Q \* F L M K L S I C H S T T D R D T S  
 - F N N F \* \* N C L F V I V L Q I E T P A  
 14701 - CTACGGTGGAGCTCTATTCTTTGCACTAATGGCATACTTAAGATTCATTTGAGTTATAG - 14760  
 - L R C E L Y S L H \* W H T \* D S F E L \*  
 - Y G A S S I L C T N G I L K I H L S Y S  
 - T V R A L F F A L M A Y L R F I \* V I V  
 14761 - TAGGGATGACATTACGCTTAGTATACGCGAAAAGTGCRTCTTGATCCTCATAACTCATTG - 14820  
 - \* G \* H Y A \* Y T R K V H L D P H N S L  
 - R D D I T L S I R E K C I L I L I T H \*  
 - G M T L R L V Y A K S A S \* S S \* L I E  
 14821 - AGTCATAATAAGTCTAGCCTTACCCATTTATTAATGGGAAACCAGCTGATTTATCCA - 14880  
 - S H N K V \* P Y P I Y \* M G N Q L I Y P  
 - V I I K S S L T P F I K W E T S \* F I Q  
 - S \* \* S L A L P H L L N G K P A D L S R  
 14881 - GATGTTAACGATTACTTGGTTGGCATTAAATACAGCCACCATCGTAACAATCAAAGTATT - 14940  
 - D C \* R L L G W H \* Y S H H R N N Q S I  
 - I V N D Y L V G I N T A T I V T I K V F  
 - L L T I T W L A L I Q P P S \* Q S K Y L  
 14941 - TATCAACAACCTTCACTACGAATAGGAGTTGTCTGATATCACACATTGTTGGCAGATTAT - 15000  
 - Y Q Q L Q L R I G V V \* Y H T L L A D Y  
 - I N N F N Y E \* E L S D I T H C W Q I I  
 - S T T S T T N R S C L I S H I V G R L \*  
 15001 - AACGATAATAGTCATAATCACTGATAGCAGCGTTGCCATCCTGAGCAAAGAAGTGT - 15060  
 - N D N S H N H \* \* Q R C H P E Q R R S V  
 - T I I V I I T D S S V A I L S K E E V F  
 - R \* \* S \* S L I A A L P S \* A K K K C F  
 15061 - TTAGTTCAACAGAACTTCCTTCCTTAAAGAAACCTTTAGACACAGCAAGTCATAAAAGT - 15120  
 - L V Q Q N F L P \* R N L \* T Q Q S H K S  
 - \* F N R T S F L K E T F R H S K V I K V  
 - S S T E L P S L K K P L D T A K S \* K S

图 12 续

```

15121 - CTTTATTAAAATTACCGGGTTTGACAGTTTGGAAAAGCAACATTGTTTGTAGTGCAGCTA - 15180
- L Y * N Y R V * Q F E K Q H C L L V Q L
- F I K I T G F D S L K S N I V C * C S Y
- L L K L P G L T V * K A T L F V S A A T
15181 - CTGAAAAGCATGTAGTGCCTTTATCTAGCAATAAATTGCCAGAGCTGCATGCATAGCTG - 15240
- L K S M * C V Y L A I N C Q K L H A * L
- * K A C S A F I * Q * I A R S C M H S W
- E K H V V R L S S N K L P E A A C I A G
15241 - GATCAGCAGCATACACTAAAAGTTCCTTGGAACTGAGACGCGAGCTATGTAAGTTTACAT - 15300
- D Q Q H T L K V P * N * D A S Y V S L H
- I S S I H * K F L E T E T R A M * V Y I
- S A A Y T K S S L K L R R E L C K F T S
15301 - CCTGATTATGTACACTCCTAACTCAGCAAAATGGTATCCAGTTGAAACAACAAAAGGAA - 15360
- P D Y V R L L T H E N G I Q L K Q Q K E
- L I M Y D S * L T K M V S S * N N K R N
- * L C T T P N S R K W Y P V E T T K G T
15361 - CACCCTCTACAATATTTTCTTACTAGTGGTCCAAAACCTGTAGGTGGAACACAGTAG - 15420
- H H L Q I F F L L V V Q N L * V E T Q *
- T I Y K Y F S Y * W S K T C R W K H S R
- P S T N I F L T S G P K L V G G N T V E
15421 - AAAATAACACATTAAGTTTGCACAATGAGGATACACCTATCATCCAAACAGTTAATAC - 15480
- K I T H * S L H N E G Y T Y H P N S * Y
- K * H I K V C T M K D T P I I Q T V N T
- N N T L K F A Q * R I H L S S K Q L I Q
15481 - AATTGGGATGGTATGTCTGGTCCCAATATTTAAAATAACGGTCCGAGAGACAAAGTCTCT - 15540
- N W D G M S G P N I * N N G R R D K V S
- I G M V C L V P I F K I T V E E T K S L
- L G W Y V W S Q Y L K * R S K R Q S L S
15541 - CTCCGTAATAATCATATTTCCAGCAATCCCACCTAATAAGTGGTTTTGCGAGATCAGCAT - 15600
- L P * N H I S A N P T * * V V L R D Q H
- F R K I I F Q Q I P L N K W F C E I S I
- S V K S Y F S K S H L I S G F A R S A S
15601 - CCATATGGGACTCAGCAGCAATGCCCTAGTCAAAGTGAGGATGGGCATCAGCAATGAGT - 15660
- P Y G T Q Q P M P * S K * G W A S A M S
- H M G L S S Q C P S Q S E D G H Q Q * V
- I W D S A A N A L V K V R M G I S N E *
15661 - AATATGAATCCACAATAGGAAGTCCGAGCCTGGTGCTACTGTACGAAATCACCAGAAAT - 15720
- N M N P Q * E L R S L V L L V R N H R N
- I * I H N R N S A A W C Y L Y E I T E I
- Y E S T I G T P Q P G A T C T K S P K S
15721 - CGTACCAGTTCCCATTAAGATCCTGATTATCTAATGTACAGTACGCCTACAATGCCTGCAT - 15780
- R T S S H * D P D Y L M S V R L Q C L H
- V P V P I K I L I I * C Q Y A Y N A C I
- Y Q F P L R S * L S N V S T P T M P A S
15781 - CACGCATAGCATCGCAGAAATGTACAGTCTTTAATAATGATTGGCGTACAGCTCACCTA - 15840
- H A * H R R I V Q S L I M I G V H A H L
- T H S I A E L Y S L * * L A Y T L T *
- R I A S Q N C T V F N N D W R T R S P K
15841 - AGTTAGCATATACGCGTAAGATGTCCAGGATCTCTACGAAGTCATACCAATCCTTCTTAT - 15900
- S * H I R V R C Q D S L R S H T N P S Y
- V S I Y A * D V R I L Y E V I P I L L I
- L A Y T R K M S G F S T K S Y Q S F L L
15901 - TGAATAATCATCATCACAGCAATGTATGTACGAGTATTTCTTTAATGTATCACAAT - 15960
- * N N H H S N C M * R V F L L M Y H N
- E I I I I T A I V C D E Y F F * C I T I
- K * S S S Q Q L Y V T S I S F N V S Q L

```

图 12 续

15961 - TACCCTCATCAAATGACGTAGAGCATAGACTAAATCAGCCATTGTGTATTTAGTTAGAC - 16020  
 - Y P H Q N D V E H R L N Q P L C I \* L D  
 - T L I K M T \* S I D \* I S H C V F S \* T  
 - P S S K \* R R A \* T K S A I V Y L V R R

16021 - GCTGACGTGATATATGTGGTACCATGTCACCATCTACTCTAAACTGAAAAAGTCATGGA - 16080  
 - A D V I Y V V P C H H L L \* T \* K S H G  
 - L T \* Y M W Y H V T I Y S K L E K V M D  
 - \* R D I C G T M S P S T L N L K K S W T

16081 - CAGCAACCGCTGGACAATCTTTAACCAAGTTATAAATAGTCTCTTCATGTTGGTAGTTAG - 16140  
 - Q Q P L D N L \* P S Y K \* S L H V G S \*  
 - S N R W T I F N Q V I N S L F M L V V R  
 - A T A G Q S L T K L \* I V S S C W \* L D

16141 - ACATAGTATGCCCTCTTAACCTACAAAGTAAGAGTCTAATAAATTGCCCTCCTCATCCTTCT - 16200  
 - T \* Y A S \* L Q S K S L I N C L P H P S  
 - H S M P L N Y K V R V \* \* I A F L I L L  
 - I V C G L L T T K \* E S N K L P S S S F S

16201 - CCTGGAAGCGACAGCAATTAGTTTTAGGAACCTTTGCAAACCAGCACTTTTTTCGTTGT - 16260  
 - P G S D S N \* F L G T L Q N Q H F F R C  
 - L E A T A I S F \* E L C K T S T F F V V  
 - W K R Q Q L V F R N F A K P A L F S L \*

16261 - AAATATCAAAGCCCTGTAGACGACATCAGTACTAGTGCCGTGCCGCACGGTGAAGAC - 16320  
 - K Y Q K P C R R H Q Y \* C L C R T V \* D  
 - N I K S P V D D I S T S A C A A R C K T  
 - I S K A L \* T T S V L V P V P H G V R R

16321 - GGGTGCACCTACACCGCAACCCGTTTAAAAACGTTGATGCATCCGCAGACTGCATCAA - 16380  
 - G L H L H R K P V \* K R \* C I R R L H Q  
 - G C T Y T A N P F K N V D A S A D C I K  
 - A A L T P Q T R L K T L M H P Q T A S R

16381 - GGGTTCGGGAGTTGGTCACAACCTACGCCATAACCTTTCCACATTCGGCAGACGGTACA - 16440  
 - G F A E L V T T T A I T F P H S A D G T  
 - G S R S W S Q L Q P \* P F H I P Q T V Q  
 - V R G V G H N Y S H N L S T F R R R Y R

16441 - GACTGTGTTTCTAAGTGTAACCCCACTGGGTCAATTAGCACAAGTGGTAGGTATTGGAC - 16500  
 - D C V S K C K T H W V I S T S G R Y L D  
 - T V F L S V K P T G S L A Q V V G I W T  
 - L C F \* V \* N P L G H \* H K W \* V F G R

16501 - GTACTTACCTTTCAAGTCACAGAATCCTTTAGGATTTGGATGGTCAATGTGGCATCTACA - 16560  
 - V L T F Q V T E S F R I W M V N V A S T  
 - Y L P F K S Q N P L G F G W S M W H L Q  
 - T Y L S S H ' R I L \* D L D G Q C G I Y N

16561 - ATACAGACAACATGAAGCACCAAGGACTCTGGTCCATGTTAGCTTCTGGTGTAC - 16620  
 - I Q T T \* S T T K G L L V H V S F W C Y  
 - Y R Q H E A P P K D S W S M L A S G V T  
 - T D N M K H H Q R T L G P C \* L L V L Q

16621 - AGTAATTGCCTGTCTGTACCAAGTGTGTACACAACATCTTCACACAGTTGGTGTATTGG - 16680  
 - S N C L S C T S V C T Q H L H T V G D W  
 - V I A C P V P V C V H N I F T Q L V I G  
 - \* L P V L Y Q C V Y T T S S H S W \* L V

16681 - TTGTCCTCCACTTGCTAGGTAATCCTTATATGCTTTAGCAGGGTCTACTGCAAAGCACA - 16740  
 - L S S T C \* V I L I C F S R V Y C K S T  
 - C P P L A R \* S L Y A L A G S T A K A Q  
 - V L H L L G N P Y M L \* Q G L L Q K H R

16741 - GAAGGAAGCACAGTTGAATTGGCAGTACTTCTGTAGCATTTCAGCCTGAAGACGTAC - 16800  
 - E G K H S \* I G R Y F C S I S S L K T Y  
 - K E S T V E L A G T S V A F P A \* R R T  
 - R K A Q L N W Q V L L \* H F Q P E D V L

图 12 续

```

16801 - TGTAGCAGCTAAACTGCCAGCACCATACCTCTATTAGGTTGTTAAGCCTTTGATGAA - 16860
- C S S * T A Q H H T S I * V V * A F D E
- V A A K L P S T I P L F R L F K P L M K
- * Q L N C P A P Y L Y L G C L S L * * S
16861 - GTACAAGTATTTCACTTTAGGCCCTTTGGTGTGTCTGTAAACAACTACAGGTGGTTC - 16920
- V Q V F H F R P F W C V C N K P T R W F
- Y K Y F T L G P F G V S V T N L Q G G S
- T S I S L * A L L V C L * Q T Y K V V P
16921 - CAGTTCGTGTAATTTGTACCTGTACCATCACTCTAGGGAATCTAGCCCATTGAGATC - 16980
- Q F C V N C T C T I T L R E S S P F E I
- S S V * I V P V P S L L G N L A H L R S
- V L C K L Y L Y H H S * G I * P I * D L
16981 - TTGGTGGTCTGATAGTAATGCCAGCACAACTACCTCCCTTCGAATTTGTTATAGTAGGC - 17040
- L V V * * * C Q H K P T S L R I V I V G
- W W S D S N A S T N L P P F E L L * * A
- G G L I V M P A Q T Y L P S N C Y S R Q
17041 - AAGTGCATTGTCACTCAGTACAAGCTGTTGTGTGGTACCAGCCGCACAGGCATCTGTCC - 17100
- K C I V I S T S C L C G T S R T G H L S
- S A L S S V Q A V C V V P A A Q D I C R
- V H C H Q Y K L F V W Y Q P H R T S V V
17101 - TACTGCTACTGGACTCAGTTCATTATTCTGTAGTTAAACAGCTGAGTTGGCTCTTAGAGC - 17160
- * C Y W T Q F I I L * F N S * V G S * S
- S A T G L S S L F C S L T A E L A L R A
- V L L D S V H Y S V V * Q L S W L L E L
17161 - TGTAACAATAAGAGGCCAAGCCAAATTTGGTGAATTTGCCATGTTAATTTCACTAAGTTG - 17220
- C N N K R P S Q I W * I V H V N F T K L
- V T I R G Q A K F G E L S M L I S L S *
- * Q * E A K P N L V N C P C * F H * V E
17221 - AACAACTCTGCTATCCGCATCAACAACCTGCTGGATTTCCAGAGTGCAGATGCATATGT - 17280
- N N L A I R I N N L L D F P E C R C I C
- T I L L S A S T T C W I S Q S A D A Y V
- Q S C Y P H Q Q L A G F P R V Q M H M *
17281 - AAAGGTGTACCATCACAAGTGTCTTGTAGGTACCATAATCAGGGACAACAACCATGAG - 17340
- K G V T I T S V L V G T I I R D N N H E
- K V L P S Q V F L * V P * S G T T T M S
- R C Y H H K C S C R Y H N Q G Q Q P * V
17341 - TTTGGTCTGTAGTCAATGGTATGATGTTGAGTGGAAACAACCATCAGCCGATTGTT - 17400
- F G C C S Q W Y D V E W N T T I T R I V
- L A A V V N G M M L S G T Q P S R A L L
- W L L * S M V * C * V E H N H H A H C *
17401 - GATAATGTTGTTAAGTGCATCATTATCAAGCTTCCCTAAGCATAGTGAAGAGCATTGTTG - 17460
- D N V V K C I I I K L P K H S E E H C L
- I M L L S A S L S S F L S I V K S I V C
- * C C * V H H Y Q A S * A * * R A L F A
17461 - CATAGCACTAGTACTTTTGCCCTCTTGTCTCAGATCTTGCCTGTTTGTACATTTGGGT - 17520
- H S T S Y F C P L V L R S C L F V H L G
- I A L V T F A L L S S D L A C L Y I W V
- * H * L L L P S C P Q I L P V C T F G S
17521 - CATAGCCTGATCTGCCATCTTTCCAACCTTGCCTGATGGCAGCATCAGGTCAAACTC - 17580
- H S L I C H L F Q L A L H G S I T V K L
- I A * S A I F S N L R C M A A S R S N S
- * P D L P S F P T C V A W Q H H G Q T Q
17581 - AGATTTAGCCACATTCAAAGATTTCTTTAACTTTTTGAGAACGACTTCAGAATCACCATT - 17640
- R F S H I Q R F L * L F E N D F R I T I
- D L A T F K D F L F N F L R T T S E S P L
- I * P H S K I S L T F * E R L Q N H H *

```

图 12 续



```

17641 - AGCTACAGCCTGCTCATAGGCCCTCCTGGGCGAGTGGCATAAGCGGCATATGATGGTAAAGA - 17700
- S Y S L L I G L L G S G I S G I * W * R
- A T A C S * A S W A V A ~ A A Y D G K E
- L Q P A H R P P G Q W H K R H M M V K N
17701 - ACTAAATTCTGAAGCAATAGCCTGAAGAGTAGCACGGTTATCGAGCATTTCCTCGCACAA - 17760
- T K F * S N S L K S S T V I E H F L A Q
- L N S E A I A * R V A R L S S I S S H N
- * I L K Q * P E E * H G Y R A F P R T T
17761 - CCTATTAATGTCTACAGCACCCCTGCATGGATAGCAAAACAGACAAAAGGAAACCATCTT - 17820
- P I N V Y S T L H G * Q N R Q K R N H L
- L L M S T A P C M D S K T D K R E T I F
- Y * C L Q H P A W I A K Q T K E K P S S
17821 - CTCGAAAGCTTCAGTTGTGTCTTTTGAAGAAGAAATATCATTGTGGAGTTGTACACATTG - 17880
- L E S F S C V F C K K N I I V E L Y T L
- S K A S V V S F A R R I S L W S C T H C
- R K L Q L C L L Q E E Y H C G V V H I V
17881 - TGCCCAATATTAGAAGTAGACTCTACTCTAAGTTGTTGAAGAACCAGAGCAGTACCAC - 17940
- C P Q F R R * L Y S K L L K N R E Q Y H
- A H N L E D D S T L S C * R T E S S T T
- P T I * K M T L L * V V E E P R A V P Q
17941 - AGATGTGCACTTTACGTCAGACATTTAGACTGTACAGTAGCAACCTTGATACATGGTTT - 18000
- R C A L Y V R H F R L Y S S N L D T W F
- D V H E T S D I L D C T V A T L I H G L
- M C T L R Q T F * T V Q * Q P * Y M V Y
18001 - ACCTCCAATACCCAACAACCTAATGTTAAGCTTGAAAGCATCAATACTACTCTTAGGAGG - 18060
- T S N T Q Q L N V K L E S I N T T L R R
- P P I P N N L M L S L K A S I L L L G G
- L Q Y P T T * C * A * K H Q Y Y S * E A
18061 - CAAAAGCCCCTGGGAGTTCATATACCTAAATTCTGTGTAGAGACCAGTAGTCATAAAC - 18120
- Q K P L G V H I P K F L C R D Q V V I N
- K S P W E F I Y L N S C V E T K * S * T
- K A P G S S Y T * I L V * R P S S H K H
18121 - ACCAAGAGTAAGCCTGAAGTAACGGTTGAGTAACAGAAAAGGCCAAAGTAGCAGCAGCA - 18180
- T K S K P E V T V E * T E K A K V A A A
- P R V S L K * R L S K Q K R P K * Q Q Q
- Q E * A * S N G * V N R K G Q S S S S N
18181 - ACAATAGCCTAAGAAACAATAACAAGCATGATACACTGTAGGTGTTGCCAGTAATAAA - 18240
- T I A * E T I N K H D T L * G V A S N K
- Q * P K K Q * T S M I H C K V L P V I N
- N S L R N N K Q A * Y T V R C C Q * * I
18241 - TAACAATGGGTAATACTCAACACACAAACACTATAGCTCTAGCTAAAAACATGATAGT - 18300
- * Q W V I L N T H K H Y S S S * K H D S
- N N G * Y S T H T N T I A L A K N M I V
- T M G N T Q H T Q T L * L * L K T * * S
18301 - CGTAACGACACCAGATAGTTAGAGGTTACAGAAATAACTAAGGCCACATGGAAATAGC - 18360
- R N D T R I V R G Y R N N * G P H G N S
- V T P E * L E V T E I T K A H M E I A
- * R H Q N S * R L Q K * L R P T W K * L
18361 - TTGATCTAAAGCATTACCATAGTAGACTTTGTAACAAGTGTAAATGACATTCATCAGTGT - 18420
- L I * S I T I V D F V N K C N D I H Q C
- * S K A L P * * T L * T S V M T F I S V
- D L K H Y H S R L C K Q V * * H S S V S
18421 - CCAAACCGTCTAGCAGCATCATCAAAACAGTGGCAGCTGTGCATGAGAAATAGCAAAC - 18480
- P N T S S I I N S A S C H E N K Q N
- Q T R L A A S S * T V R A V M R I S K T
- K H V * Q H H H K Q C E L S * E * A K L

```

图 12 续

```

18481 - TAAAGCTGAAGCATAACACAATCCTTAAGCCTATAACCAGACAAGCTAGTGTGAGC - 18540
- * S * S I H N T I L K P I T R Q A S V S
- K A E A Y I T Q S L S L * P D K L V S A
- K L K H T * H N P * A Y N Q T S * C Q P
18541 - CAATTCAAGCCATGTCATGATACGCATCACCAGCTAGCAGGCATGTAGACCATATTTAA - 18600
- Q F K P C H D T H H P A S R H V D H I K
- N S S H V M I R I T Q L A G M * T I L K
- I Q A M S * Y A S P S * Q A C R P Y * S
18601 - GTAAGCAACTGTTGCAAGAGAAGGTAACAGAAACAAGCACAAGATGCGTGCCTTATGCTT - 18660
- V S N C C K R R * Q K Q A Q E C V L M L
- * A T V A R E G N R N K H K N A C L C L
- K Q L L Q E K V T E T S T R M R A Y *
18661 - AACCAAGCAGCATAGCACATGCAGCAATGGCCATAATACCAAGAGTAAATGGCAAGAAAGC - 18720
- N K Q H S T C S N C H N T K S K W Q E S
- T S S I A H A A I A I I P R V N G K K A
- Q A A * H M Q Q L P * Y Q E * M A R K H
18721 - ATTCCTCGTAAACAAGAAAAACAGTGCCACTGTGTACTTTGAACAAGAATCAATAGTGA - 18780
- I L V N K E K Q * P L C T L N K N Q * *
- F S * T K K N S D H C V L * T R I N S D
- S R K Q R K T V T T V Y F E Q E S I V M
18781 - TGTCAGAAAGTTAAAGCATCCAATGATGAGTGCCTTAACAATTTCTTGAACCTTACC - 18840
- C Q E S * K H P M M S A L N N F L E L T
- V K K V K S I Q * * V P L T I F L N L P
- S R K L K A S N D E C P * Q F S * T Y L
18841 - TTGGAAGGTAACACCAGAGCATGTCTAACAAACATCAAATGGTGTAAACTCATCTTCTAA - 18900
- L E G N T R A L S N N I K W C K L I F *
- W K V T P E H C L T T S N G V N S S K
- G R * H Q S I V * Q H Q M V * T H L K
18901 - AATAGTGTACCAAGGATAGTACGACCATTACATACCATTCTGCAGCAGCTCTTCAAAGC - 18960
- N S A T K D S T T I H T I L Q Q L F Q S
- I V L P R I V R P F I P F C S S S P K A
- * C Y Q G * Y D H S Y H S A A A L S K Q
18961 - AGCACATATCTAAGACGGCAATTCCTGTTGAGCAGAAAGAGGTCCCAATATGTCAAC - 19020
- S T H I * D G N S C L S R K R S Q Y V N
- A H I S K T A I P V * A E R G P N M S T
- H T Y L R R Q F L F E Q K E V P I C Q H
19021 - ATGATCTGTGTCAAAGGTTTCATAGTTGTACTTTCATTGCCACAGGTTAAAGTCATTCAA - 19080
- M I L C Q R F I V V L H C H K V K V I Q
- * S C V K G S * L Y F I A T R L K S F K
- D L V S K V H S C T S L P Q G * S H S K
19081 - AGTAGTGGTGAATCTATTAGAAACCACCTATCACCATTGATAACAGCAGCATACAGCCA - 19140
- S S G E S I K K P P I T I D N S S I Q P
- V V V N L L R N H L S P L I T A A Y S H
- * W * I Y * E T T Y H H * * Q Q H T A M
19141 - TGCCAAAACATTTAATGTTATGTTGTGTCTGTACCTGCAGCCTGTGCAGTTGTCTGTC - 19200
- C Q N I * C Y G C V C T C S L C S L S V
- A K T F N V M V V S V P A C A V C L S
- P K H L M L W L C L Y L Q P V Q F V C Q
19201 - AACAAATGGACCATAGAATTTACCTTCTAAGTCAGTACCAGCGTACTCCTGTTGGAAG - 19260
- N K W T I E F T F * V S T S V Y S C W K
- T N G P * N L P S K S V P A C T P V G S
- Q M D H R I Y L L S Q Y Q R V L L L E A
19261 - CTCCATATGATGCATATAGCAGAAAGACCGCAATCATAATCATGTTAAAACCAACACT - 19320
- L H M M H I A E R H A I I I N V K T N T
- S I * C I * Q K D T Q S * S M L K P T L
- P Y D A Y S R K T R N H N Q C * N Q H Y

```

图 12 续

```

19321 - ACCCATGATCCATTAAGGAAAGAACCTTTAATGGTATGATTAGGTCTCATGGCACACTG - 19380
- T T * S I K E R T F N G M I R S H G T L
- P H D P L R K E P L M V * L G L M A H *
- H M I H * G K N L * W Y D * V S W H T D
19381 - ATAACACCAGATGGTGAACCATTGTAGCATGCTAGAACTGAAAATGTTGACCAGGTTG - 19440
- I N T R W * T I V A C * N * K C L T R L
- * T P D G E P L * H A R T E N V * P G W
- K H Q M V N H C S M L E L K M F D Q V G
19441 - GATACGGACAAATTTACTTGGGTGTCTTAGGGTTAGAAAGTATCAACTTTAGCCTAAG - 19500
- D T D K F I L G C L R V R S I N F K P K
- I R T N L Y L G V L G L E V S T L S L S
- Y G Q I Y T W V S * G * K Y Q L * A * A
19501 - CAGACAATTTTGCATAGAAATGGCCAATAACACGAAGTGAACATTGCCAGCCTGAACAAG - 19560
- Q T I L H R M A N N T K L N I A S L N K
- R Q F C I E W P I T R S * T L P A * T R
- D N F A * N G Q * H E V E H C Q P E Q E
19561 - AAAGCATGGTTGGATTGGCAATGAGCAGATCTTCATAGTTAGGATTAAGCATGTCTTC - 19620
- K A M V G F A N E Q I F I V R I K H V F
- K L W L D L R M S R S S * L G L S M S S
- S Y G W I C E * A D L H S * D * A C L L L
19621 - TGCTGTGCAAAATGACATGTCTTGGACAGTATACTGTGTCATCCAACCAATCCATTAAG - 19680
- C C A N D M S W T V Y C V I Q P Q S I K
- A V Q M T C L G Q Y T V S S N H N P L R
- L C K * H V L D S I L C H P T T I H * E
19681 - AGTTGTAGTTCACAGGTTACTTGTACCATGCCACCTTCAACTTTGCCTGACGGGAATGC - 19740
- S C S S T G Y L Y H A P F N F A * R E C
- V V V P Q V T C T M H P S T L P D G N A
- L * F H R L L V P C T L Q L C L T G M P
19741 - CATTTCCTAAAACCACTCTGCAGAACAGCAGAAGTGATTGATGTCTGTGGTGGTTGGTA - 19800
- H F P K T T L Q N S R S D * C L W W L V
- I F L K P L C R T A E V I D V C G G W *
- F S * N H S A E Q Q K * L M S V V V G R
19801 - GAGAACATCAGCACCTGAGTTGCTAAAGTCATTAGACCCCTTGGCTAAGTGGCAGCAAGC - 19860
- E N I S T * V A K V I * S L C * V A A S
- R T S A P E L L K S F R A F A K W Q Q A
- E H Q H L S C * S H L E P L L S G S K L
19861 - TGCTTCAGGATAGCTGGTAGTATCTAAGGCTCCACTGAAATACTTGTACTTGTATATAG - 19920
- C F T I A G S I * G S T E I L V L V I *
- A S R * L V V S K A P L K Y L Y L L Y R
- L H D S W * Y L R L H * N T C T C Y I E
19921 - AGCAAGATACCTGTTATACTGTGTAAGTGGCAACAGTGTCTCGCTACGCAATTTAGGTA - 19980
- S K I P V I L C K W Q Q C L A T Q F * V
- A R Y L L Y C V S G N S V S L R N F R Y
- Q D T C Y T V * V A T V S R Y A I L G T
19981 - CATTTCCTTGTGAGCAAAAAGGTACACAAAGCAGCCTCCTCGAAGGTACTAAATGTAAC - 20040
- H F L V E Q K G T Q S S L L E G T K C N
- I S L L S K K V H K A A S S K V L N V T
- F P C * A K R Y T K Q P P R R Y * M * L
20041 - TCCATTAACATGACTCTTTTCCCTAAGATAGTTGTTAAAGAACCAATGGCAGTGCCTCAG - 20100
- S I K H D S F P K I V V K E P M A V L Q
- P L N M T L F L R * L L K N Q W Q C F R
- H * T * L F S * D S C * R T N G S A S E
20101 - AGAAATACAGAATACATAGATTGCTGTTATCCAAAAGGCACAATAGGAGAAAACATGGC - 20160
- R N T E Y I D C C Y P K R H N R R K H G
- E I Q N T * I A V I Q K G T I G E N M A
- K Y R I H R L L L S K K A Q * E K T W Q

```

图 12 续

20161 - AAACCATTGAAGGTGAGCCAAGAAATGAAACATCATTGGTGAATAGAAATGTCAAGTACAA - 20220  
 - K P L K V S Q E \* N I I G E I E C Q V Q  
 - N H \* R \* A K N E T S L V K \* N V K Y K  
 - T I E G E P R M K H H W \* N R M S S T S  
 20221 - GTAAAAGACTGAGTAGACTCCCGCAGAAAGCTGTAAGCTGTTACCAGACAGATATAGT - 20280  
 - V K D \* V D S R Q K A V S W Y Q T E Y S  
 - \* K T E \* T P G R K L \* A G T R Q S I V  
 - K R L S R L P A E S C K L V P D R V \* \*  
 20281 - GAAAGACATCAAAACAAAAGTGCATTAGCAGCAACAACATGGTTGTTACTCACCAAAAC - 20340  
 - E R H Q K Q K C I S S N N M V V L T K N  
 - K D I K N K S A L A T T W L Y S P K T  
 - K T S K T K V H \* Q Q Q H G C T H Q K H  
 20341 - ACGTCTGAATTCATAAAGTAGTAGGCAGCACAGTCACCAATATGGCAATAATCCACC - 20400  
 - T S E F H K V V G S T S H Q Y G N N T T  
 - R L N F I K \* \* A A Q V T N M A I I P P  
 - V \* I S \* S S R Q H K S P I W Q \* Y H Q  
 20401 - AGCCACTACTGAAGCAGACACATCTAAAGCACCCACAGGTTGCACAAGAGGAGTAAGAT - 20460  
 - S H Y \* S R H I \* S T H R L H K R S K D  
 - A T T E A D T S K A P T G C T R G V K M  
 - P L L K Q T H L K H P Q V A Q E E \* R C  
 20461 - GTTAGCTATGAGATTCATCGCATCAACACCACAGAAAACCTCCTGATAGAGCTCTGTAATG - 20520  
 - V S Y E I H R I N T T E N S \* \* S S V M  
 - L A M R F I A S T P Q K T P D R A L \* C  
 - \* L \* D S S H Q H H R K L L I E L C N A  
 20521 - CTCATTATTAAGAACCCATCTACCCTGGTAGATAGGCCAAATACCTACTCTGACCTTTC - 20580  
 - L I I K N P S T T G R \* A N T Y F \* P F  
 - S L L R T H L P L V D R Q I P T S D L S  
 - H Y \* E P I Y H W \* I G K Y L L L T F R  
 20581 - GCATGTACCATGTCTACGTACTCAGCATCAAAGTTGTTACTACTCTAACAGAACCCTC - 20640  
 - A C T M S T V L S I K S C Y Y S N R T L  
 - H V P C L Q Y S A S K V V T T L T E P S  
 - M Y H V Y S T Q H Q K L L L L \* Q N P P  
 20641 - CAGGTAAGTGTAGGAAACTGTATGATGGAACCATCCATAAGCACATAACGAGTGTCTGG - 20700  
 - Q V S V R K L Y D G T I H K H I T S V W  
 - R \* V L G N C M M E P S I S T \* R V S G  
 - G K C \* E T V \* W N H P \* A H N E C L D  
 20701 - ACGAAGCTCACTATAAGAAATAGAACCCCTCTAGCAAATTAGTGTACATAACATATGGCAC - 20760  
 - T K L T I R N R T L \* Q I S V I T I W H  
 - R S S L \* E I E P S S K L V S \* Q Y G T  
 - E A H Y K K \* N P L A N \* C H N N M A Q  
 20761 - AGGTTGCCCATAGCATCCTTAAAAATGTACTCAGCAGCAAGAACGCAGCAGAGGT - 20820  
 - R F A H S I L K N C T L S S K N A B R G  
 - G L P I A S L K I V H S A A R T Q A E V  
 - V C P \* H P \* K L Y T Q Q Q E R K Q R \*  
 20821 - AGCAAATCACTATACTCAATGAGTTTGGAAAGGTGTGTAGCAARTGTTGCCAACAGCACT - 20880  
 - S K I T I L N E F G R C V A N V A N S T  
 - A K S L Y S M S L E G V \* Q M L P T A L  
 - Q N H Y T Q \* V W K V C S K C C Q Q H \*  
 20881 - AAAAACACGAGGTAGAAAATGCAAGAAGTCACCATTGATTGCTCTCAGCACAGTACCCGG - 20940  
 - K N T R \* K M Q E V T I D C S Q H S T R  
 - K T R G R K C K K S P L I A L S T V P G  
 - K H E V E N A R S H H \* L L S A Q Y P V  
 20941 - TAAGCCAGGCACTATGAACCAATCTCTCTTGTAAATGATAGCAGCTACTACAGGCAGCT - 21000  
 - \* A R H Y E T N L S C N D S S Y Y R A A  
 - K P G T M K P I S L V M I A A T T G Q L  
 - S Q A L \* N Q S L L \* \* \* Q L L Q G S F

图 12 续

21001 - TTTGTCATTTTGTATGAACCACCACGCTGGCTAAACCATGCGTCAAAACCAGCATGTTT - 21060  
 - F V I F V \* T T T L A K P C V K T S M F  
 - L S F L Y E P P R W L N H A S K P A C L  
 - C H F C M N H H A G \* T M R Q N Q H V Y  
 21061 - ATTTGCAAAACAATCATCAGTAGAAATGATGTCAGGAGTGACACCATCCTGAATGGCTTT - 21120  
 - I C K T I I S R N D V T S D T I L N G F  
 - F A K Q S S V E M M S R V T P S \* M A L  
 - L Q N N H Q \* K \* C H E \* H H P E W L C  
 21121 - GTAACCAATGATTTTCATTTGTGTAACCATCATGGATTGACAAATGATGTACTGGCATAAC - 21180  
 - V T N D F I C V T I M D \* Q C M Y W H N  
 - \* P M I S F V \* P S W I D N V C T G I T  
 - N Q \* F H L C N H H G L T M Y V L A \* R  
 21181 - GATATACAAACCAATGCAGCAAGAAGCACAATAATGTGGCCTAAGCATAAGTTTAAA - 21240  
 - D I T N Q C S K N A Q \* C G L K H K F K  
 - I \* Q T N A A R T H N N V A L S I S L K  
 - Y N K P M Q O E R T I M W P \* A \* V \* N  
 21241 - ACAAGTACTAACAATCTTACCACCCCTTGAGTGAGATTTTAGTAGTTATGACATTGACAAC - 21300  
 - T S T N N L T T L E \* D F S S Y D I D N  
 - Q V L T I L P P L S E I L V V M T L T T  
 - K Y \* Q S Y H P \* V R F \* \* L \* H \* Q P  
 21301 - CTGTCTAGTTGTAGCACAAGTTAGTGTAAAAGGTATGTTGTTCTTGGCAGCAGTACG - 21360  
 - L S S C S T S \* C K R Y V V L L G S S T  
 - C L V V A Q V S V K G M L F F L A A V R  
 - V \* L \* H K L V \* K V C C S S W Q Q Y E  
 21361 - AATTTGTTTACGCAGCTGTTTCAGATAAAGACATGTAGTCTTTTACATTCCAGATGAGTGA - 21420  
 - N L F T Q L F R \* R H V V F Y I P D E \*  
 - I C L R S C S D K D M \* S F T F Q M S E  
 - F V Y A A V Q I K T C S L L H S R \* V K  
 21421 - AACATTGTGACTTTTTGCTACTTGGGCATTGATATGCCTTGATTACAGTCAATACATGC - 21480  
 - N I V T F C Y L G I D M P C I T V N T C  
 - T L \* L F A T W A L I C L A L Q S I H A  
 - H C D F L L L G H \* Y A L H Y S Q Y M R  
 21481 - GCCAAGATCTCTGGGCGTCATGTTTTCAACCTTATTATAGGTGAGCATGAAATTGTTACA - 21540  
 - A K I S G R H V F N L I I G E H E I V T  
 - P R S L G V M F S T L L \* V S M K L L Q  
 - Q D L W A S C F Q P Y Y R \* A \* N C Y N  
 21541 - ACTGTCACCTGTCACTTCTAAGTCAGAGTGATGTGAAGTTTGAGACATTCATAACATC - 21600  
 - T V T C H F \* V R V M \* K F E T F N N I  
 - L S P V T S K S E \* C E S L R H S I T S  
 - C H L S L L S Q S D V K V \* D I Q \* H P  
 21601 - CTTTGTGTC AACATCGGTATCAACACCTTGTGCGGCAGCTGACACGAATGTAGAAG - 21660  
 - L C V N I G I N N T L S G S \* H E C R K  
 - F V S T S V S T T P C R A A D T N V E R  
 - L C Q H R Y Q Q H L V G Q L T R M \* K G  
 21661 - GACACCATCTAAAGCTACACCCCTTGCTAACTCGCTGTGAGCTGTAGCAACAAGTGCCTT - 21720  
 - D T I \* S Y T L C \* L A V S C S N K C L  
 - T P S K A T P F A N S L \* A V A T S A L  
 - H H L K L H P L L T R C E L \* Q Q V P \*  
 21721 - AAGTTTTTCCATAGGAACACTAAAAGTTGCTGAAAAGGTGTCGACATAAGCATCAACAT - 21780  
 - K F F H R N T K S C \* K G V D I S I K H  
 - S F S I G T L K V A E K V S T \* A S N I  
 - V F P \* E H \* K L L K R C R H K H Q T S  
 21781 - CTTAACGGAACTTCACTACTCTCCAACGTTTGATACAAGAGCTTGGTCAAGCAACAG - 21840  
 - L N G N F S T I S N V \* Y K S L V K Q Q  
 - L T E T S V L S P T F D T R A W S S N R  
 - \* R K L Q Y Y L Q R L I Q E L G Q A T E

图 12 续

21841 - AATAGGTTGGCAGATCAGCTGACTGTAGTACACAGAAGCAGACTTAGAAGCAGACTCGTC - 21900  
 - N R L A H Q L T V V H R S R L R S R L V  
 - I G W H I S \* L \* Y T E A D L E A D S S  
 - \* V G T S A D C S T Q K Q T \* K Q T R R  
 21901 - GCATTGGACTTGCATCAAAAATATGACATTAATAGGCAGTGAACCTTAGTGTGTT - 21960  
 - A F G L A I K N Y D I N R Q \* T F S V V  
 - H L D L P S K T M T L I G S E P L V L L  
 - I W T C H Q K L \* H \* \* A V N L \* C C \*  
 21961 - AGCTCTCAAATTGTCTAARTGACAAAATGGGAGAGCGGATGTCTCTCATAGGCTTTTG - 22020  
 - S S Q I V \* I D K M G E R M S L I G L L  
 - A L K L S K L T K W E S G C L S \* V F \*  
 - L S N C L N \* Q N G R A D V S H R S F D  
 22021 - ACCAGCCTTGTCAAAGTAGAGGTGAAGCCGCCATTTTCACAGCAACACTATCAACAAT - 22080  
 - T S L V K V E V K R A I F H S N T I N N  
 - P A L S K \* R \* S A P F F T A T L S T I  
 - O P C Q S R G E A R H F S Q Q H Y Q Q Y  
 22081 - ATACGATGACTGGTCAGTAGGTTGATTGGTCTTTTAACTGGAGTGACAATCAGCAGC - 22140  
 - I R \* L V S R V D W S F K L E \* Q I T S  
 - Y D D W S V G L I G L L N W S D K S R A  
 - T M T G Q \* G \* L V F \* T G V T N H E Q  
 22141 - AACTTCATCACTAATGAATGTACTACCAGTGCAAATGTGTCACAATTGAGACAATCCCA - 22200  
 - N F I T N E C T T S A K C V T I E T I P  
 - T S S L M N V L P V Q N V S Q L R Q F Q  
 - L H H \* \* M Y Y Q C K M C H N \* D N S N  
 22201 - ATTGTGAGTCTTGCAGAAGCCAGCCCTCCATTTGCATAGACATAGAAAGATCTCTTCAT - 22260  
 - I V S L A E A T A S I C I D I E R S L H  
 - L \* V L Q K P R P P F A \* T \* K D L F M  
 - C E S C R S H G L H L H R H R K I S S C  
 22261 - GCCATTAAACAATAGTGTACTCAACCGCTGTGGCAGATTGGCCTTATAGCACATCAT - 22320  
 - A I N N S C T L N A C G T I A L I A H H  
 - P L T I V V H S T R V A R L R L \* H I M  
 - H \* Q \* L Y T Q R V W H D C A Y S T S C  
 22321 - GCAAGTCGAAGAGGTGCAACCATCCATGATATGAACATAGCTCTTCCATATGTAGTAGAA - 22380  
 - A S R R G A T I H D M N I A L P Y V V E  
 - Q V E E V Q P S M I \* T \* L F H M \* \* K  
 - K S K R C N H P \* Y E H S S S I C S R K  
 22381 - AGAAGCAAAGAAGATGTACATCCTAACCATTCAGAAACGGGTGCCATTTGTACATACT - 22440  
 - R S K E D V H P N H C R N G C H L Y N T  
 - E A K K M Y I L T I A E T G A I C T I L  
 - K Q R R C T S \* P L Q K R V P F V Q Y \*  
 22441 - AATGATAAACCATGAGCCAAAGATTGCTGATGAAATGACTAGCAAATAGCCAAAGAA - 22500  
 - N D K P H E P R I A D E M T S K I A K E  
 - M I N H M S Q E L L M K \* L A K \* P K N  
 - \* \* T T \* A K N C \* \* N D \* Q N S Q R T  
 22501 - CACCTGCATTATAGCTGAAAGACCTAATAATAAAGAAATTTGCTGAACAACATATATGC - 22560  
 - H L H Y S \* K T \* \* I K E F C E Q H I C  
 - T C I I A E R P N K \* K N F V N N I Y A  
 - P A L \* L K D L I N K R I L \* T T Y M P  
 22561 - CAAAACCCACTCAGCGGCCAGACCTAAAATTTGCAAGTCTAGCTTGTACGATGAAATCGT - 22620  
 - Q N P L S G Q T \* N C Q V \* L V R \* N R  
 - K T H S A A R P K I V K S S L Y D E I V  
 - K P T Q R P D L K L S S L A C T M K S S  
 22621 - CACCTGAATGGTTTCAAGAGCTGGATAAGAATCAAGGGAGTCTAATCCACTTAACAAT - 22680  
 - H L N G F K S W I R I K G V \* S T \* T N  
 - T \* M V S R A G \* E S R E S N P L K Q M  
 - P E W F Q E L D K N Q G S L I H L N K C

图 12 续

22681 - GCTGCAAGGAAAAGAACCTTCACAGAAATCCATAGTAGTAACGTTAGACGAATTAAGATA - 22740  
 - A A R K R T F T E I H S S N V R R I K I  
 - L Q G K E P S Q K S I V V T L D E L R Y  
 - C K E K N L H R N P \* \* \* R \* T N \* D T  
 22741 - CAATTCTCTAACGCCATTACAATAAGAAGGAGCACCAAAATTAGATAAGAGTACACCAA - 22800  
 - Q F S N A I T I R R S T K I R \* E Y T K  
 - N S L T P L Q \* E G A P K L D K S T P K  
 - I L \* R H Y N K K E H Q N \* I R V H Q K  
 22801 - AGCAGCAGTTACACAGATTAGAGAACCTAAGCAAATACTTAACACAAATAGCCACATAGC - 22860  
 - S S S Y T D \* R T \* A N T \* Q Q \* P H S  
 - A A V T Q I R E P K Q I L N N N S H I A  
 - Q Q L H R L E N L S K Y L T T I A T \* R  
 22861 - GATTGTGAACAATTTAGAAAATTTGGGTGACTTCACATAATTAATGCCGGCATCCAACA - 22920  
 - D C E Q F R K F G \* L H I I N A G I Q T  
 - I V N N L E N L G D F T \* L M P A S K H  
 - L \* T I \* K I W V T S H N \* C R H P N I  
 22921 - TAATTTAGCAACTTTAACAATTTTTCACCAATAGTTGTAGGTAGTGAAGCTCTAAT - 22980  
 - \* F S N T L N T I F S N S C R \* \* S S N  
 - N L A T L L T L F L A I V V G S E A L I  
 - I \* Q H S \* H Y F \* Q \* L \* V V K L \* F  
 22981 - TCTAGAATTGGTACTTTTAGTAAAAGTACACAATGGACAATAATGTAACACATAAGG - 23040  
 - S R I G T F S K S T Q L E Q \* C K H I R  
 - L E L V L L V K V H N W N N N V N T \* G  
 - \* N W Y F \* \* K Y T I G T I M \* T H K A  
 23041 - CATATAATTGTTAAACACACAGTTGTCTAATCTCTTAGCGCAATTTGATGTTGTAATTGC - 23100  
 - H I I V K H T L C \* S L S A I \* C C N C  
 - I \* L L N T R C A N L L A Q F D V V I A  
 - Y N C \* T H V V L I S \* R N L M L \* L L  
 23101 - TGCTTGCTCCTAAGAATGGTTTGACATAAGCCAAAATTTACTCCAAGGAACACTATTAAT - 23160  
 - C L S \* E W F D I S Q N F T P R N T I N  
 - A C P K N G L T \* A K I L L Q G T L L I  
 - L V L R M V \* H K P K F Y S K E H Y \* L  
 23161 - TGCAGCAATACATGAGTGGCAATTTGTTTAAACCTAAGGCTAGTGAAGCTCATTAGG - 23220  
 - C S N T M S G N C F \* T \* G \* \* K L I R  
 - A A I P \* V A I V F K P K A S E S S L G  
 - Q Q Y H E W Q L F L N L R L V K A H \* V  
 23221 - TTTCTAATGGTAATGCTTGTGTTTCCACATAAGCAGCCATAAGATCCTCATGACCTAA - 23280  
 - F L N G N A C V F H I S S H K I L M T \*  
 - F L M V M L V F S T \* A A I R S S \* P N  
 - S \* W \* C L C F P H K Q P \* D P H D L T  
 23281 - CTCTTGTTGTTACTTTAACACCTTCATCTGATGGTTTAAAGTATGACATTGCCTACACTTC - 23340  
 - L L C Y F N T F I \* W F K Y D I A Y N F  
 - S C V T L T P S S D G L S M T L P T T S  
 - L V L L \* H L H L M V \* V \* H C L Q L R  
 23341 - GGTAGTTTTACGTCACACTCTATGACTTCCTTCTGTATGGTAGGATTTCCACTACTTC - 23400  
 - G S F H V T L Y D F L L Y G R I F H Y F  
 - V V F T S H S M T S F C M V G F S T T S  
 - \* F S R H T L \* L P S V W \* D F P L L L  
 23401 - TTCAGAGGTGGGTTGTTGACTTTACAAAGCAAGATTGTCCATTCCTTGTGTCTCTAC - 23460  
 - F R G G L L T F T S K I V H S L C V F Y  
 - S E V G C \* L S Q A R L S I P C V S S T  
 - Q R W V V D F H K Q D C P F L V C L L L  
 23461 - TGCCGAACCTTCAATGAATTTGAAGTATCTACTGGCTTTGTACTCCAAGACAACGTAA - 23520  
 - C Q N F K \* I \* S I Y W L C T P K T \*  
 - A R T S N E F E V S T G F V L Q R Q R K  
 - P E L Q M N L K Y L L A L Y S K D N V N

图 12 续

```

23521 - ACACCAAGTGTGGTTGAAACGTTGTCTGGTTGTAGCCTGGTTAATGTGCCAAACAAT - 23580
- T P S V W F E R C L G C S L V N V P N N
- H Q V F G L N V V L V V A W L M C Q T I
- T K C L V * T L S W L * P G * C A K Q L
23581 - TGGCTTATGCAGTAATTTAGCACCTTCTTGAACCTCGCTGAATAGTGTCTATAGTCAAT - 23640
- W L M Q * F S T F L E T R * I V S I V N
- G L C S N L A P F L K L A E * C L * S I
- A Y A V I * H L S * N S L N S V Y S Q *
23641 - AGCCACTACATCGCCATTCAAGTCTGGGAAGAATGTGACAGATAGCTCTCGTGAAGCTGG - 23700
- S H Y I A I Q V W E E C D R * L S * S W
- A T T S P F K S G K N V T D S S R E A G
- P L H R H S S L G R M * Q I A L V K L A
23701 - CTTTGTGAAGCCTGTCAATTGATTTAAATCATCAGCAAATTTTGTGTAGAACATGTGAG - 23760
- L C E A C H L I * I I S K F C V R T C E
- F V K P V I * F K S S A N F V L E H V S
- L * S L S F D L N H Q Q I L C * N M * V
23761 - TTTGAAATTATCAAACCTCGCATTGGTAAATGGTTGAGTTGGTACAAGGCTATAGGCTG - 23820
- F E I I K T R I W * W L S W Y K V Y R L
- L K L S K L A F G N G * V G T R S I G C
- * N Y Q N S H L V M V E L V Q G L * A A
23821 - CTCTGTATAGTAAGCATTATCCTTTTTATAATACCCATCCAATTTTGGTTCAATCTCTGT - 23880
- L C I V S I I L F I I P I Q F W F N L C
- S V * * A L S F L * Y P S N F G S I S V
- L Y S K H Y P F Y N T H P I L V Q S L C
23881 - GTAAGTAACTCCATCGAGTTTATACGACACAGGCTTGATGGTTGTAGTGTAAAGATGTTTC - 23940
- V S N S I E F I R H R L D G C S V R C F
- * V T P S S L Y D T G L M V V V * D V S
- K * L H R V Y T T Q A * W L * C K M F P
23941 - CTGTAGAAAACATCAGTCACTGGTCCTTTGTACTCTGACATCTTTGTAAGGTGAGCTCC - 24000
- L V E N I S H W S F V L * H L C K V S S
- L * K T S V T G P L Y S D I F V R * A P
- C R K H Q S L V L C T L T S L * G E L R
24001 - GTCAATACGATAGAGGGTCTCCTTAGCAGTTATATGAGTGTAAATGACCACACTGATAGTT - 24060
- V N T I E G L L S S Y M S V M T T L I V
- S I R * R V S L A V I * V * * P H * * L
- Q Y D R G S P * Q L Y E C N D H T D S Y
24061 - ACCAGTGTACTCATTGCGACATAGAATGTACCTTGCTGTAATTTATACTCAGCAGGTGG - 24120
- T S V L I R T * E C T L L * F I L S R W
- P V Y S F A H K N V P C C N L Y S A G G
- Q C T H S H I R M Y L A V I Y T Q Q V V
24121 - TGCAGACATCATAACAAAGAAGACTCTTGTGTACTAGATATTGTGTAGCATCACGACC - 24180
- C R H H N K R R L L L Y * I L C S I T T
- A D I I T K E D S C C T R Y C V A S R P
- Q T S * Q K K T L V V L D I V * H H D H
24181 - ACACACACATGGAATGGAACACCTGTCTTAAGATTATCATAAGATAGAGTACCCATATA - 24240
- T H T W N G N T C L K I I R * S T H I
- H T H G M E T P V L R L S * D R V P I Y
- T H M E W K H L S * D Y H K I E Y P Y T
24241 - CATCAGCCTTCTACACCCGTTAAGGTAGTAGTTTTCTGACCACAATGTTTACACCCAC - 24300
- H H S F Y T R * G S S F L T T M F T H H
- I T A S T P V K V V F * P Q C L H T T
- S Q L L H P L R * * F S D H N V Y T P H
24301 - ATTAAGAACTCGCTTGCAGATTCCAATTAGCATGCTGTAGAAGATGGGTCAATAGTTTC - 24360
- I K N S L C R F Q I S M L * K M G H S F
- L R T R F A D S K L A C C R R W V I V S
- * E L A L Q I P N * H A V E D G S * F L

```

图 12 续



24361 - TCTGACATCACCAAGCTCGCCAACAGTTTTATTACTGTAAGCGAGTATGAGTGCACAAAA - 24420  
 - S D I T K L A N S F I T V S E Y E C T K  
 - L T S P S S P T V L L L \* A S M S A Q K  
 - \* H H Q A R Q Q F Y Y C K R V \* V H K S  
 24421 - GTTAGCAGCATCACCAGCACGGGCTCTATAATAAGCCTCTTGAAGTGTGGTGCATTGAA - 24480  
 - V S S I T S T G S I I S L L K C W C I E  
 - L A A S P A R A L \* \* A S \* S A G A L N  
 - \* Q H H Q H G L Y N K P L E V L V H \* I  
 24481 - TTTGACTTCAAGCTGTGAAGTGTCTAATAAAACACTAGACAAATACAATTGTTATCAGC - 24540  
 - F D F K L L K C \* \* N T R Q I T I V I S  
 - L T S S C \* S A N K T L D K \* Q L L S A  
 - \* L Q A V E V L I K H \* T N N N C Y Q P  
 24541 - CCATTAAATGAAGTTAAACCACCAACTTGAGGAAATTTCCATTCTTTGTGGTGGTTAA - 24600  
 - P F N \* S \* T T N L R K F P F L C V V \*  
 - H L I E V K P P T \* G N F H F F V W F K  
 - I \* L K L N H Q L E E I S I S L C G L K  
 24601 - AGCAGACATGTACCTACCAAGAAACTCTCATCAAGAGTATGGTAGTACTCGAAAGCTTC - 24660  
 - S R H V P T K K T L I K S M V V L E S F  
 - A D M Y L P R K L S S R V W \* Y S K A S  
 - Q T C T Y Q E N S H Q E Y G S T R K L H  
 24661 - ACTACGTAGTGTGCATCACTAGGTAGTACAAGAAAGTCTTACCCCTCATGATTTACATG - 24720  
 - T T \* C V I T R \* Y K E S L T L M I Y M  
 - L R S V S S L G S T K K V L P S \* F T \*  
 - Y V V C H H \* V V Q R K S Y P H D L H E  
 24721 - AGGTTTAAATTTTGTAAACATCAGCACCATCCAGTATGTTGGACCAAACTGCTGTCCATA - 24780  
 - R F N F C N I S T I Q V C W T K L L S . I  
 - G L I F V T S A P S K Y V G P N C C P Y  
 - V \* F L \* H Q H H P S M L D Q T A V H M  
 24781 - TGTCATAGACATATCCCAAGCTGTGTGTGGAGATTAGTGTGTGCCACAGTTGTGAACAC - 24840  
 - C H R H I H K L C V E I S V V H S C E H  
 - V I D I S T S C V W R L V L S T V V N T  
 - S \* T Y P Q A V C G D \* C C P Q L \* T L  
 24841 - TTTTATAGTCTTAACCTCCCGCAGGGATAAGAGACTCTTTAGTTTGTCAAGTGAAGAAC - 24900  
 - F Y S L N L P Q G \* E T L \* F V K \* K N  
 - F I V L T S R R D K R L F S L S S E R T  
 - L \* S \* P P A G I R D S L V C Q V K E P  
 24901 - CTCACCGTCAAGATGAAACTCGACGGGGCTCTCCAGAGTGTGGTACACAATTTGTCCAC - 24960  
 - L T V K M K L D G A L Q S V V H N F V T  
 - S P S R \* N S T G L S R V W Y T I L S P  
 - H R Q D E T R R G S P E C G T Q F C H H  
 24961 - ACGCTTAAGAAATTCACACCTAACTCTGTACCGTGTCTGAATAGGACCAATCTCTGTA - 25020  
 - T L K K F N T \* L C T L S \* I G P I S V  
 - R L R N S T P N S V R C P E \* D Q S L \*  
 - A \* E I Q H L T L Y A V L N R T N L C K  
 25021 - AGAGCCAGCCAAAGAAACTGTTTCTACAAAGTGCTCCTCAGATGTCTTTGATGACGAAGT - 25080  
 - R A S Q R N C F Y K V L L R C L \* \* R S  
 - E P A K E T V S T K C S S D V F D D E V  
 - S Q P K K L F L Q S A P Q M S L M T K \*  
 25081 - GAGGTATCCATTATATGTAGTAACAGCATCTGGTGTATGATACTGACACTACGGCAGGAGC - 25140  
 - E V S I I C S N S I W \* \* Y \* H Y G R S  
 - R Y P L Y V V T A S G D D T D T T A G E A  
 - G I H Y M \* \* Q H L V M I L T L R Q E L  
 25141 - TTTAAGAGAACGCATACAGCGCGCAGCCTCTTCAAGATTAACCAATGTGTGCATAACC - 25200  
 - F K R T H T A R S L F K I K T M C H I T  
 - L R E R I Q R A A S S R L K P C V T \* P  
 - \* E N A Y S A Q P L Q D \* N H V S H N Q

图 12 续

25201 - AATGGCATTGTGACAAGCGGCTCATTAGAGAGTTGAGCTTCGTAATAATAGAGCTAC - 25260  
 - N W H C D K R L I \* R V Q L R N N R S Y  
 - I G I V T S G S F R E F S F V I I E A T  
 - L A L \* Q A A H L E S S A S \* \* \* K L Q  
 25261 - AGGCTCTTACTAGTATAAAGAAGAATCGGACACCATAGTCAACGATGCCCTCTTGAAT - 25320  
 - R L F T S I K E E S D T I V N D A L L N  
 - G S L L V \* K K N R T P \* S T M P S \* I  
 - A L Y \* Y K R R I G H H S Q R C P L E F  
 25321 - TTTAATTCCTTATACTTACGTTGGATGGTTGCCATTATGGCTTAACATCCATGCATAT - 25380  
 - F N S F I L T L D G C H Y G S N I H A Y  
 - L I P L Y L R W M V A I M A L T S M H I  
 - \* F L Y T Y V G W L P L W L \* H P C I \*  
 25381 - AGGCATTAATTTCTGTCTCTCAGCATGAGCAAGCATTCTCTCAAATCCAGGATAC - 25440  
 - R H \* F S C L F S M S K H F S Q I P G Y  
 - G I N F L V S S A \* A S I S L K F Q D T  
 - A L I F L S L Q H E Q A F L S N S R I Q  
 25441 - AGTTCCTAGAATCTCTTCTTAGCATTAGGTGCTTCTGAAGGTAGTACATAAAATGCAGA - 25500  
 - S S \* N L F L S I R C F \* R \* Y I K C R  
 - V P R I S S L A L G A S E G S T \* N A D  
 - F L E S L P \* H \* V L L K V V H K M Q I  
 25501 - TTTGCATTTCTTAAGAGCAGTCTTAGCTTCTCAAGTGTATACCAGCACATCCTTGTC - 25560  
 - F A F L K S S L S F L K C I T S T S L S  
 - L H F L R A V L A S S S V \* P A H P C P  
 - C I S \* E Q S \* L P Q V Y N Q H I L V Q  
 25561 - AGGGTACGTGGTTATATACTCATCAACTGGCACTTTCTCAAGCTCTTGAGAGCATCTC - 25620  
 - R V R G Y I L I N W H F L Q S S \* E H L  
 - G Y V V I Y S S T G T F F K A L E S I S  
 - G T W L Y T H Q L A L S S K L L R A S Q  
 25621 - AGTAGTCCACCAGCCTTTTTGGAGGGTATTACACACAAGTGATATCACCCTAGTGTAT - 25680  
 - S S A T S L F G G Y Y N T S D I T T S D  
 - V V P P A F L E G I T T Q V I S P L V I  
 - \* C H Q P F W R V L Q H K \* Y H H \* \* \*  
 25681 - AACATCACCTACCATGTAAGGTGCATCCTTCTCAAGGAAAGACATATCTTCACTCTAG - 25740  
 - N I T Y H V R C I L L K E R H I F T S K  
 - T S P T M \* G A S F S R K D I S S P L S  
 - H H L P C K V H P S Q G K T Y L H L \* A  
 25741 - CATGTTCTGAGAATCATGGTAAGCTTACCATTGATATCAGCAACAAGGTAACCTTATT - 25800  
 - H V L R I M V K L T I D I S K Q E \* L I  
 - M F \* E S W \* S L P L I S A N K S N L L  
 - C S E N H G K A Y H \* Y Q Q T R V T Y W  
 25801 - GGTAAGAACTTAGTTTCTCCAGTGTGTGGTAACCTCATCAATGCAGGCCTTATTTT - 25860  
 - G K K L S F F Q C C G N L I N A G L N F  
 - V R N L V S S S V V T S S M Q A L I F  
 - \* E T \* F L P V L W \* P H Q C R P \* F L  
 25861 - TGGCTTCACATCGACAGGCTTCTGTACGACAGATTCTCCTCAGTTTTGGAATCTTCTGT - 25920  
 - W L H I D R L L Y D R F L L S F G I F C  
 - G F T S T G F C T T D F S S V L E S S V  
 - A S H R Q A S V R Q I S P Q F W N L L C  
 25921 - GTTTGGTGGCTCCTCTGTTTAGGTGCTTCACTCTAGGCTTCAGGTTATCAAGATAATC - 25980  
 - V W W L L L F R C F H S R L Q V I K I I  
 - F G G S S C L G A S T L G F R L S R \* S  
 - L V A P L V \* V L P L \* A S G Y Q D N P  
 25981 - CATGACAACTGCTCATAAAGAGCTTTGTCACTGCAATATAAACCTGTGTACGAC - 26040  
 - H D N L L I K S F V I D C N I N L C T N  
 - M T T C S \* R A L S L T A I \* T C V R T  
 - \* Q P A H K E L C H \* L Q Y K P V Y E P

图 12 续

26041 - CGTCTGCACGCACACTTGTAAAGACTGAAGTGGTTTAGCACCAAATATGCCTGCTGACAA - 26100  
 - R L H A H L \* R L K W F S T K Y A C \* Q  
 - V C T H T C K D \* S G L A P N M P A D N  
 - S A R T L V K T E V V \* H Q I C L L T T  
 26101 - CAATGGTCAAGTAAGATGTCCTGTGATTTGAAATTTTCATATGCTGCCTTAAGAAGCTG - 26160  
 - Q W C K \* D V L \* I E I F I C C L K K L  
 - N G A S K M S C E L K F S Y A A L R S W  
 - M V Q V R C P V N \* N F H M L P \* E A G  
 26161 - GATGTCCTCACCTGCAATTTAGGTTAGGTCCAACAACATGCAGACACTTCTTAGCAAGATT - 26220  
 - D V L T C I \* V R S N N M Q T L L S K I  
 - M S S P A F R L G P T T C R H F L A R L  
 - C P H L H L G \* V Q Q H A D T S \* Q D Y  
 26221 - ATGTCCGAAAGCAACAAGACCCCTCTACTGTAAGAGGGCCATTTAGCTTAATGTAATC - 26280  
 - M S R K Q T R P S Y C K R A I \* L N V I  
 - C P E S K Q D P P T V R G P F S L M \* S  
 - V Q K A N K T L L L \* E G H L A \* C N H  
 26281 - ATCACTCCTCTTTGTCATGGCACCATTGGTTCCTGTTGAGTGCACCTGCTACACCACC - 26340  
 - I T L L L H G T I G C L V E C T C Y T T  
 - S L S F C M A P L V A L L S A P A T P P  
 - H S P F A W H H W L P C \* V H L L H H H  
 26341 - ACCATGTTTCAGGTGTATGTTAGCAGCATTACAATCACCATAGGATTAGCACTTTGTGC - 26400  
 - T M F Q V Y V S S I Y N H H R I S T L C  
 - P C F R C M L A A F T I T I G L A L C A  
 - H V S G V C \* Q H L Q S P \* D \* H F V P  
 26401 - CTCCTAACGATGTCACACATTTAATGGCAACATTGTCAGTAAGTTTTAAATAACCAGT - 26460  
 - L L N D V N T F N G N I V S K F \* I T S  
 - S L T M S T H L M A T L S V S F K \* P V  
 - P \* R C Q H I \* W Q H C Q \* V L N N Q \*  
 26461 - AAATGATTAAGTGGTCTTCAGGTGTAGGTTCTGGTTCGGCTCAATCTCTGATTGCTC - 26520  
 - K L I N W F F R C R F W F W L N L \* L L  
 - N \* L T G S S G V G S G S G S I S D C S  
 - T D \* L V L Q V \* V L V L A Q S L I A Q  
 26521 - AGTAGTATCATCCAGCCAGTCTTCCCTCTTCTTCTTCCCTCAACTCGAACTGTTTCAGCTGA - 26580  
 - S S I I Q P V F L F F F L N S N C F S \*  
 - V V S S S Q S S S S S S S S T R T V S A E  
 - \* Y H P A S L P L L L P Q L E L F Q L R  
 26581 - GGCACCAATTCAGAGGGAGACCTTGATAATCATCCTCTGTACCGTACTCATGTTTACA - 26640  
 - G T K F Q R E T L I I I L C T V L M F T  
 - A P N S R G R P \* \* S S S V P Y S C S Q  
 - H Q I P E G D L D N H P L Y R T H V H R  
 26641 - GGTTTCATCAATTTCTTCTCCTCAGACTCTGCATCGTCTTCTTCTCCTCATCTGGAGG - 26700  
 - G F I N F F F L T L C I V L F F L I W R  
 - V S S I S S S H S A S S S S S S S G G  
 - F H Q F L L P H T L H R P L L P H L E G  
 26701 - GTAAAAGGAACAATACATACGTGATGAAAAGTTTTCTTCCAGCATCATCAAAATAGTA - 26760  
 - V K G T I H T \* \* K V F F T S I I K \* V  
 - \* K E Q Y I R D E K F S S P A S S N K \*  
 - K R N N T Y V M K S F L H Q H H Q I S R  
 26761 - GAATGTAGCTACACTCCACTCATCAAGATCAATACCCATGTTGGTAAGGAGATCAGAAAC - 26820  
 - E C S Y T P L I K I N T H V G K E I R N  
 - N V A T L H S S R S I P M L V R R S E T  
 - M \* L H S T H Q D Q Y P C W \* G D Q K L  
 26821 - TGGTTGTAAGTCTTCAACAGCCTCTGCTACAACACATGCAAACTCAGTAACTTCGGT - 26880  
 - W L \* S L H N S L C Y N T C K L S N F G  
 - G C K V F T T A S A T T H A N S V T S V  
 - V V K S S Q Q P L L Q H M Q T Q \* L R Y

图 12 续

26881 - ACCGGATTCAACAGTGTAGACAGAGCACATTTTCATTAAGCACTTTGTCAACACGTTTCATC - 26940  
 - T G F N S V D R A L F I K H F V N T F I  
 - P D S T V \* T E H F S L S T L S T R S S  
 - R I Q Q C R Q S T F H \* A L C Q H V H Q  
 26941 - AAGCTCAAATGTGATTCTCACATTCTTGTAACTTGAACCTTCCCAAACAGTATCTTCTCC - 27000  
 - K L K C D S H I L V T L N F P N S I F S  
 - S S N V I L T F L \* P \* T S Q T V S S P  
 - A Q M \* F S H S C N L E L P K Q Y L L Q  
 27001 - AAAGGTTACACCTTTAATTGGTGCACCCCTTTTAAGCGAAGACATTGTTTGTAGCCAG - 27060  
 - K G Y T F N W C T P F \* A K D I V C S Q  
 - K V T P L I G A P P F K R K T L F V A S  
 - R L H L \* L V H P L L S E R H C L \* P V  
 27061 - TAAACCAGGAGACAATGCCGAGTATTGTTCTTGTCTTAACTCTCTAAGAGCATGAGGCC - 27120  
 - \* T R R Q C A V L F F V L N L \* E H E A  
 - K P G D N A Q Y C S L S L I S K S M R P  
 - N Q E T M R S I V L C P \* S L R A \* G H  
 27121 - ATTTACACAGACTGGTGTGCCGACGATAGCTCCATTTGTGAGCTATCAACGGGGCTCTC - 27180  
 - I Y T D W C A D D S S I C E A I N G R L  
 - F T Q T G V P T I A P F V K L S T G V S  
 - L H R L V C R R \* L H L \* S Y Q R A S R  
 27181 - GAGTGCCTCGAGTTCACCGTCTTGTGAGAACAACCTCCTCAGAGGTAAGTACTGTGTGTCATG - 27240  
 - E C F E F T V L E N N L L R G K Y C V M  
 - S A S S S P F L R T T S S E V S T V S H  
 - V L R V H R S \* E Q P P Q R \* V L C H V  
 27241 - TGAATCACCTTCAAGAAAGGTTACTTCTTTTGGTGCCTTAAGAGGCATGAGTAGTTGCAG - 27300  
 - \* I T F K K G Y F F W C L K R H E \* L Q  
 - E S P S R K V T S F G A L R G M S S C S  
 - N H L Q E R L L L L V P \* E A \* V V A A  
 27301 - CTGCTCCTTGCCACGTATACACTGACGGTAAAGTCCCTTGCTTTGAGCGATGAAGACTTC - 27360  
 - L L L A T Y T L T V K S L A L S D E D F  
 - C S L P R I H \* R \* S P L L \* A M K T S  
 - A P C H V Y T D G K V P C F E R \* R L H  
 27361 - ACCTAAGTTGAGTGTGCAACTTGGCCGACGATAGTACTGACTTGATCAATGCACATTC - 27420  
 - T \* V E \* S Q L C A S D S D L I N A H F  
 - P K L S D R N F A P A I V T \* S M H I S  
 - L S \* V I A T L R Q R \* \* L D Q C T F R  
 27421 - GAGTGCCTTGTTAACAACATCAATGAAGCATTTCACAATCCTTGATGTTATCTGAAGC - 27480  
 - E C L V N N I N E A F Y T I L D V I \* S  
 - S A L L T T S M K H F T Q S L M L S E A  
 - V P C \* Q H Q \* S I L H N P \* C Y L K Q  
 27481 - AACCTGATTTGACCCTTGACGATGTCAAAAACACCTGTAATGAGAAATTGAGAATCTC - 27540  
 - N L Y L T L D D V K N T C N E K F E N L  
 - T C I \* P L T M S K T P V M R N L R I S  
 - P V F D P \* R C Q K H L \* \* E I \* E S P  
 27541 - CCAAGCATCCTTGAGAAATCAACTCCTGCCTAAGTTTCGCCTCAATCCATTCAAGAT - 27600  
 - P S I L E K F N S C T K F R L N P F K D  
 - Q A S L R N S T P A L S F A S I H S K I  
 - K H P \* E I Q L L H \* V S P Q S I Q R \*  
 27601 - AGGCCTGAGTTTTTCAACAGTAGTGCCTAAAAGATTAGACAACCACTGAGAAGTCTGTTG - 27660  
 - R P E F F N S S A Q K I R Q P L R S L L  
 - G L S F S T V V P K R L D N H \* E V C C  
 - A \* V F Q Q \* C P K D \* T T T E K S V V  
 27661 - TACAAGACCACCAGTTACATATGCCATAATATGACACTGTTGGTGAGCAGGTTCTGAAGT - 27720  
 - Y K T T S Y I C H N N D T V G E Q V \* S  
 - T R P P V T Y A I I M T L L V S R S E V  
 - Q D H Q L H M P \* \* \* H C W \* A G L K Y

图 12 续

27721 - ATAAACCATGGCGTCGACAAGACGTAATGACTGTTGAGAAATACCATCAAGTATGGTGAC - 27780  
 - I N H G V D K T \* \* L F R N T I K Y G D  
 - \* T M A S T R R R N D C S E I P S S M V T  
 - K P W R R R Q D V M T V Q K Y H Q V W \* Q  
 27781 - AGCTGCTCTTTGCAAATCAGGAATTGAGTGGTTTCTGTCATCAAGTGTGCGCGCAAAAT - 27840  
 - S C S L Q I R N \* V V C C I K C A R K N  
 - A A L C K S G I E W F A A S S V R A K I  
 - L L F A N Q E L S G L L H Q V C A Q K L  
 27841 - TGATCTGATAACACCAGCAGCCTGTGAGGGAAACCACACAGTGGTGTAAACTGATCT - 27900  
 - \* S D N T S S L \* G K T T Q W C \* N \* S  
 - D L I T P A A C E G K P H S G V K T D L  
 - I \* \* H Q Q P V R E N H T V V L K L I S  
 27901 - CTGTTGTCCAATGTTCCAAGCACCTTTTACGGGCTTTCCCTTGGTAACTTTATAGTTACC - 27960  
 - L L S N V P S T F Y G L S L G N F I V T  
 - C C P M F Q A P F T G F P L V T L \* L P  
 - V V Q C S K H L L R A F P W \* L Y S Y R  
 27961 - GCAGGACTCAACAATGGTTTTGAAAGACTGTAAATCAAGACTCTTTATAGTGTCAATAAA - 28020  
 - A G L N N G F E R L V I K T L Y S V N K  
 - Q D S T M V L K D L \* S R L F I V S I K  
 - R T Q Q W F \* K T C N Q D S L \* C Q \* R  
 28021 - GGCACCTGTAGAAGCAGAGAAGATGCCAAAATGATGGCAACCTCTTCATTCAAATGAAA - 28080  
 - G T C R S R E R C Q N D G N L F I Q M K  
 - A L V E A E K D A K M M A T S S F K \* K  
 - H L \* K Q R K M P K \* W Q P L H S N E N  
 28081 - ATCGCCAACAATGTTAATGTTAACAGTTTACGACTCAGTATCTCAAGGAGATCCTCATT - 28140  
 - I A N N V N V N T F T T Q Y L K E I L I  
 - S P T M L M L T R S R L S I S R R S S F  
 - R Q Q C \* C \* H V H D S V S Q G D P H S  
 28141 - CAAGGTCTCCACATTGTCACCAGTAATGCCAGTATGGCCTGAGCCAATATCAGCACTAGC - 28200  
 - Q G L H I V T S N A S M A \* A N I S T S  
 - K V S T L S P V M P V W P E P I S A L A  
 - R S P H C H Q \* C Q Y G L S Q Y Q H \* H  
 28201 - ACGAGGAACCCAGTAGGCACGCTTATTATAGCAGCCAACATAGGCCAACACACAGCCTCC - 28260  
 - T R N P V G T L I I A A N I G K H T A S  
 - R G T Q \* A R L L \* Q P T \* A N T Q P P  
 - E E P S R H A Y Y S S Q H R Q T H S L Q  
 28261 - AAAACATCTAGTCTACCTCCCTTGGGAGTTCGAGTTTCAATGTTTGGTGGTTGTGATA - 28320  
 - K T S S P T S L A E S S F N V \* V V V I  
 - K H L V L P L R S R V S M F E W L \* \*  
 - N I \* S Y L P C G V E F Q C L S G C D N  
 28321 - ATCTGCAACACTATGCTCAGGTCCAATCTCTGGGTCTTGACAGGCAGGACATGGCATT - 28380  
 - I C N T M L R S N L W V L T G R T W H F  
 - S A T L C S G P I S G S \* Q A G H G I F  
 - L Q H Y A Q V Q S L G L D R Q D M A F S  
 28381 - CACTACAGCATAGTAGGTAGGTACCCACATGTAGTAGTCTTCAATAACTAAATTTTC - 28440  
 - H Y S I S R \* V P T C S R S F N N \* I F  
 - T T A L V G R Y P H V V G P S I T K F S  
 - L Q H \* \* V G T H M \* \* V L Q \* L N F Q  
 28441 - AGTGCCACAATGTTTACAAGTGGCTTTTCAGAAAGTCGCACGTCTGCCATGAACTTCATC - 28500  
 - S A T M F T S G F Q K V A R L P \* N F I  
 - V P Q C S Q V A F R K S H V C H E T S S  
 - C H N V H K W L S E S R T S A M K L H R  
 28501 - GCAATGATTACATTTTCATCAAGGTAGACAAGTGCATATTGTTACTCTGTGGAGATGC - 28560  
 - A M I T F H Q G R Q V H I V T L L W R C  
 - Q \* L H F I K V D K C I L L H S C G D A  
 - N D Y I S S R \* T S A Y C Y T P V E M Q

图 12 续

28561 - AACAGGGTACACAGAGCGTATACGCCCCATGAAACCCCTCAGTCTTTTTCTTTTCAACAG - 28620  
 - N R V H R A Y T P H E T L S L F L F N T  
 - T G Y T E R I R P M K P S V F F F S T R  
 - Q G T Q S V Y A P \* N P Q S F S F Q H V

28621 - TGGTTGAATGACTTTGACTTTTGGTTAAGAGGAAACCAAACCTTGGGCATTCCCCTTT - 28680  
 - W L N D P D F \* V K R K H K L W A F P F  
 - G \* M T L T F E L R G N T N F G H S P L  
 - V E \* L \* L L S \* E E T Q T L G I P L \*

28681 - GAAAGTGTCAAATTTCTGGCACTCTTAATTTGGAAGGGTGTCTGGTCTCGTAGCTCTT - 28740  
 - E S V K F L G T L N F E G C L V L V A L  
 - K V S N F L A L L I S K G V W C S \* L L  
 - K C Q I S W H S \* F R R V S G A R S S Y

28741 - ATCAGAGCGCTCAGTGAACAGGCAATTTTCATGCTCATGGTCACGGCAGCAGTAGACACC - 28800  
 - I R A L S E P G N F M L M V T A A V D T  
 - S E R S V N Q A I S C S W S R Q Q \* T P  
 - Q S A Q \* T R Q F H A H G H G S S R H L

28801 - TCTCTCGACTCGATGTAATCAAGTTGTTGCGAAGAGTGCACATTGACTTGCCCGCGCG - 28860  
 - S L R L D V I K L F G K S A H \* L A R A  
 - L F D S M \* S S C S E R V H I D L P A R  
 - S S T R C N Q V V R K E C T L T C P R V

28861 - TGCGAGAAAATCTTTGATGCAATCAAGAGGGTACCATCTGGGCCACAGAATGTTGTC - 28920  
 - C E K I F D A I K R V P I W A T E I V V  
 - A R K S L M Q S R G Y P S G P Q K L L S  
 - R E N L \* C N Q E G T H L G H R N C C R

28921 - GACATAGCGAGTACTGCACCTCCATTGAGCTCAGCAGTGGAGTTCACGGAGTGCACCACT - 28980  
 - D I A S D C T S I E L T S E F T E C T T  
 - T \* R V T A P P L S R V S S R S A P L  
 - H S E \* L H L H \* A H E \* V H G V R H C

28981 - GCCATGCTTAGTGTTCAGTTTTGTTTCATAATCTTCAATGGGATCAGTGCCAAAGCTCGTC - 29040  
 - A M L S V P V L F I I F N G I S A K L V  
 - P C L V F Q F C S \* S S M G S V P S S  
 - H A \* C S S F V H N L Q W D Q C Q A R H

29041 - ACCTAAGTCATAAGACTTTAGATCGATGCCATAGCTATGACCACCGCTCCCTTATTACC - 29100  
 - T \* V I R L \* I D A I A M T T G S L I T  
 - P K S \* D F R S M P \* L \* P P A P L L P  
 - L S H K T L D R C H S Y D H R L P Y Y R

29101 - GTTCTTACGAAGAAGAACATTGCGGTATGCAATGGGGTTTCGCCACATGTGGCAGGAG - 29160  
 - V L T K K N I A V C N W G F A H M W H E  
 - F L R R R T L R Y A I G V S P T C G T S  
 - S Y E E E H C G M Q L G F R P H V A R V

29161 - TACTCCCAGTGTATACCGCTACGACCGTACTGAAATGCCGTCCATTTCTGCAACCAGCTC - 29220  
 - Y S Q C Y T A T T V L N A V H F C N Q L  
 - T P S V I P L R P Y \* M P S I S A T S S  
 - L P V L Y R Y D R T E C R P F L Q P A Q

29221 - AACGACCTTGTGGCGGTGATGGTGCTTAAGGCATCAGAACGTTAATGAACACATAGGG - 29280  
 - N D L V A V I G A \* G I R T F N E H I G  
 - T T L W P \* L V L K A S E R L M N T \* G  
 - R P C G R D W C L R H Q N V \* \* T H R A

29281 - CTGTTCAAGCTGGGGCAGTACGCCCTTTTCCAGCTCTACTAGACCACAAGTGCCATTTTT - 29340  
 - L F K L G Q Y A F F Q L Y \* T T S A I F  
 - C S S W . G S T P F S S S T R P Q V P F L  
 - V Q A G A V R L F P A L L D H K C H F \*

29341 - GAGGTGTTCCAGTGCCTCCGATAGGGCCCTCTCCACAGAGTCCCCGAAGCCACGCACTAG - 29400  
 - E V F T C L R \* G L F H R V P E A T H \*  
 - R C S R A S D R A S S T E S P K P R T S  
 - G V H V P P I G P L P Q S P R S H A L A

图 12 续

```

29401 - CACGTCTCTAACCTGAAGGACAGGCAAACCTGAGTTGGACGTGTGTTTTCTCGTTGACACC - 29460
- H V S N L K D R Q T E L D V C F L V D T
- T S L T * R T G K L S W T C V F S L T P
- R L * P E G Q A N * V G R V F S R * H Q
29461 - AAGAACAAGGCTCTCCATCTTACCTTTTCGGTCCACCCGGACGAAACCTAGGTATGCTGA - 29520
- K N K A L H L T F R S H P D E T * V C *
- R T R L S I L P F G H T R T K P R Y A D
- E Q G S P S Y L S V T P G R N L G M L M
29521 - TGATCGACTGCAACACGGACGAAACCGTAAGCAGTCTGCAGAAGAGGGACGAGTTACTCG - 29580
- * S T A T R T K P * A V C R R G T S Y S
- D R L Q H G R N R K Q S A E E G R V T R
- I D C N T D E T V S S L Q K R D E L L V
29581 - TTTCTTGTCAACGACAGTAAATTTATTATTGTTTATACTGCGTAGGTGCACTAGGCATG - 29640
- F L V N D S K I Y Y C L Y C V G A L G M
- F L S T T V K F I L V Y T A * V H * A C
- S C Q R Q * N L L L F I L R R C T R H A
29641 - CAGCCGAGCGACAGCTACACAGATTTTAAAGTTCGTTAGAGAACGATCTACAAGAGAT - 29700
- Q P S D S Y T D F K V R L E N R S T R D
- S R A T A T Q I L K F V * R T D L Q E I
- A E R Q L H R F * S S F R E Q I Y K R S
29701 - CGAGGTTGGTTGGCTTTTCCTGGGTAGGTAAAAACCTAATAT - 29742
- R G W L A F P G * V K T * Y X
- E V G W L F L G R * K P N X
- R L V G F S W V G K N L I X

```

图 12 续

N 基因引物(29247-29410 位核苷酸)

150# (5'-gactgatgaagctcaggcctt-3')

200# (5'-cttgtgtggtcacatgagtg-3')

S 基因引物(24751-25049 位核苷酸)

131# (5'-cacagaggaacttctttt-3')

132# (5'-tccaattcttgaaggatcaatgag-3')

图 13



ANGTCTGATAATGGACCCCAATCAAAACCAAGTAGTGCCCCCGCCATTACATTTGGTGGACCCACAGATTCAACTGCAATAAACCCAGAAATGGAGGACG  
 CAATGGGGCAGGCCAAAACAGCGCCGACCCCAAGGTTTACCCTAATAATACATGCGGCTTTGGTTACACAGCTCTCACTCAGCATGGCAAGGAACTTA  
 GATTCCTCGAGGCCAGGGCGTCCAAATCAACACCAATAGTGGTCCAGATGACCAAAATGGCTACTACCGAAGAGCTACCCGACGAGTTCGTGGTGGT  
 GACGGCAAAATGAAAGAGCTCAGCCCCAGATGGTACTTCTATTA CCTAGGAACCTGCCCCCAGAGCTTTCACCTTCCCTACGGCGCTAACAAAAGAAGGCAT  
 CGTATGGGTTGCCAATGAGGGAGCCCTTGAATACACCCCAAGCCACATGGSCACCCGCAATCCTAATAACAATGCTGSCCACCGTGTCTACAACCTTCCCTC  
 AAGGAACAACATTTGCCAAAGGCTTCTACCGCAGAGGGAAAGCAGAGGGCGGCAAGCTCAAGCCCTCTTCTCGCTCCTCATCACGCTAGTTCGCCGGTAAATCAAGA  
 AATTCAACTCCTGGCAGCAGTAGSSGAAATTTCTCCTGCTCGAATGGCTAGCGGAGGTGGTGAACCTGCCCTCGGCTATTGCTGTAGACAGATTGAA  
 CCAGCTTGAGAGCAAGTTTCTGGTAAAGGCCAA  
 CAACAACAAGGCCAACTGTCACTAAGAAATCTGCTGTGAGGCATCTAAAAGCCTCGCCAAAACGTAAGCTGACTGCCACAAAACAGTACAACGTCACCTCA  
 AGCATTTGGGAGACGTGGTCCAGAACAAACCCCAAGGAATTTCCGGGGACCAAGACCTAATCAGACAAGGAATGATTACAAA CATTTGGCCCGCAAAATTG  
 CACAATTTGCTCCAAATGCTCTGCAATTTTGGAAATGTCACGGCATTTGGCAATGGAAGTCAACACCTTCGGGAACATGGCTGACTTATCATGGAGCCATT  
 ARAATTGGATGACAAAGATCCCAAATTCAAAGCAACGTCATGCTGAAACAGCCACATGAGCCATACAAAACATTTCCCAACCAACAGAGCCCTAAAAA  
 GGACAAAAGAAAAGACTGATGAAGCTCAGCCCTTTGCCGAGAGACAAAAGAGCAGCCCACTGTGACTCTTCTTCTCCTGGGCTGACATGGATGATT  
 TCTCCAGACAACTTCAAATTTCCATGATGGAGCTTCTGCTGATTCRACTCAGGCATAA

图 14A

MSDNGPQSNQRSAPRITEGGPTDSTDNNQNGRNGARPKQRRPQGLPNNNTASWFTALTQHGKEELRFRGQVPIINTNSGPDQIGYRRATRRVRGG  
DGKKELSRWYFYILGTGPEASLPYGANKEGIVVATEGALNTERKDHIGTRNPNNNAATVLLPQGTLLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSRSRGNRSR  
NSTPGSSRGNSPARMASGGGETALALLLDRIJNOLESKVSQKGGQQGQVTVTKKSAEAASKKPRQKRTATKQYNVTQAFGRRGPEQTQGNFGDQDLIR  
QGTDYKHWFPQIAQEPASASAFGMSRIGNEVTPSGIWLTYHGAIKLDDKDPQFKDNVILLNKHIDAYKTFEPEPKKKKKTDEAQLPQRQKKQPT  
VTILEPADMDDFSRQLONSMMSGASADSTQA

图 14B

ATGTTTATTCTTATTCTTACTCTCACTAGTGGTAGTGACCTTGACCCTGGTCCACCACTTTTGGATGATGTTCAAGCTCCTAATTACACTCAAATACTCTCATC  
 TATCAGGGGGTTTACTATCCTGATGAAATTTTATAGATCAGACACTCTTTATTATTAACTCAGGATTTTATTCTTCCATTTTATTCTAAATGTTACAGSGTTTCATACTA  
 TTAATCATAGCTTGGCAACCCGTGCATACCCCTTTAAGGATGGTATTTATTATTGGCTGCCACAGAGAAUCAAAATGTTGTCCGTGGTTGGGTTTGGTTCTACCAATG  
 AACAAAGTCCAGTCCGTTGATTATTAACAATTTACTAATAGTTTATACCGACATGTAACTTTGAATYGTGACAAACCCCTTCTTTGCTGTCTTCTAAACC  
 CAGGGTACACAGACACTACTAGATATTCGATTAATGCATTTAATTGCCATTTTCAGGATACATAATGATGCTTTTCGCTTGANGTTCAGAAAAGTCAGGTAAT  
 TTRAACTTACGAGATTTGTTTTRAAAATAVARAGATGGGTTCCTCHTATGGTTTATAAGGCTATCAACCTAATGATGTTAGTTCGTGATCTAACCTTCYGGTTTTAACC  
 ACTTTGAAACCCTAATTTAAGTGGCTCTTGGTATTAACATTAACAATTTAGAGCCCTTTCTACAGCCCTTTACAGCCCTTTTCACCTGCTCAAGRCATTTGGGCCACGTCCAGCTGC  
 AGCCTAFTTTGTGGCTATTTAAAGCCCACTACATTTTATGCTCAAGTATGATGAAAATGGTACAAJTCACAGATGCTGTGATGTTCTCAAATACTCAATGCTTGTAAC  
 TCAAATGCTCTGTAAAGCTTTGAGATTGACAAAAGGNAATTTACCAGACCCTTAATTTTCAGGGTGTTCCTCAGGAGATGTTGTGAGATTCCTTAATAATTACBAAC  
 TTGGTCCCTTTGGAGAGGTTTTTAAATGCTACTAAATTTCCCTTCTGCTCATTGCTAGGAGAAAATAATTTCTAATTTGTTGCTGATTACTCTGTCTCTACAA  
 CTCAAACATTTTTCACCTTTAAGTCTTATGGCGTTCTGCCACDAAGTTGAATGATCTLLTGCTTCCTCAAATGTCATATCCAGATCTTTTTGTAGTCAGGGAGATG  
 ATGTAAGCAAATAGCCCCAGGCAAACCTGGTGTATTGCTGATTAATAATTATGAAATGTTCCAGATGATGGTTGCTCTTGCTTTGSAATACTAGGAAACAAT  
 GATGCTACTTCAACTGGTAANTAAATAAATAAATAAATAAATAAATGATGATTTAACHACTGGCAAGCCTTATAGACATGGCAAGCCTTATAGTCCCTTCTCCCTGATGG  
 CAAACCTTGCAACCCTGCTCTTAAATTTGTTATTTGGCCATTAATGATGATTTTACACCACCTACIAGGCCATTTGGCTATCCAACCTTACAGAGTTGTAATACTTT  
 CTTTGTAACTTTAATAATGCAACCGGCACGGTGTGSAACCAAAATTAACCTGACCTTAATAAGAACCAAGTGTCAATTTTAATTTTAATGGACTCACCTGGTACT  
 GGTGGTAACTCTCTTCAAGAGATTTCAACCATTTCAACAAATTTGGCCGATGATTTCTGATTTTCACTGTATTCGATTCGAGATCTCTAAAACAATCTTGAAAT  
 AGCATACTCACCTTCTTTGGGGTGAAGTGAATTACACCTGGGACAAAATGCTTTCATCIGAAGTTGCTGTCTATATCAAGATGTTTAACGCTGACTGATGTTT  
 CTRACGCAATTCATGCRGATCAACTCACACCAGCTTTGGCCGATATAATTTCTACTGGAAAACAATGTAT

图 15A

TCCAGACTCAAGCAGGCTGCTTAYAGGAGCTGAGCATGTGACACTTCTATGATGCGGACANTCCATATGGAGCTGGCAATTTGTGCTAGTTACCAWACAGTTTCT  
 TTAATACGTAGTACTAGCCAAAATCTATTTGTGGCTTATACTATGTCTTAGGTGCTGATAGTTCAATTTGCTTACTCTAATAACACCATTGCTATACCTACTAACTT  
 TTCAATAGCATTACTACAGAAATGACCTGTTTCTAATGGCTAATACCTCCGTAGATTTGATATGCTACATCTGCGGAGATCTACTGAATGTGCTAATTTGCTTIC  
 TCCAAATGGTAGCTTTTGACACAACTAATCGTGCACCTCTCAGGTATTTGCTGCTGAAACAGGATCGCAACACACGTTGAAGTTCGCTCAAGTCAAAACCAATGTRC  
 AAAACCCAACTTTGAAATATTTGGTGGTTTAAATTTTCAARAATATACCTGACCCCTAAAGCCAACTAAGAGGTCTTTTATTTGAGGACTTGGCTCTTTAATAA  
 GGTGACACTCGCTGATGCTGGCTTCAATGAAAGCATAATGGCGAATGCTTAGGTGATTAATATGCTAGAGATCTCATTTTGTGGCAGAAGTTCAATGGACTTACAGTGT  
 TGCCACCTCTGCTCACTGATGATGANTGCTGCTTACACTGCTCTAGTTAGTGGTACTGCCCACCTGCTGGATGGAATCTCATTTTGTGGCAGAAGTTCAATGGACTTACAGTGT  
 CCTTTGCTATGCCAAATGGCAATAGGTTCAATGGCATTTGGATTTACCCAAAATGTTCTATGAAACCAAAACAAATCGCCAAACCAATTAACAAGGCGATTAG  
 TCAAAATCAAGAACTACTTACAAACAACATCAACTGCAATGGCCARGCTGCAAGACCTTTGTTAACCCAGATGCTCAAGCATTAACAACAACACTTGTAAACAACACTTAGCT  
 CTAAATTTGGTCCAAATTCAAAGTGTCTAATAATGATATCCCTTTCCGACTTGAATAAAGTCGAGCGGAGGTACAAATTTGACAGTTAATTAACAGGCAGACTTTCRAAGC  
 CTTCAAACTATGTAACACAACAACATTAATCAGGGCTGCTGAAATCAGGGCTTCTGCTAATCTTGCYGCYACTAATAATGCTGAGTGTGTTCTTGGACAAATCAAAAAG  
 AGTTGACTTTTGTGGAAAGGGCTACACCTTATGTCCTTCCACAGCAGCCCCGCTGTTGTTGCTTCCATCATGTCACGTAATGTCCTATCCCAAGAGGAACTTCTT  
 TCACCAAGCCAGCAATTTGTCATGAGGCAARGCAATCTCCCTCGTGAAGGTGTTTTTGTGTTTTAAAGGCACTTCTTGGTTTATTAACACAGAGGAACTTCTT  
 TCTCCAAATTAATACTACAGAAATACATTTGCTCAGGAAATTTGTAATGTCGTTAATGGCAATCAATTAACACACAGTTTATGATCCCTCGCAACCTTGAAGCTTGA  
 CTCATTCARAAGAGAGCTGGACAGTACTTCAAAATTCATACATCACAGATGTTGATCTTGGCCGACATTTTCAGGCATTAACGCTTCTGTCTCAACATTCARAAG  
 AATTTGACCGCTCAATGAGGTGGCTAATAATTAATAATGAAATCACTCATTTGACCTTCAAGAAATTTGGAAATATGAGCAATAATTAATAATGGCCCTTGGTATGTTTGG  
 CTGGCTTCATTTGCTGGACTAATTTGCCATGCTTACAAATCTTGTCTTTGTTGCAATGACTAGTTGTGCAATTTGCCCAAGGGTGCATGCTCTTGTGTTCTTGG  
 CTGCAAGTTTGTATGAGGATGACTCTGAGCCAGTTCARAGGGTGTCAAAATACATTAACATAA

图 15A 续

MFIELEFLTLTSGSDDLDRCTTFDDVQAPNYTQHTSSMRGVYYPDEIERSDTLYLTLQDLFLPEYSNVTGFHTINHTFGNPEVVPFKDGIYFAATEKSNVV  
 RGVVEGSTMNKSQSVIIINNNTNVVIRACNFELCDNPFVAVSKPMGTQHTMIFDNAFNCTFEYISDAFSLDVSEKSGNFKHLREFVTKNKDGFELYV  
 YKGYQPIDVVRDLPSGFNTLKPIFKLPLGINITNFRALLTAFSPAQDINGTSAAYFVGYLLKPTTFMLKYDENGITDVAVDCSONPLAELKCSVKSEFE  
 IDKGIYQTSNFRVPSGDVVRFPNLTNLCEPEGEVENATKFPVYAWERKKISNCVADYSVLYNSTFFSTFKCYGVSATKLNLDLCEFSNVYADS FVVVKGD  
 DVRQIAPGQTGVIAADYNYKLPDDEMGCVLAWNTRNIDATSTGNYNKYRYLLRHGKLRPFERDISNVPFSPDGKPCPTPPALNCYWPINDYGFYTTTGIG  
 YQPYRVVVLSEFELNAPATVCGPKLSTDLIKQCVCNENENGLTGTGVLTPSSKRFQPFQFGRDVSDFDTSVRDPKTSELLDISPCSFSGVSVITPGT  
 NASS EVAVLYQDVNCTDVSTAIHADQLTEPWRLIYSTGNVVEQTQAGCLIGAEHVDTSYECDIPIGAGICASYHTVSLLRSTQKSIVAYTMSLGDSS  
 IAYSNNTIAIPTNFSISITTEVMPVSMAKTSVDC  
 NMYICGDSSTECANLLLOYGSFCTQLNRALSGIAABQDRNTREVEFAQVKQMYKTPPTLKYEGGENFSOILLPELKPTRSEFIEDLLENKVTLADAGFMKQ  
 YGEC LGDINARDLCAQKFNGLTVLPELLTDMIAAYTAALVSGTATAGTTEGACAAALQIPEAMQWAYRENGIGVTONVLYENQKQIANQFNKALISQI  
 QESLFTTSTALGKLDVVNNAQALNTLVKQLS SNFGAISVINDIILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLOSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSEC  
 VLGQS KRVDFCGKGYHMSFPQAAPHGUVFLHVYVPSQERNETTAPAICHEGKAYFPREGVFNENGTSWFITQRNFESPQIIITTDNTFVSGNCDVVI  
 GIINNTVYDPELQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLDNESLIDLQBLGKYEQYIKWPYVWLGFIAGLIAIV  
 MVTILLCCMTSCCSCLKGACSCGSCCKFEDEDDSEPVKGVKLLHYT

图 15B

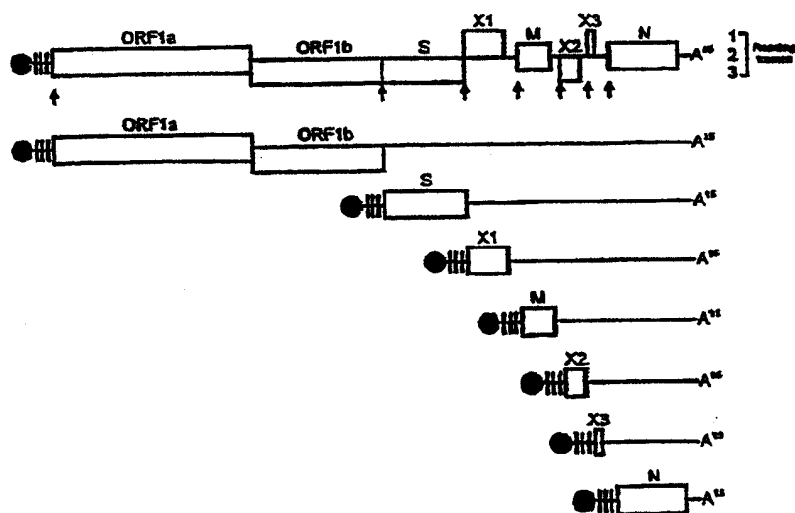


图 16

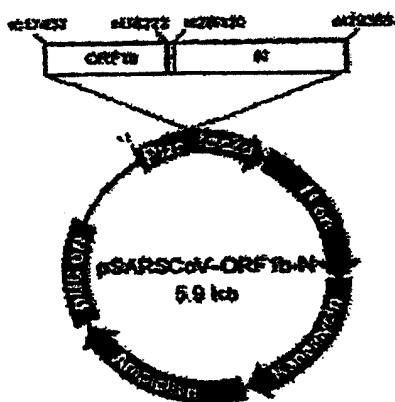


图 17



图 18



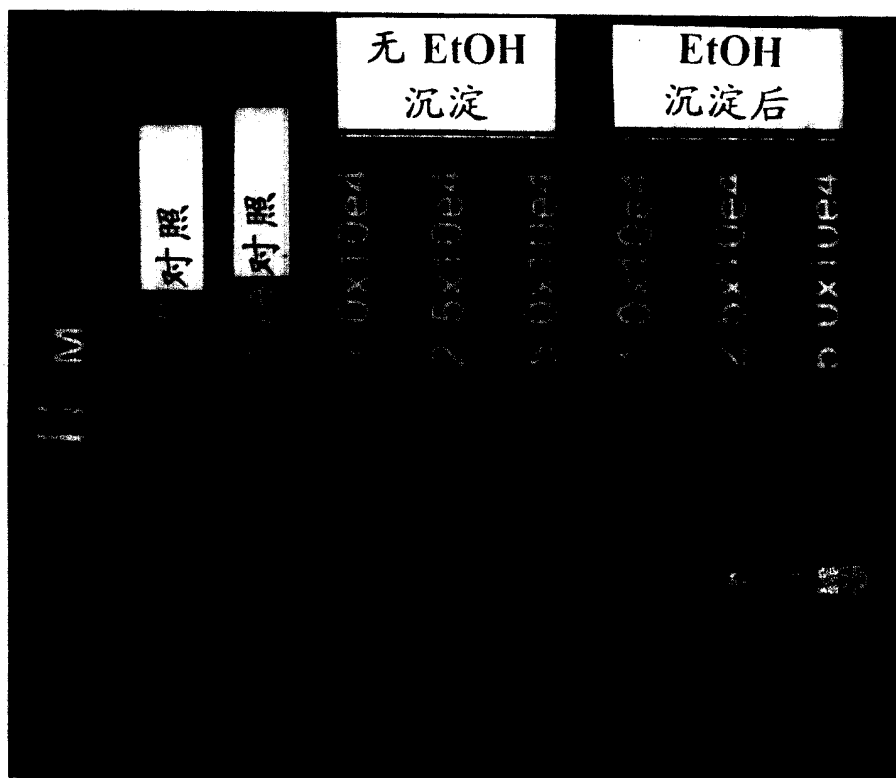


图 19

- 用于与其它冠状病毒没有表现出一致性的 N-基因区域 225 碱基对片断的引物

SRS251: 5'-GCAGTCAAGCCTCTTCTCG-3' (SEQ ID NO:2480)

SRS252: 5'-GCCTCAGCAGCAGATTTTC-3' (SEQ ID NO:2481)

- 用于 1b-基因区域 181 碱基对片断的引物

coro3: 5'-TACACACCTCAGCGTTG-3' (SEQ ID NO:3)

coro4: 5'-CACGAACGTGACGAAT-3' (SEQ ID NO:4)

- 用于猪β-肌动蛋白基因 745 碱基对片断的引物

Actin-F: 5'-TGAGACCTTCAACACGCC-3' (SEQ ID NO:2482)

Actin-R: 5'-ATCTGCTGGAAGGTGGAC-3' (SEQ ID NO:2483)

## 图 20

图 21A

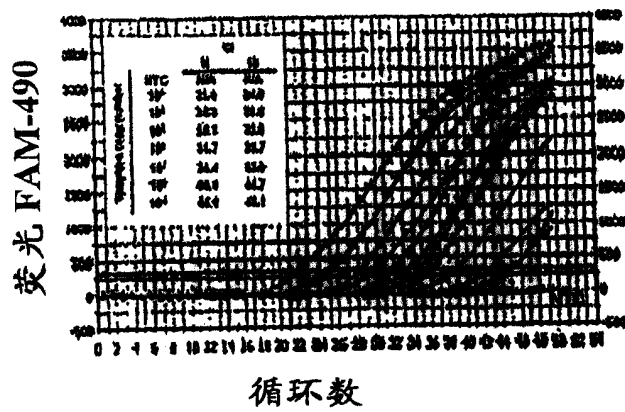
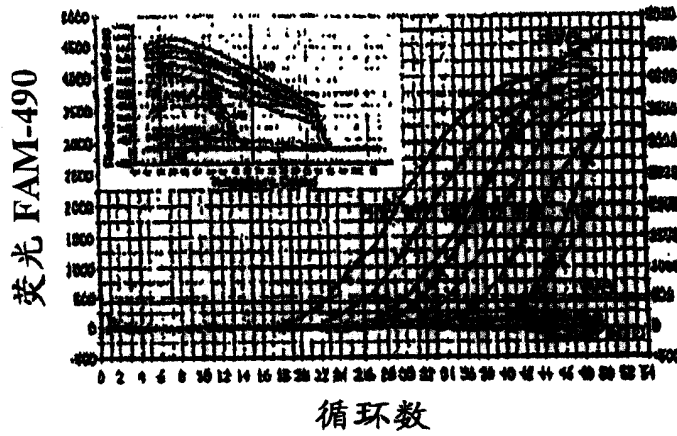


图 21B

图 22A

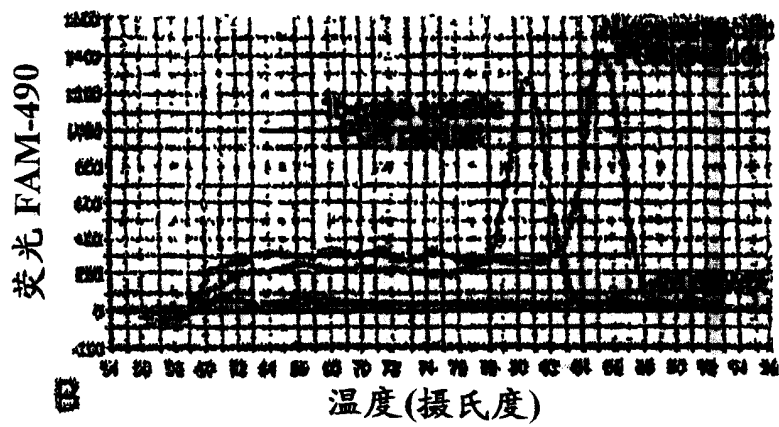
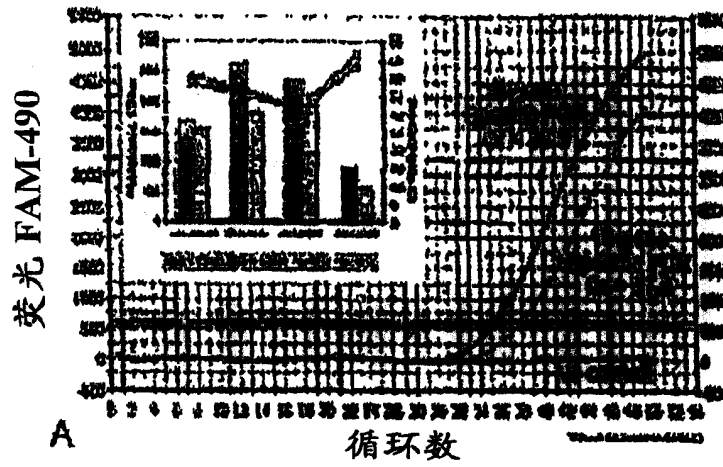


图 22B

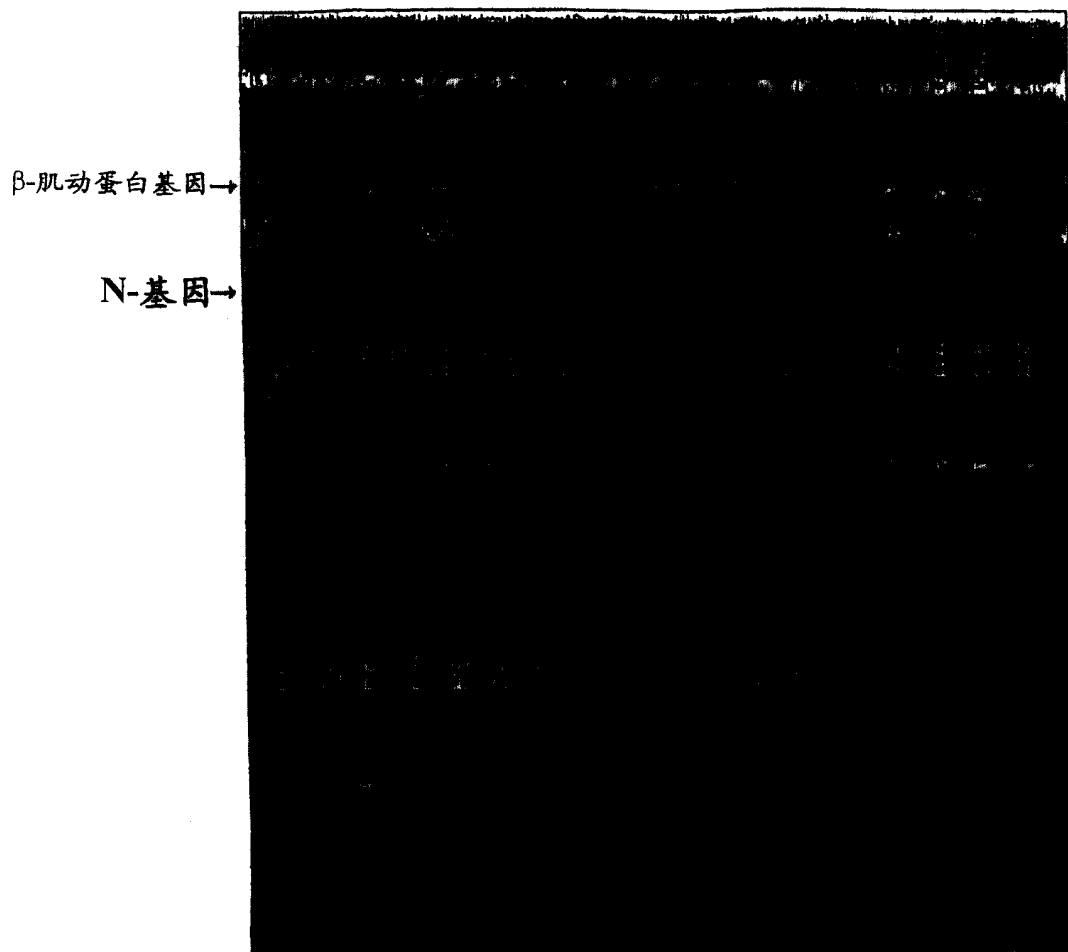


图 23

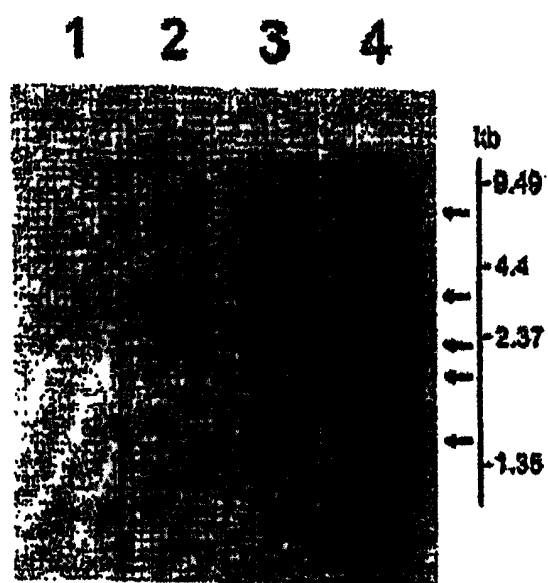


图 24

探针	区域	SEQ ID NO	序列
lb	18057 - 18222	2484	gataaataaatacaagacipaaaggatgagtgatgacataaccaggccataccaaagggaacat gaaccaccgtagactcactctatgatgggttcaaaaalgaatfacccaagtc-aatgggttac cctaatafgttatc-accgggaaagaagctattcgtc-acgttcgty
S	21920 - 22107	2485	catgggtacacagacacatactatgatgatcgaataatgcaatfcaatgcaacttctgagataca tactgtatggccttttcgcttgatgtttcagaanaagctcaggtcaatfthaaacactfaccggaagat ttgtgttaaaataaagaatgggtttctctatgtttataaagggtctatcaaacctataagatgtag gctgtgacataaaggpaacctgcccagaagagatcacctggctgcaatcacaggaaacggctttctt ataca-aatfagggagcgtcgcagcgtgtgtagggcacctgtaifcagggttttggcatalacaacc gctaccggta
M	26867 - 26996	2486	gcaigtcaaggcctcttctcggctcctcaicacgtagtcgggttaaitcaagaanaatc-aactc ctggcagcagtagggggaatctcctgctc-gaanfpgcagcggagagctgggtaactgcaactgc ccctcggcgtatggctgcaagacagattg

图 25