



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104471064 B

(45)授权公告日 2018.11.02

(21)申请号 201380006012.9  
 (22)申请日 2013.01.21  
 (65)同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 104471064 A  
 (43)申请公布日 2015.03.25  
 (30)优先权数据  
 61/588778 2012.01.20 US  
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日  
 2014.07.18  
 (86)PCT国际申请的申请数据  
 PCT/CN2013/000060 2013.01.21  
 (87)PCT国际申请的公布数据  
 W02013/107290 EN 2013.07.25  
 (73)专利权人 中华人民共和国香港特别行政区  
 政府  
 地址 中国香港九龙亚皆老街147C卫生防护  
 中心4楼  
 专利权人 港大科桥有限公司  
 (72)发明人 袁国勇 胡钊逸 刘嘉珮  
 (74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公  
 司 72001  
 代理人 杜艳玲 杨思捷

(51)Int.Cl.  
*C12N 15/45*(2006.01)  
*G07K 14/12*(2006.01)  
*C12N 15/86*(2006.01)  
*C12N 5/16*(2006.01)  
*G07K 16/10*(2006.01)  
*C12Q 1/70*(2006.01)  
*C12Q 1/6869*(2018.01)  
*A61K 39/155*(2006.01)  
*A61P 31/14*(2006.01)  
 (56)对比文件  
 CN 1408851 A,2003.04.09,  
 Woo PC 等.Feline morbillivirus, a  
 previously undescribed paramyxovirus  
 associated with tubulointerstitial  
 nephritis in domestic cats.《Proc Natl  
 Acad Sci USA》.2012,第109卷(第14期),5435-  
 5440.  
 Woo PC等.JQ411014.《Genbank》.2012,  
 审查员 李宁

权利要求书1页 说明书37页  
 序列表26页 附图38页

(54)发明名称

副粘病毒及其用途

(57)摘要

本文描述了分离的副粘病毒麻疹病毒(FmoPV),编码FmoPV基因组的分离的核酸、FmoPV蛋白的分离的氨基酸序列、针对FmoPV及其蛋白的抗体,及它们的用途。在某些实施方案中,修饰的FmoPV是猫麻疹病毒。本文还提供了包含修饰FmoPV基因或基因区段的重组FmoPV和此类病毒的用途。重组FmoPV可用于预防和/或治疗与FmoPV相关的疾病,或用作递送载体。本文还描述了用于FmoPV的诊断测定。在某些实施方案中,FmoPV引起肾脏疾病。在某些实施方案中,肾脏疾

病是在猫科动物中。在某些实施方案中,肾脏疾病是小管间质性肾炎(“TIN”)。本文中还描述了用于检测FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物的定量测定。在某些实施方案中,定量测定是反转录和聚合酶链式反应(RT-PCR)。本文还描述了用于预防和治疗FmoPV感染的疫苗和含有该疫苗的试剂盒。本文还提供了包含用于检测FmoPV的核酸分子的诊断试剂盒。

1. 麻疹病毒属的猫副粘病毒 (FmoPV), 其中所述副粘病毒的基因组序列为SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3任一的核苷酸序列。
2. 分离的多核苷酸, 其核苷酸序列如下所示:  
SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3任一的核苷酸序列。
3. 分离的多肽, 其由SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9任一的氨基酸序列组成。
4. 抗体或其片段, 特异性针对权利要求1所述的猫副粘病毒或权利要求3所述的多肽。
5. 载体, 其包含权利要求2的多核苷酸; 任选地进一步包含与所述多核苷酸可操作地连接的启动子。
6. 宿主细胞, 其包含权利要求5的载体。
7. 产生权利要求1的猫副粘病毒的方法, 其包括培养产生所述病毒的权利要求6的宿主细胞和回收所述病毒。
8. 免疫原性组合物, 其包含权利要求1的猫副粘病毒或权利要求3所述的多肽, 以及药学可接受的载体; 任选地其中所述载体是佐剂。
9. 权利要求1的病毒或权利要求3的多肽或权利要求4的抗体在制备用于检测样品中权利要求1的猫副粘病毒或诊断猫科动物中的肾小管间质性肾炎的试剂盒中的用途, 其中所述肾小管间质性肾炎是由权利要求1中所述猫副粘病毒感染导致的。
10. 用于扩增SEQ ID NO: 1-3中任一的引物, 其具有核苷酸序列  
CAGAGACTTAATGAAATTTATGG,  
CCACCCATCGGGTACTT, ACGCGGATCCGATGTCTAGTCTA, 或CGGAATTCGGTTTTAGAAGGTCAGTA。
11. 在检测猫副粘病毒中使用的试剂盒, 其包含权利要求2的多核苷酸或权利要求10的两种或多种引物。
12. 权利要求2的多核苷酸或权利要求10的引物在制备用于检测样品中权利要求1的猫副粘病毒或诊断猫科动物中的猫肾小管间质性肾炎的试剂盒中的用途, 其中所述肾小管间质性肾炎是由权利要求1中所述猫副粘病毒感染导致的, 其包括从猫科动物获得样品, 将所述样品与权利要求2的多核苷酸适于杂交的长度的片段或权利要求10的引物一起孵育, 并确定样品中包含权利要求2的多核苷酸序列或其互补序列的核酸序列的存在; 任选地其中所述存在通过扩增方法, 或通过使用探针或通过测序确定。
13. 权利要求12的用途, 其中所述扩增方法是RT-PCR。

## 副粘病毒及其用途

[0001] 交叉引用相关申请

[0002] 本申请要求2012年1月20日提交的美国专利申请序列号61/588,778的权益,所述申请在此完整地通过引用并入。

[0003] 1. 技术领域

[0004] 本文描述了分离的副粘病毒麻疹病毒(FmoPV),编码FmoPV基因组的分离的核酸、FmoPV蛋白的分离的氨基酸序列、针对FmoPV及其蛋白的抗体,及它们的用途。在某些实施方案中,修饰的FmoPV是猫麻疹病毒。本文还描述了包含修饰FmoPV基因或基因区段的重组FmoPV和此类病毒的用途。重组FmoPV可用于预防和/或治疗与FmoPV相关的疾病,或用作递送载体。本文还描述了用于FmoPV的诊断测定。在某些实施方案中,FmoPV引起肾脏疾病。在某些实施方案中,肾脏疾病是在猫科动物中。在某些实施方案中,肾脏疾病是小管间质性肾炎(“TIN”)。本文中还描述了用于检测FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物的定量测定。在某些实施方案中,定量测定是反转录和聚合酶链式反应(RT-PCR)。本文还描述了用于预防和治疗FmoPV感染的疫苗和含有该疫苗的试剂盒。本文描述了包含用于检测FmoPV的核酸分子的诊断试剂盒。

[0005] 2. 发明背景

[0006] 副粘病毒是有包膜、反义单链RNA病毒,其分成两个亚科,副粘病毒亚科(*Paramyxovirinae*)和肺病毒亚科(*Pneumovirinae*)。在过去二十年中,副粘病毒亚科中的病毒已经与人类和各种动物中的一些新出现的疾病相关(1-9)。目前在副粘病毒亚科中有五个属,即呼吸道病毒属(*Respirovirus*)、风疹病毒属(*Rubulavirus*)、麻疹病毒属(*Morbillivirus*)、亨尼病毒属(*Henipavirus*)和禽腮腺病毒属(*Avulavirus*),尽管亚科的一些成员仍然未分类。在副粘病毒亚科的成员中,麻疹病毒、腮腺炎病毒和人类副流感病毒1至4是引起呼吸道至全身性感染的爆发的最众所周知的人副粘病毒(10-12)。新近报道了来自中国大陆果蝠的三种新型风疹病毒,Tuhoko病毒1、2和3,以及来自香港锡金大鼠的一种新型未分类副粘病毒,Tailam病毒(13,14)。尽管各种动物中存在副粘病毒,但在猫中没有自然观察到副粘病毒,尽管存在争论性的证据表明,副流感病毒5病毒可以感染猫(15,16)。

[0007] 猫和狗是全世界最常见的家畜和宠物。由于它们的密切关联性,这两种动物间的病毒种间跳跃并不少见。对于冠状病毒,猫冠状病毒和犬冠状病毒被分类在相同种 $\alpha$ 冠状病毒1(*Alphacoronavirus 1*)下,并且猫冠状病毒II型株通过猫冠状病毒I型株和犬冠状病毒之间的双同源重组生成(17)。对于细小病毒,在1970年代出现的致命的犬细小病毒也源自猫细小病毒,猫泛白血球降低症病毒(feline panleukopaenia virus)(18,19)。至于疱疹病毒,犬疱疹病毒1和猫疱疹病毒1密切相关,都分类在水痘病毒(*Varicellovirus*)属下(20)。此外,对于乳头瘤病毒,犬口腔乳头瘤病毒和猫乳头瘤病毒也密切相关,并且分类在 $\lambda$ 乳头瘤病毒属下(21)。狗是麻疹病毒属中的副粘病毒,犬瘟热病毒的众所周知的宿主(22),但在家猫中从没有发现副粘病毒。

[0008] 许多猫科动物疾病没有已知的原因。例如,猫小管间质性肾炎的大多数情况的原

因是迄今未知的,因此治疗主要是支持性的,且预防是困难的。小管间质性肾炎(“TIN”)涉及对肾小管和小间隙的主要损伤,是猫中肾衰竭的最常见原因和死亡的首要原因之一。然而,猫TIN的大多数情况的原因仍然未知,因此治疗主要是支持性的,且预防是困难的。由于世界各地的家庭中有数百万只猫,来自TIN的疾病负担是巨大的。例如,在美洲的美国,据估计,有7千5百万家养猫,尽管在英国估计有8百万家养猫(数据来自Chome1 BB, Sun B., Zoo noses in the bedroom. Emerg Infect Dis. 2011 Feb;17(2):167-72.)。诊断、治疗或预防猫肾脏或其它疾病的能力将有很大益处。

[0009] 本文中任何参考文献的引用不应被解释为承认此类参考文献可作为本申请的“现有技术”。

[0010] 3. 发明概述

[0011] 在一个方面,本发明提供了包含野生型或修饰的FmoPV基因区段(基因组RNA)或其互补序列(反基因组RNA)或由其组成的核酸序列。本文还描述了编码FmoPV的基因组的分离的核酸,由分离的FmoPV的部分编码的多肽,核酸,引物,载体,宿主细胞,针对FmoPV和FmoPV多肽的抗体,免疫原性组合物,诊断方法,筛选测定,治疗方法和相关用途。

[0012] 在一个方面,本文描述了麻疹病毒属中的一种新型副粘病毒,来自家猫(*Felis catus*)的猫麻疹病毒(以下称为“FmoPV”)。本文还描述了这种新型FmoPV病毒与猫中的小管间质性肾炎(TIN)相关。

[0013] 在一个方面,修饰的FmoPV基因区段包含FmoPV核酸序列,和还有异源核苷酸序列。在一些实施方案中,第一和第二异源核苷酸序列编码不同的肽或多肽。在其它实施方案中,第一和第二异源核苷酸序列编码相同的肽或多肽。在具体实施方案中,本文所述的包含修饰的FmoPV基因区段的FmoPV在细胞(例如,MDCK细胞)或含胚鸡蛋中1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多代后实现了约 $3 \times 10^5$  pfu/ml、 $3.5 \times 10^5$  pfu/ml、 $4 \times 10^5$  pfu/ml、 $5 \times 10^5$  pfu/ml、 $1 \times 10^6$  pfu/ml、 $5 \times 10^6$  pfu/ml、 $1 \times 10^7$  pfu/ml、 $5 \times 10^7$  pfu/ml、 $1 \times 10^8$  pfu/ml、 $5 \times 10^8$  pfu/ml、 $1 \times 10^9$  pfu/ml或更高的滴度。在某些实施方案中,本文所述的FmoPV包含减毒突变。在一个方面,本文提供了使用FmoPV的方法,其中FmoPV包含修饰的FmoPV基因区段。

[0014] 在一个实施方案中,本文提供了在生物材料诸如细胞、血液、血清、血浆、唾液、尿、粪、痰、鼻咽抽吸物等中检测FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物的存在或表达的方法。样品中FmoPV活性或表达相对于对照样品的升高或降低可通过将生物材料与可直接或间接检测FmoPV存在或表达的试剂接触而测定。在一个具体实施方案中,检测试剂为本发明的核酸分子。

[0015] 在一个具体实施方案中,本文提供了FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物的诊断测定。具体地,本文提供了使用反转录和聚合酶链式反应(RT-PCR)检测FmoPV的核酸分子的定量测定。本发明中还提供适合与FmoPV核酸杂交的核酸分子,诸如包括但不限于PCR引物、逆转录酶引物、用于Southern分析或其它核酸杂交分析以检测FmoPV核酸的探针。所述FmoPV核酸包含以下所述的核酸序列或其互补序列、类似物、衍生物、片段或部分或由其组成。

[0016] 在一个方面,本发明涉及分离的FmoPV用于诊断方法的用途。在一个具体实施方案中,本发明提供在生物材料诸如细胞、血液、血清、血浆、唾液、尿、粪、痰、鼻咽抽吸物等中检测本发明FmoPV的mRNA或基因组RNA的方法。样品中FmoPV的mRNA或基因组RNA相对于对照

样品水平的升高或降低可通过将生物材料与可直接或间接检测FmoPV的mRNA或基因组RNA的试剂接触而测定。在一个具体实施方案中,检测试剂为本发明的核酸分子。

[0017] 本发明还涉及鉴定感染FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物的对象的方法。在一个具体实施方案中,所述方法包括从获得自对象的生物样品获得总RNA;逆转录总RNA以获得cDNA;和用一组来源于FmoPV的核苷酸序列的引物使cDNA进行PCR测定。

[0018] 本发明进一步涉及用于检测FmoPV的mRNA或基因组RNA的包含引物和核酸探针的诊断试剂盒。在一个具体实施方案中,本文提供了包含核酸分子的诊断试剂盒,其适合用于检测FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物。在一个实施方案中,本文提供的试剂盒在一个或多个容器中包含本文所述的核酸序列。在另一个实施方案中,本文提供的试剂盒在一个或多个容器中包含本文所述的FmoPV。

[0019] 在另一个方面,本文提供了包含本文所述的核酸序列的基质(例如,宿主细胞和蛋)。

[0020] 在一个实施方案中,本文提供了用于引发对象中针对FmoPV的免疫应答的方法,其中所述方法包括将本文所述的FmoPV或其组合物施用于对象。在另一个实施方案中,本文提供了用于预防和/治疗对象中的FmoPV感染的方法,其中所述方法包括将本文所述的FmoPV或其组合物施用于对象。在另一个实施方案中,本文提供了用于预防和/治疗对象中的FmoPV疾病的方法,其中所述方法包括将本文所述的FmoPV或其组合物施用于对象。

[0021] 在另一个实施方案中,本文提供了用于引发对象中针对抗原的免疫应答的方法,其包括将本文所述的FmoPV或其组合物施用于对象。在另一个实施方案中,本文提供了用于利用本文所述的FmoPV或其组合物生成或鉴定结合FmoPV的抗体的方法。

[0022] 在另一个方面,本文所述的FmoPV可用于评估化合物的抗病毒活性或理解FmoPV的生命周期。

### [0023] 3.1 术语

[0024] 如本文所用,术语“变体”是指FmoPV的天然存在的遗传突变体或重组制备的FmoPV变体,与具有Genbank登录号JQ411014、JQ411015和JQ411016中公开核酸系列的FmoPV相比,它们各自在其基因组中包含一种或多种突变。术语“变体”还可指给定肽的天然存在的变体或重组制备的特定肽或蛋白的变体,其中一个或多个氨基酸残基通过氨基酸取代、插入或缺失进行修饰。

[0025] 如本文所用,术语“突变体”是指与野生型生物体相比生物体的核苷酸序列中存在突变。

[0026] 如本文所用,术语“抗体”是指单克隆抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、骆驼源化(camelised)抗体、单结构域抗体、单链Fv(scFv)、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、二硫键连接的Fv(sdFv)和抗独特型(抗Id)抗体(包括例如针对本发明抗体的抗Id抗体)和上述任何抗体的表位结合片段。具体地,抗体包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性片段,即包含抗原结合位点的分子。免疫球蛋白分子可为任何型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类。

[0027] 如本文所用,术语“抗体片段”是指免疫特异性结合FmoPV或FmoPV任何表位的抗体片段。抗体片段可通过任何本领域技术人员已知的技术产生。例如,Fab和F(ab')<sub>2</sub>片段可通

通过使用酶诸如木瓜蛋白酶(产生Fab片段)或胃蛋白酶(产生F(ab')<sub>2</sub>片段)蛋白水解切割免疫球蛋白分子产生。F(ab')<sub>2</sub>片段含有完整的轻链和重链的可变区、CH1区和铰链区。抗体片段还可通过重组DNA技术产生。抗体片段可为抗体的一个或多个互补决定区(CDR)。

[0028] 如本文所用,术语“免疫特异性结合本发明多肽的抗体或抗体片段”是指抗体或其片段,其免疫特异性结合FmoPV的核酸序列或其互补序列、类似物、衍生物、或片段或其部分编码的多肽,或者其免疫特异性结合FmoPV或其变体、类似物、衍生物或片段的多肽,并且不非特异性结合其它多肽。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交叉反应。优选地,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其它本领域技术人员已知的技术鉴定。

[0029] 如本文所用,术语“表位”是指在动物、优选哺乳动物、最优选猫科动物中具有抗原性或免疫原性活性的FmoPV肽、多肽或蛋白的片段。具有免疫原性活性的表位是在动物中引起抗体应答的多肽的片段。具有抗原性活性的表位是抗体与其免疫特异性结合的多肽或蛋白的片段,这可通过本领域已知的任何方法测定,例如通过本文所述的免疫测定法。抗原性表位不必是免疫原性的。

[0030] 如本文所用,术语“抗原性”是指物质(例如外来物、微生物、药物、抗原、蛋白、肽、多肽、核酸、DNA、RNA等)在具体生物体、组织和/或细胞中引起免疫应答的能力。有时术语“抗原性的”与术语“免疫原性的”是同义的。

[0031] 如本文所用,术语“免疫原性”是指物质(例如外来物、微生物、药物、抗原、蛋白、肽、多肽、核酸、DNA、RNA等)在生物体中引起免疫应答的特性。免疫原性部分取决于讨论的物质的大小,部分取决于该物质与宿主分子不相似的程度。高度保守的蛋白倾向具有较低免疫原性。

[0032] 如本文所用,术语“在严格条件下杂交”描述相互之间具有至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的核苷酸序列通常保持互相杂交的杂交和洗涤条件。此类杂交条件描述于例如但不限于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), pp.75-78, and 84-87; 和Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y. (1982), pp.387-389,且对于本领域技术人员来说是众所周知的。严格杂交条件的一个优选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。严格杂交条件的另一个优选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。

[0033] “分离的”或“纯化的”肽或蛋白基本不含来自所述蛋白衍生自的细胞来源或组织来源的细胞材料或其它污染蛋白,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”包括制备多肽/蛋白制剂,其中多肽/蛋白从其分离或重组生产的细胞的细胞成分中分离出来。因此,基本不含细胞材料的多肽/蛋白包括含少于约30%、20%、10%、5%、2.5%或1% (干重)污染蛋白的多肽/蛋白制剂。当多肽/蛋白为重组生产时,还优选基本不含培养基,即培养基占蛋白制剂的体积少于约20%、10%或5%。当多肽/蛋白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,即与参与蛋白合成的化

学前体或其它化学物质分离。因此,这种多肽/蛋白制剂含少于约30%、20%、10%、5% (干重) 不属于目的多肽/蛋白片段之外的化学前体或化合物。在本发明优选的实施方案中,多肽/蛋白是分离的或纯化的。

[0034] 如本文所用,术语“分离的”病毒是与天然病毒来源中存在的其它生物体分离的病毒,所述来源例如为生物材料诸如细胞、血液、血清、血浆、唾液、尿、粪、痰、鼻咽抽吸物等。分离的病毒可用于感染对象。

[0035] 如本文所用,术语“具有本发明多肽的生物活性”是指具有共同生物活性的多肽或蛋白的特性,其与以下多肽相比具有类似或相同结构域和/或具有足够的氨基酸同一性: FmoPV的核苷酸序列或其互补序列、类似物、衍生物、片段或部分编码的多肽;或具有FmoPV的氨基酸序列或其变体、类似物、衍生物或片段的多肽。本发明多肽的这种共同生物活性包括抗原性和免疫原性。

[0036] 如本文所用,术语“部分”或“片段”是指含有相关核酸分子长度的至少约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、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或更多个连续核酸,且具有所述核酸分子的至少一种功能特征(或其编码的蛋白具有所述核酸分子所编码的蛋白的一种功能特征)的核酸分子片段;或是指含有相关蛋白或多肽长度的至少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、380、400、500、600、800、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000、9,500或更多个氨基酸残基,且具有所述蛋白或多肽的至少一种功能特征的蛋白或多肽的片段。

[0037] 如本文所用,术语“类似物”(例如蛋白、多肽、肽和抗体)是指以下物质:其具有与第二种物质相似或相同的功能,但不必包含与第二种物质相似或相同的氨基酸序列,或具有与第二种蛋白类物质相似或相同的结构。在一个具体实施方案中,抗体类似物与该类似物衍生自的原初抗体免疫特异性结合相同的表位。在一个可替代实施方案中,抗体类似物与该类似物衍生自的原初抗体免疫特异性结合不同的表位。具有相似氨基酸序列的试剂是指满足至少一项以下条件的第二试剂:(a) 试剂的氨基酸序列与第二试剂的氨基酸序列至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%相同;(b) 编码试剂的核苷酸序列在严格条件下与编码第二试剂的至少5个连续氨基酸残基、至少10个连续氨基酸残基、至少15个连续氨基酸残基、至少20个连续氨基酸残基、至少25个连续氨基酸残基、至少40个连续氨基酸残基、至少50个连续氨基酸残基、至少60个连续氨基酸残基、至少70个连续氨基酸残基、至少80个连续氨基酸残基、至少90个连续氨基酸残基、至少100个连续氨基酸残基、至少125个连续氨基酸残基或至少150个连续氨基酸残基的核苷酸序列杂交;和(c) 编码试剂的核苷酸序列与编码第二试剂的核苷酸序列至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%相同。与第二试剂具有相似结构的试剂是指与第二试剂具有类似的二级、三级或四级结构的试剂。试剂的结构可通过本领域技术人员已知的方法测定,包括但不限于肽测序、X射线晶体学、核磁共振、圆二色性和晶体电子显微镜。

[0038] 为了测定两种氨基酸序列或两种核酸序列的同一性百分比,为了达到最佳比较目的而比对序列(例如在第一种氨基酸序列或核酸序列中引入空位以与第二氨基酸或核酸序列达到最佳比对)。然后在相应的氨基酸位置或核苷酸位置比较氨基酸残基或核苷酸。当第一种序列的位置被与第二种序列相应位置相同的氨基酸或核苷酸占据时,所述分子在该位置是相同的。两种序列之间的同一性百分比是两种序列共有相同位置的数量的函数(即%同一性=相同重叠位置的数量/位置总数量 $\times$ 100%)。在一个实施方案中,两种序列具有相同长度。

[0039] 两种序列之间同一性百分比的测定也可使用数学算法完成。用于比较两种序列的数学算法的优选非限制性实例是Karlin和Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264-2268的算法,在Karlin和Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873-5877中进行修改。此类算法被并入Altschul等人, 1990, J. Mol. Biol. 215:403的NBLAST和BLAST程序中。BLAST核苷酸搜索可用NBLAST核苷酸程序进行,参数设定在例如分值=100,字长=12,以获得与本发明核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白搜索可用XBLAST程序进行,参数设定在例如分值=50,字长=3,以获得与本发明蛋白分子同源的氨基酸序列。为了获得用于比较目的的缺口比对,可使用Altschul等人, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402中所述的Gapped BLAST。或者,可使用PSI BLAST进行检测分子间远缘关系(Id.)的叠代搜索。当使用BLAST、Gapped BLAST和PSI Blast程序时,可使用各程序(例如XBLAST和NBLAST)默认的参数(参见例如NCBI网站)。用于序列比较的数学算法的另一个优选非限制性实例是Myers和Miller, 1988, CABIOS 4:11-17的算法。该算法被并入ALIGN程序(2.0版)中,其为GCG序列比对软件包的部分。当使用ALIGN程序比较氨基酸序列时,可使用PAM120加权残基表、缺口长度罚分12和空位罚分4。

[0040] 两种序列之间的同一性百分比可使用与上述技术相似的技术测定,允许或不允许缺口。在计算同一性百分比时,通常只计算完全匹配。

[0041] 如本文所用,术语“衍生物”(例如蛋白、多肽、肽和抗体)是指包含通过引入氨基酸残基取代、缺失和/或插入而改变的氨基酸序列的试剂。如本文所用,术语“衍生物”也是指进行修饰的试剂,即通过将任何类型的分子共价连接至试剂。例如但不以任何方式限制,抗体可进行修饰,例如通过糖基化、乙酰化、PEG化、磷酸化、酰胺化、通过已知保护/封闭基团的衍生化、蛋白水解裂解、连接细胞配体或其它蛋白等。试剂的衍生物可通过使用本领域技术人员已知技术化学修饰而产生,所述技术包括但不限于特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等。此外,试剂的衍生物可包含一种或多种非典型氨基酸。试剂的衍生物具有与其来源的物质相似或相同的功能。

[0042] 如本文所用,术语“约”或“大约”当与数字连用时是指相关数字的1%、5%或10%之内的任何数字。

[0043] 如本文所用,术语“有效量”在向对象施用治疗的背景下是指具有一种或多种预防性和/或治疗性效果的治疗的量。在某些实施方案中,在向对象施用治疗的背景下有效量是指能够足以实现下述效果中的一种、两种、三种、四种或更多种的治疗的量:(i)降低或改善FmoPV感染、FmoPV疾病或与之相关症状的严重度;(ii)降低FmoPV感染、FmoPV疾病或与之相关症状的持续时间;(iii)预防FmoPV感染、FmoPV疾病或与之相关症状的发展;(iv)FmoPV感染、FmoPV疾病或与之相关症状的退化;(v)预防FmoPV感染、FmoPV疾病或与之相关症状的

发展或发作；(vi) 预防FmoPV感染、FmoPV疾病或与之相关症状的复发；(vii) 降低或预防FmoPV从一个细胞传播到另一个细胞，一个组织传播到另一个组织，或一个器官传播到另一个器官；(viii) 预防或降低FmoPV从一个对象传播/传递到另一个对象；(ix) 降低与FmoPV感染或FmoPV疾病相关的器官衰竭；(x) 减少对象住院治疗；(xi) 缩短住院治疗的时间；(xii) 增加具有FmoPV感染或与之相关疾病的患者的存活率；(xiii) 消除FmoPV感染或与之相关疾病；(xiv) 抑制或降低FmoPV复制；(xv) 抑制或降低FmoPV与宿主细胞的结合或融合；(xvi) 抑制或降低FmoPV进入宿主细胞；(xvii) 抑制或降低FmoPV基因组的复制；(xviii) 抑制或降低FmoPV蛋白的合成；(xix) 抑制或降低FmoPV颗粒的装配；(xx) 抑制或降低FmoPV颗粒从宿主细胞的释放；(xxi) 降低FmoPV滴度；(xxii) 降低与FmoPVB感染或FmoPV疾病相关的症状数；(xxiii) 增强、改善、补充、互补或增加另一种疗法的一种或多种预防或治疗效果；(xxiv) 预防与FmoPV感染相关的二次感染的发作或进展；和/或 (xxv) 预防继发于FmoPV感染发生的疾病严重度的发生或减小。本文下面提供了有效量的示例性剂量。

[0044] 在某些实施方案中，治疗的有效量并不导致完全保护免于FmoPV疾病，但是导致相比于未治疗对象FmoPV滴度降低或FmoPV数量减少。在某些实施方案中，治疗的有效量导致FmoPV滴度相对于未治疗对象0.5倍、1倍、2倍、4倍、6倍、8倍、10倍、15倍、20倍、25倍、50倍、75倍、100倍、125倍、150倍、175倍、200倍、300倍、400倍、500倍、750倍、或1000倍或更大的降低。在某些实施方案中，治疗的有效量使得FmoPV滴度相对于未治疗的对象降低0.5对数、1对数、2对数、3对数、4对数、5对数、6对数、7对数或10对数或更多。降低FmoPV的滴度、数量或总载量的益处包括，但不限于，感染症状的严重度更低、感染症状更少、与感染相关的疾病的病程的缩短、和预防继发于FmoPV感染的感染的发生或减少其疾病严重度。

[0045] 如本文所用，术语“片段”在核酸序列的背景下是指包含来自亲本序列的至少2个或至少3个连续核苷酸的核苷酸序列。在一个具体实施方案中，该术语是指来自亲本序列的2至30、5至30、10至60、25至100、150至300或更多个连续核苷酸的核苷酸序列。在另一个实施方案中，该术语是指亲本序列的至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、125、150、175、200、250、275、300、325、350、375、400、425、450或475个连续核苷酸的核苷酸序列。

[0046] 如本文所用，术语“片段”在氨基酸序列的背景下是指包含来自亲本序列的至少2个连续氨基酸残基的氨基酸序列。在一个具体实施方案中，该术语是指来自亲本序列的2至30、5至30、10至60、25至100、150至300或更多个连续氨基酸残基的氨基酸序列。在另一个实施方案中，该术语是指亲本序列的至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、125、150、175、200、250、275、300、325、350、375、400、425、450或475个连续氨基酸残基的氨基酸序列。

[0047] 如本文所用，术语“异源的”是指没有发现与另一个单元天然相关的单元。例如，如果两个核苷酸序列在自然界中没有被发现彼此相关联，则第一核苷酸序列被称为对于第二核苷酸序列是异源的。

[0048] 如本文所用，术语“宿主细胞”是指任何类型的细胞，例如，原代细胞或来自细胞系的细胞。在具体实施方案中，术语“宿主细胞”是指用核酸分子转染的细胞和此类细胞的子代或潜在后代。此类细胞的后代可以不与用核酸分子转染的亲代细胞相同，这是由于在随后的传代或核酸分子整合进入宿主细胞基因组时可能发生的突变或环境影响。

[0049] 如本文所用,术语“组合”在向对象施用一种或多种治疗的背景下是指使用多于一种治疗。术语“组合”的使用不限制向对象施用治疗的顺序。第一治疗可以在向对象施用第二治疗之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之前)、同时、或者之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之后)施用。

[0050] 如本文所用,术语“感染”意指病毒在细胞或对象中侵入、增殖和/或存在。在一个实施方案中,感染是“活跃”感染,即,其中病毒在细胞或对象中复制。此类感染的特征在于病毒从病毒初始感染的细胞、组织和/或器官向其它细胞、组织和/或器官传播。感染也可以是潜伏感染,即,其中病毒不复制的感染。在某些实施方案中,感染是指由细胞或对象中病毒的存在,或通过病毒侵入细胞或对象而导致的病理学状态。

[0051] 如本文所用,术语“FmoPV疾病”和涉及与FmoPV感染有关的疾病的短语是指由FmoPV在细胞或对象中存在或FmoPV侵入细胞或对象导致的病理学状态。在某些实施方案中,该术语是指由FmoPV引起的肾病。

[0052] 如本文所用,术语“分离的”在核酸的背景下是与核酸分子的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,诸如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;然而,“分离的”排除克隆文库诸如cDNA文库的成员。在一个具体实施方案中,本文所述核酸是分离的。在另一个具体实施方案中,本文所述的抗体是分离的。用语“基本上不含其它细胞材料”包括制备核酸分子,其中将所述核酸分子与其从中分离或重组产生的细胞的细胞组分分离。因此,基本上不含细胞材料的核酸分子包括具有小于约30%、20%、10%或5%(以干重计)的异源核酸分子或其它细胞组分的制剂。当核酸分子是重组产生的时,其还优选基本上不含培养基,即培养基代表小于约20%、10%、或5%的核酸分子制剂的体积。当核酸分子通过化学合成产生时,其优选基本上不含化学前体或其它化学物,即将其与参与核酸分子的合成的化学前体或其它化学物分离开。因此,此类核酸分子的制剂除了目标核酸分子以外具有小于约30%、20%、10%、5%(以干重计)的化学前体或化合物。

[0053] 如本文所用,短语“感染复数”或“MOI”是每个受感染细胞的病毒的平均数。MOI通过添加的病毒数(添加的ml x 噬斑形成单位(pfu))除以添加的细胞数(添加的ml x 细胞/ml)来确定。

[0054] 如本文所用,术语“核酸”和“核苷酸”是指脱氧核糖核苷酸、脱氧核糖核酸,核糖核苷酸,和核糖核酸及其聚合形式,并且包括单链或双链形式。在某些实施方案中,此类术语包括天然核苷酸的已知类似物,例如,肽核酸(“PNA”),其与参考核酸具有相似的结合特性。在一些实施方案中,此类术语是指脱氧核糖核酸(例如,cDNA或DNA)。在其它实施方案中,此类术语是指核糖核酸(例如,mDNA或RNA)。

[0055] 如本文所用,术语“预防”在向对象施用(一种或多种)治疗的背景下是指由施用治疗或治疗组合导致的预防效果。在一个具体实施方案中,术语“预防”在向对象施用(一种或多种)治疗以预防疾病的背景下是指由施用治疗或治疗组合导致的以下效果中的一种或多种:(i) 抑制或降低疾病或其症状的发展或发作;(ii) 抑制或降低疾病或其相关症状的复发;和(iii) 抑制或降低病原体感染和/或复制。在其它具体实施方案中,术语“预防”在向

对象施用(一种或多种)治疗以预防FmoPV疾病的背景下是指由施用治疗或治疗组合导致的以下效果中的一种或多种:(i) 抑制或降低FmoPV疾病或其症状的发展或发作;(ii) 抑制或降低FmoPV疾病或其相关症状的复发;和(iii) 抑制或降低FmoPV感染和/或复制。

[0056] 在另一个具体实施方案中,术语“预防”在向对象施用(一种或多种)治疗以预防FmoPV感染的背景下是指由施用治疗或治疗组合导致的以下效果中的一种或多种:(i) 降低或抑制FmoPV 从一个细胞传播到另一个细胞;(ii) 降低或抑制FmoPV 从一个器官或组织传播到另一个器官或组织;和/或(iii) 降低或抑制FmoPV 从一个器官或组织的区域传播到另一个器官或组织的区域(例如,降低FmoPV从上呼吸道传播到下呼吸道)。

[0057] 如本文所用,术语“对象”或“患者”可互换地用于指动物(例如,猫,狗,鸟,爬行动物和哺乳动物)。在一个具体实施方案中,对象是猫。在另一个实施方案中,对象是包括非灵长类的哺乳动物(例如,骆驼、驴、斑马、奶牛、猪、马、山羊、绵羊、猫、狗、大鼠和小鼠)和灵长类(例如,猴、黑猩猩和人类)。在另一个实施方案中,对象是非人类的哺乳动物。在另一个实施方案中,对象是人类。

[0058] 如本文所用,术语“治疗”可以是指可用于防止或处理病毒感染或与之相关的疾病或症状的任何一种或多种方案、方法、化合物、组合物、制剂和/或试剂。在某些实施方案中,术语“治疗”是指生物治疗、支持治疗和/或其它治疗,其用于处理或预防本领域技术人员已知的病毒感染或与之相关的疾病或症状。在一些实施方案中,术语“治疗”是指免疫原性组合物(例如,FmoPV疫苗)。

[0059] 如本文所用,术语“治疗”在向对象施用治疗的背景下是指从施用治疗或治疗组合引起的有益的或治疗性的效果。在具体实施方案中,该术语是指由施用治疗或治疗组合引起的下列效果中的1、2、3、4、5种或更多种:(i) 降低或改善疾病或与之相关症状的严重度;(ii) 降低疾病或与之相关症状的持续时间;(iii) 预防疾病或与之相关症状的发展;(iv) 疾病或与之相关症状的退化;(v) 预防疾病或与之相关症状的发展或发作;(vi) 预防疾病或与之相关症状的复发;(vii) 降低或预防病原体从一个细胞传播到另一个细胞,一个组织传播到另一个组织,或一个器官传播到另一个器官;(viii) 预防或降低病原体从一个对象传播/传递到另一个对象;(ix) 降低与疾病相关的器官衰竭;(x) 减少对象住院治疗;(xi) 缩短住院治疗的时间;(xii) 增加具有之相关疾病的患者的存活率;(xiii) 消除疾病;(xiv) 抑制或降低病原体复制;(xv) 降低病原体数目;和(xvi) 增强、改善、补充、互补或增加另一种疗法的预防或治疗效果。

[0060] 如本文所用,在一些实施方案中,术语“野生型”在病毒的背景下是指流行的、循环的和天然产生典型疾病爆发的病毒类型。

[0061] 4. 附图简述

[0062] 图1显示了FmoPV和其它麻疹病毒的基因组组织。基因被显示为按比例绘制的框。对于P基因,在标记“P”的框上且在线末端具有字母V的第一线代表V CDS的区域,在线末端具有字母C的第二线代表C CDS。

[0063] 图2是FmoPV 761U Cats/Hong Kong/2009的16050 bp核苷酸序列。

[0064] 图3是FmoPV 776U Cats/Hong Kong/2009的16050 bp核苷酸序列。

[0065] 图4是FmoPV M252A Cats/Hong Kong/2009的16050 bp核苷酸序列。

[0066] 图5显示了FmoPV和其它麻疹病毒的N蛋白的多重比对。麻疹病毒中的保守MA(S,T)

L基序和副粘病毒中的三个保守基序在空心框中用实线边界标记,报道的共有序列在比对方表示(其中x代表任何氨基酸残基,代表芳族氨基酸残基)。对于每种蛋白的氨基酸残基编号显示在每个序列的右边。点表示相同的残基,虚线表示空位。NES在具有点划线边界的空心框中,NLS在具有虚线边界的空心框中。

[0067] 图6A-D. 小图A显示FmoPV对CRFK细胞的细胞病变效应。空心正方形显示巨细胞的形成。小图B和C显示使用来自FmoPV的重组N蛋白免疫的豚鼠的血清在未感染和感染的CRFK细胞中的间接免疫荧光抗原检测,显示在FmoPV感染的CRFK细胞中的特定苹果绿细胞质荧光。小图D是感染的CRFK细胞培养上清液电子显微镜检查,显示具有爆发包膜和副粘病毒中螺旋形N的典型的“鲑鱼骨(herring bone)”外观的有包膜病毒。

[0068] 图7是FmoPV的N、P、M、F、A和L氨基酸序列的系统发生分析。用从1000个树计算并在中点生根的的引导程序值通过最大似然法构建树。刻度条表明对应于0.5个取代/位点的枝长。来自FmoPV的三株分别命名为761U、776U、M252A。其它病毒的名称和登录号列于下表3中。

[0069] 图8 本研究中从猫鉴定的副粘病毒的L基因的72-bp片段的氨基酸序列的系统发生分析。该树通过邻接法构建。刻度条表明对应于2个氨基酸差异/序列的枝长。基因组序列测定的编号为761U、776U和M252A的来自流浪猫的三个毒株以粗体显示。RSV, 呼吸道合胞病毒(U39661); DmoPV, 海豚麻疹病毒(NC\_005283); PprPV, Peste-des-petits反刍动物病毒(NC\_006383); MeaPV, 麻疹病毒(NC\_001498); CdiPV, 犬瘟热病毒(NC\_001921); MosPV, 莫斯曼病毒(NC\_005339); NarPV, Nariva病毒(FJ362497); ThkPV3, Tuhoko病毒3(GU128082); ThkPV2, Tuhoko病毒2(GU128081); ThkPV, Tuhoko病毒1(GU128080); JPV, J-病毒(NC\_007454); BeiPV, 贝隆病毒(NC\_007803); NipPV, 尼帕病毒(NC\_002728); HenPV, 亨德拉病毒(NC\_001906); Fd1PV, Fer-de-lance病毒(NC\_005084); SenPV, 仙台病毒(NC\_001552); HpiPV-1, 人副流感病毒1(NC\_003461)。

[0070] 图9显示了用针对纯化(His)<sub>6</sub>-标记的重组FmoPV N蛋白抗原的流浪猫血清的Western印迹分析。也显示了FmoPV的对应尿液样品的RT-PCR结果。

[0071] 图10A-F. 小图A和B显示来自尿中检测到FmoPV的流浪猫和正常猫的H & E染色的肾脏的组织切片,显示受感染的猫中小间隙中炎症细胞的聚集和肾小管变性。小图C和D显示使用抗FmoPV N蛋白抗体阳性的豚鼠血清和免疫前豚鼠血清对尿中检测到FmoPV的流浪猫的肾切片的免疫组织化学染色,显示出阳性的肾小管细胞。小图E和F显示使用抗FmoPV N蛋白抗体阳性的豚鼠血清和免疫前豚鼠血清对FmoPV阳性的流浪猫的淋巴结切片的免疫组织化学染色,显示出阳性的单核细胞。

[0072] 图11A-B表示在小图A和B分别没有和有TIN的组织学证据的猫中cauxin免疫组织化学染色石蜡包埋的肾切片的代表性图像。

[0073] 图12A-C显示对于以下的FmoPV感染的流浪猫的淋巴结的双重染色:(A)小鼠抗人髓细胞/组织细胞抗原,然后用得克萨斯红缀合的山羊抗小鼠IgG标记;(B)针对FmoPV的N蛋白的豚鼠抗血清,随后为FITC缀合的兔抗豚鼠IgG;(C)合并照片显示,两种抗原共定位于细胞的细胞质中。

[0074] 5. 发明详述

[0075] 5.1 核酸

[0076] 在一个方面,本发明提供了包含野生型或修饰的猫麻疹病毒(“FmoPV”)或由其组成的核酸序列。还提供了修饰的FmoPV基因区段(基因组RNA)或其互补序列(反基因组RNA)。

[0077] 在一个方面,本文描述了FmoPV的完整核苷酸序列。在某些实施方案中,核苷酸序列是Genbank登录号:JQ411014、JQ411015和JQ411016。JQ411014核苷酸序列显示于图2,标记为FmoPV 761U Cats/Hong Kong/2009。JQ411015核苷酸序列显示于图3,标记为FmoPV 776U Cats/Hong Kong/2009。JQ411016核苷酸序列显示于图4,标记为FmoPV M252A Cats/Hong Kong/2009。

[0078] 在其它方面,本文描述了FmoPV核苷酸序列的互补序列、类似物、衍生物、或其片段或部分。在某些实施方案中,在严格条件下,本文描述了与FmoPV的基因组的任何部分杂交的核酸分子。在具体实施方案中,本文描述了适合用作引物的核酸分子,其由FmoPV的核酸序列组成或包含FmoPV的核酸序列。在另一个实施方案中,本文描述了适合用作检测FmoPV的杂交探针的核酸分子。引物和探针包含在用于检测来自FmoPV的野生型、天然或人工变体、类似物或衍生物的核酸分子或蛋白的试剂盒中。

[0079] 本文描述了由于一个或多个自然发生的突变(包括但不限于可能导致或可能不会导致表型改变的对基因组序列的点突变、重排、插入、缺失等)具有不同于Genbank登录号JQ411014、JQ411015和JQ411016的基因组序列的序列的FmoPV的自然变体。优选地,变体包括基因组中1-5、6-10、11-10、20-40、40-60、60-100、100-500、500-1000、1000-2000个核酸变化。在某些实施方案中,FmoPV的基因组序列的突变导致相对于FmoPV的野生型基因组序列的重排、插入和/或缺失。

[0080] 在某些实施方案中,本文所述的核酸序列是载体的部分或并入载体。在一个具体实施方案中,本文所述的核酸序列是载体的部分或并入载体,其促进修饰的FmoPV基因区段或其互补序列的产生。在一个实施方案中,本文所述的核酸序列是pDZ载体的部分或并入pDZ载体(对于涉及pDZ载体的信息,参见例如,Quinlivan等人,2005, J. of Virology 79:8431-8439)。在另一个实施方案中,本文所述的核酸序列是pHW2000载体的部分或并入pHW2000载体(对于涉及pHW2000载体的信息,参见例如,Hoffmann等人,2000, Proc Natl Acad Sci U S A. 97(11):6108-13)。在另一个实施方案中,本文所述的核酸序列是pAD3000载体的部分或并入pAD3000载体(对于涉及pAD3000载体的信息,参见例如,Hoffmann等人,2000, Proc Natl Acad Sci U S A. 97(11):6108-13)。在另一个实施方案中,本文所述的核酸序列是pAD4000载体的部分或并入pAD4000载体(对于涉及pAD4000载体的信息,参见例如,Wang等人,2007, J. of Virology 4:102)。在一个实施方案中,本文所述的核酸序列是以下章节6中载体的部分或并入以下章节6中载体。

[0081] 用于产生或使用核酸的技术将采用,除非另有说明,分子生物学和重组DNA操作和生产的通常常规技术。技术人员已知的任何克隆技术可用于装配本文所述的核酸和必要时突变核苷酸。此类技术是众所周知的,并对于技术人员可获得自实验室手册,诸如Sambrook and Russell, Molecular Cloning:A Laboratory Manual, 3<sup>rd</sup> edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (2001)。具体地,聚合酶链式反应,限制性酶,连接酶,诱变引物和载体中核酸片段的扩增可用来产生本文所述的核酸的个别元件,然后装配它们。

[0082] 在一些实施方案中,将本文所述的核酸序列引入(例如转染至)基质,诸如宿主细

胞或含胚蛋。因此,在一些实施方案中,本文提供了包含本文所述的核酸序列的基质(例如,宿主细胞或蛋)。在其它实施方案中,将本文所述的作为载体的部分或并入载体的核酸序列引入(例如转染至)基质,诸如宿主细胞或含胚蛋。因此,在一些实施方案中,本文提供了包含本文所述的作为载体的部分或并入载体的核酸序列的基质(例如,宿主细胞或蛋)。在某些实施方案中,本文提供了用含有FmoPV核酸序列的载体转化的细胞系。在某些实施方案中,本文提供了含有包含FmoPV核酸序列的载体的转基因动物。

[0083] 在某些实施方案中,FmoPV核酸用于针对FmoPV感染的诊断测定中。具体地,诊断测定是用于检测FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物的定量测定。在某些实施方案中,定量测定是PCR或RT-PCR。在某些实施方案中,FmoPV核酸是在诊断试剂盒中分开的容器中。

## [0084] 5.2 蛋白

[0085] FmoPV基因区段的开放阅读框可以使用标准分子生物学和病毒学技术来确定。本文提供了由包含FmoPV核酸序列的FmoPV核酸分子表达的FmoPV多肽。在某些实施方案中,FmoPV蛋白是。在某些实施方案中,FmoPV抗原是片段或全长的N、P/V/C(P)、P/V/C/(V)、P/VC(C)、M、F、H和L蛋白。本文还描述了由衍生自FmoPV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。

[0086] 在另一个具体实施方案中,本文描述了嵌合FmoPV病毒,其进一步包含异源核苷酸序列。在某些实施方案中,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,或者其中内源或天然核苷酸序列已被异源核苷酸序列取代。

[0087] 在某些实施方案中,嵌合病毒由进一步包含异源核苷酸序列的载体编码。根据本发明,嵌合病毒由可包含或不包含对病毒基因组非天然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用天然或非天然序列取代。根据本发明,嵌合病毒可由来源于FmoPV的不同毒株或变体的核苷酸序列编码。具体地,嵌合病毒由核苷酸序列编码,所述核苷酸序列编码来源于FmoPV的不同毒株或变体的抗原性多肽。

[0088] 嵌合病毒对于生产针对两种或多种病毒保护的重组疫苗特别有用(Tao等人, *J. Virol.* 72:2955-2961; Durbin等人, 2000, *J. Virol.* 74:6821-6831; Skiadopoulou等人, 1998, *J. Virol.* 72:1762-1768; Teng等人, 2000, *J. Virol.* 74:9317-9321)。例如,可以设想,表达FmoPV和FmoPV变体的一种或多种蛋白的载体将保护接种了此类载体的对象免受FmoPV和FmoPV变体两者的感染。减毒和复制缺陷型病毒可以与活疫苗一样用于接种目的。

[0089] 根据本发明,待引入编码本发明重组或嵌合病毒的病毒载体中的异源序列包括从FmoPV的不同毒株或变体获得或衍生的序列。

[0090] 在某些实施方案中,本发明的嵌合或重组病毒由来源于病毒基因组(其中一个或多个序列、基因间区、末端序列或ORF的部分或整体已被异源或非天然序列取代)的病毒载体编码。在本发明的某些实施方案中,本发明的嵌合病毒由来源于病毒基因组(其中一种或多种异源序列已被插入或添加到载体中)的病毒载体编码。

[0091] 对于FmoPV异源的任何核苷酸序列可以包括在本文所述的修饰FmoPV基因区段中。在某些实施方案中,异源核苷酸序列是8至100个核苷酸长,15至100个核苷酸长,25至100个核苷酸长,50至200个核苷酸长,50至400个核苷酸长,200至500个核苷酸长,或400至600个

核苷酸长,500至800个核苷酸长。在其它实施方案中,异源核苷酸序列是750至900个核苷酸长,800至1000个核苷酸长,850至1000个核苷酸长,900至1200个核苷酸长,1000至1200个核苷酸的长度,1000至1500个核苷酸长或10至1500个核苷酸长。在一些实施方案中,异源核苷酸编码肽或多肽,所述肽或多肽是5至10个氨基酸长,10至25个氨基酸长,25至50个氨基酸长,50至100个氨基酸长,100至150氨基酸长,150至200个氨基酸长,200至250个氨基酸长,250至300个氨基酸长,300至400个氨基酸长,或500个或更多个氨基酸长。在一些实施方案中,异源核苷酸编码长度不超过500个氨基酸的多肽。在具体实施方案中,异源核苷酸序列不含终止密码子。在某些实施方案中,异源核苷酸序列是密码子优化的。用于密码子优化技术是本领域已知的,并且可以应用以便密码子优化异源核苷酸序列。

[0092] 在一个实施方案中,异源核苷酸序列编码任何感染性病原体的抗原,或与能够引发免疫应答的任何疾病相关的抗原。在一个具体实施方案中,抗原是糖蛋白。在某些实施方案中,异源核苷酸序列编码病毒抗原。在其它实施方案中,病毒抗原是来自除了FmoPV以外的病毒的抗原。

[0093] 在具体实施方案中,本文所述的FmoPV是减毒的。在一个具体实施方案中,FmoPV是减毒的,使得病毒至少部分保留感染性并可在体内复制,但是仅产生低滴度,其导致非致病性的感染的亚临床水平。此类减毒病毒尤其适合于本文所述实施方案,其中病毒或其免疫原组合物施用于对象以诱导免疫应答。

[0094] 在一些实施方案中,本文所述的FmoPV包含在修饰FmoPV基因区段中的一个或多个减毒突变。在一些实施方案中,本文所述的FmoPV包含在互补FmoPV基因区段中的一个或多个减毒突变。在某些实施方案中,本文所述的FmoPV包含在两个、三个或更多个互补FmoPV基因区段中的一个或多个减毒突变。在一些实施方案中,本文所述的FmoPV包含在修饰FmoPV基因区段中的一个或多个减毒突变和在互补FmoPV基因区段中的一个或多个减毒突变。

[0095] 病毒载体的选择可取决于待治疗或保护免受病毒感染的对象的物种。如果对象是猫科动物,则减毒FmoPV可用来提供抗原序列。

[0096] 根据本发明,可对病毒载体进行工程改造,以提供针对FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物的感染赋予保护作用的抗原序列。可对病毒载体进行工程改造,以提供一种、两种、三种或更多种抗原序列。根据本发明,抗原序列可来源于相同病毒、相同种类病毒的不同毒株或变体、或不同病毒。

[0097] 根据本发明获得的表达产物和/或重组或嵌合病毒颗粒可有利地应用在疫苗制剂中。可对表达产物和嵌合病毒颗粒进行工程改造,以产生针对范围广泛的病原体的疫苗,所述病原体包括病毒和细菌抗原、肿瘤抗原、变应原抗原和参与自身免疫病的自身抗原。具体地,可对本发明的嵌合病毒颗粒进行工程改造,以产生用于保护对象免受FmoPV、其天然或人工变体、类似物或衍生物感染的疫苗。

[0098] 在另一个方面,FmoPV的基因组序列的突变导致FmoPV蛋白的改变。在某些实施方案中,FmoPV的基因组序列的突变导致FmoPV蛋白中少于25、20、15、10、5、4、3、或2个氨基酸取代。

[0099] 保守或非保守氨基酸取代可在一个或多个氨基酸残基进行。在优选实施方案中,变体具有在一个或多个预测的非必需氨基酸残基(即对于病毒生物活性例如感染性、复制性、蛋白合成能力、装配能力和细胞毒性效应的表达不是关键的氨基酸残基)上进行的保守

氨基酸取代。在其它实施方案中,变体具有在一个或多个预测的非必需氨基酸残基(即对于病毒生物活性例如感染性、复制能力、蛋白合成能力、装配能力和细胞毒性效应的表达不是关键的氨基酸残基)上进行的非保守氨基酸取代。在其它实施方案中,在必需的氨基酸残基(即对于病毒生物活性例如感染性、复制能力、蛋白合成能力、装配能力和细胞毒性效应的表达关键的氨基酸残基)上进行氨基酸取代。

[0100] “保守氨基酸取代”是其中氨基酸残基被侧链电荷相似的氨基酸残基替代的取代。“非保守氨基酸取代”是其中氨基酸残基被侧链电荷相反的氨基酸残基替代的取代。侧链电荷相似的氨基酸残基的家族在本领域是已定义的。遗传编码的氨基酸可被分为四个家族:(1)酸性=天冬氨酸、谷氨酸;(2)碱性=赖氨酸、精氨酸、组氨酸;(3)非极性=丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸;(4)无电荷极性=甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸。以相似的方式,全部氨基酸可被分类为(1)酸性=天冬氨酸、谷氨酸;(2)碱性=赖氨酸、精氨酸、组氨酸;(3)脂族=甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸,且丝氨酸和苏氨酸任选被单独分类为脂族-羟基;(4)芳族=苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸;(5)酰胺=天冬酰胺、谷氨酰胺;(6)含硫=半胱氨酸和甲硫氨酸。(参见例如Biochemistry, 4th ed., Ed. by L. Stryer, WH Freeman and Co.:1995)。

[0101] 本发明进一步涉及突变FmoPV肽。在一个实施方案中,突变可沿FmoPV或其变体的所有或部分编码序列随机引入,诸如通过饱和诱变,可筛选所得突变体的生物活性以鉴定保留活性的突变体。也可使用本领域已知的诱变技术,包括但不限于定点诱变、化学诱变、体外定点诱变,使用例如QuikChange定点诱变试剂盒(Stratagene)等。此类修饰的非限制性实例包括氨基酸取代为半胱氨酸而形成二硫键;氨基酸取代为酪氨酸并随后化学处理多肽以形成二酪氨酸键,如本文中详细公开的;一个或多个氨基酸取代和/或生物或化学修饰以产生小分子(底物或抑制剂)结合口袋;和/或引入侧链特异性标记(例如以表征分子相互作用或捕获蛋白-蛋白相互作用伴侣)。在一个具体实施方案中,生物修饰包括烷基化、磷酸化、硫酸化、氧化或还原、ADP-核糖基化、羟基化、糖基化、葡糖磷脂酰肌醇加成、泛素化。在另一个具体实施方案中,化学修饰包括改变重组病毒的电荷。在又一个实施方案中,正电荷或负电荷被化学加入到氨基酸残基中,其中带电荷的氨基酸残基被修饰成不带电荷的残基。

### [0102] 5.3 重组FMOPV的构建

[0103] 本领域技术人员已知的技术可用于产生本文所述的含有修饰的FmoPV基因区段的重组FmoPV。例如,反向遗传学技术可以用于产生此类FmoPV。简而言之,反向遗传学技术通常涉及制备含有负链病毒RNA的非编码区域的合成重组病毒RNA,所述非编码区域对病毒聚合酶识别和产生成熟病毒体需要的包装信号是必要的。重组RNA从重组DNA模板合成并在体外用纯化的病毒聚合酶复合物重构以形成重组核糖核蛋白(RNP),其可以用于转染细胞。如果在合成RNA在体外或体内转录过程中存在病毒聚合酶蛋白,则实现更有效的转染。合成重组RNP可以被拯救进入感染性病毒颗粒。

[0104] 或者,无辅助质粒技术(helper-free plasmid technology)可用于产生含有修饰的FmoPV基因区段的重组FmoPV。简而言之,病毒区段的全长cDNA用PCR以包括独特限制性位点的引物来扩增,所述限制性位点允许PCR产物插入质粒载体中。质粒载体设计为使得精确

的负链(vRNA方向)转录得到表达。例如,质粒载体可以设计为将PCR产物置于截短的人RNA聚合酶I启动子和丁型肝炎病毒核糖体序列之间,从而使得从聚合酶I启动子来产生精确的负链(vRNA方向)转录物。包含每个病毒区段的分离的质粒载体和包含必需病毒蛋白的表达载体可以转染进细胞从而导致产生重组病毒颗粒。在另一个实施方案中,可以使用表达病毒基因组RNA和编码必需病毒蛋白的mRNA两者的质粒载体。

#### [0105] 5.4. FMOPV的增殖

[0106] 本文所述的FmoPV可以在任何基质中增殖,其允许病毒生长至允许使用本文所述的病毒的滴度。在一个实施方案中,该基质允许本文所述的FmoPV生长至与对应的野生型病毒测定的滴度相当的滴度。

[0107] 本文所述的FmoPV可以生长在易受病毒感染的宿主细胞(例如,猫、禽类细胞、鸡细胞等)、含胚蛋或动物(例如,鸟)中。宿主细胞的具体实例包括Vero细胞、MDCK细胞、MBCK细胞、COS细胞、293细胞、293T细胞、A549细胞、MDBK细胞等。此类方法是本领域技术人员众所周知的。在一个具体实施方案中,本文所述的FmoPV可以在细胞系中增殖。在另一个实施方案中,本文所述的FmoPV在鸡细胞或含胚蛋中增殖。代表性的鸡细胞包括,但不限于,鸡胚胎成纤维细胞和鸡胚肾细胞。

[0108] 对于病毒分离,本文所述的FmoPV可以从细胞培养液中去除并从细胞组分中分离,典型地通过众所周知的净化过程,例如,梯度离心和柱色谱,并可以根据需要使用本领域技术人员众所周知的程序来进一步纯化,例如噬菌斑分析。

#### [0109] 5.5 组合物和施用途径

[0110] 可以将本文所述的FmoPV并入组合物中。在一个具体实施方案中,组合物是药物组合物,诸如免疫原性组合物(例如,疫苗制剂)。本文提供的药物组合物可以是允许将组合物施用至对象的任何形式。在一个具体实施方案中,药物组合物适合用于兽医和/或人施用。组合物可以用于预防和/或治疗FmoPV感染的方法中。组合物也可以用于预防和/或治疗FmoPV疾病的方法中。组合物也可以用于引发针对一种或多种特定抗原的免疫应答的方法中或将特定蛋白递送至对象的方法中。

[0111] 在一个实施方案中,药物组合物包含FmoPV与药学可接受的载体的混合物。在一些实施方案中,除了FmoPV之外,药物组合物还可以包含一种或多种其它疗法。在具体实施方案中,掺入药物组合物(例如,免疫原性组合物,诸如疫苗)的本文所述的FmoPV是活病毒。用于施用于对象的包含活FmoPV的免疫原性组合物可以是优选的,因为病毒在对象中的增殖可以导致与自然感染发生的种类和量级相似的种类和量级的延长刺激,并且因此赋予显著持久的免疫力。

[0112] 在一些实施方案中,掺入药物组合物(例如,免疫原性组合物,诸如疫苗)的本文所述的FmoPV是灭活的。本领域技术人员已知的技术可以用于灭活本文所述的FmoPV。

[0113] 在具体实施方案中,本文所述的免疫原性组合物是单价制剂。在其它实施方案中,本文所述的免疫原性组合物是多价制剂。

[0114] 如本文所用,术语“药学可接受的”是指得到联邦政府或州政府的管理机构批准,或被列入美国药典或其它通常公认的药典中,用于在动物中、更具体在人类中使用。术语“载体”是指与药物组合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。盐水溶液和葡萄糖和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、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。合适的药物载体的实例在E. W. Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中描述。

[0115] 在某些实施方案中,可生物降解的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙二醇(PEG化)、聚甲基丙烯酸酯聚合物、聚交酯、丙交酯-乙交酯共聚物、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸,可以用作载体。脂质体或胶束也可以用作药学可接受的载体。根据本领域技术人员已知的方法,例如,如美国专利号4,522,811所述制备这些。

[0116] 在一个具体实施方案中,将药物组合物配制成适于施用于对象的预期途径。例如,可以将药物组合物可以配制成适于胃肠外、口服、皮内、鼻内、经皮、肺、结肠直肠、腹膜内和直肠施用。在一个具体实施方案中,可以将药物组合物配制用于静脉内、口服、腹膜内、鼻内、气管内、皮下、肌内、局部、皮内、经皮或经肺施用。

[0117] 在某些实施方案中,本文所述的组合物包含佐剂,或与佐剂组合施用。可以在施用组合物之前、同时或、之后施用与本文所述的组合物组合施用的佐剂。在具体实施方案中,本文所述的灭活病毒免疫原性组合物包含一种或多种佐剂。在一些实施方案中,术语“佐剂”是指当与本文所述组合物结合或作为其部分施用时,增加、增强和/或加强针对FmoPV病毒的免疫应答,但当单独施用化合物时,不产生针对病毒的免疫应答的化合物。在一些实施方案中,佐剂生成针对FmoPV的免疫应答,且不会产生过敏或其它不良反应。佐剂可以通过几种机制,包括,例如,淋巴细胞募集,B和/或T细胞的刺激,和巨噬细胞的刺激来增强免疫应答。

[0118] 佐剂的具体实例包括,但不限于,铝盐(alum)(诸如氢氧化铝、磷酸铝和硫酸铝)、3脱-O-酰化单磷酰脂质A(MPL)(参见GB 2220211)和QS21(参见Kensil等人, in *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995); 美国专利号5,057,540)。在一些实施方案中,佐剂是弗氏佐剂(完全或不完整)。其它佐剂是水包油乳剂(诸如角鲨烯或花生油),任选地与免疫刺激剂,诸如单磷酰脂质A组合(参见Stoute等人, *N. Engl. J. Med.* 336, 86-91 (1997))。另一种佐剂是CpG(*Bioworld Today*, Nov. 15, 1998)。此类佐剂可与或不与其它特异性免疫刺激剂诸如MPL或3-DMP、QS21、聚合的或单体氨基酸诸如聚谷氨酸或聚赖氨酸一起使用。

[0119] 本文所述的药物组合物可以连同施用说明书包括在容器、包装或分配器中。

[0120] 在一个具体实施方案中,本发明的重组N蛋白具有抗原性,使它们适合于在免疫原性组合物中使用。实施例7中证明了这些重组N蛋白的抗原性。在来自FmoPV RT-PCR阳性的56只猫和FmoPV RT-PCR阴性的40只猫的检测血清中,通过Western印迹分析,分别49(76.7%)和78(19.4%)对于针对FmoPV的N蛋白的IgG是阳性的( $p < 0.0001$ )。参见图9,并参见下表6。在来自FmoPV RT-PCR阳性的56只猫的检测血清中,只有5个(8.9%)对于针对FmoPV的N蛋白的IgM是阳性的。

[0121] 在图9(用针对纯化的(His)<sub>6</sub>-标签的重组FmoPV N蛋白抗原的流浪猫血清的Western印迹分析)中,在显示的六份猫血清样品中的三份中检测道约69 kDa的突出免疫反应蛋白条带,与重组蛋白的68.7 kDa的预期大小一致,表明重组FmoPV N蛋白和血清抗体之间的抗原-抗体相互作用。也显示了对尿液样品针对FmoPV的RT-PCR结果。表6显示了本研究中的RT-PCR阳性流浪猫的FmoPV病毒载量和抗体水平。

[0122] 表 6

[0123]

目录号	样品收集的日期	阳性样品的类型	FmoPV	
			病毒数量(拷贝/ml)	Western印迹
543	14.05.2009	尿	$1.4 \times 10^7$	+
545	14.05.2009	排泄物拭子	$3.8 \times 10^7$	-
557	12.06.2009	尿	$9.5 \times 10^7$	+
572	24.06.2009	尿	$1.2 \times 10^8$	+
587	02.07.2009	尿	488	++
591	08.07.2009	尿	$2.7 \times 10^8$	+++
592	08.07.2009	尿	$3.0 \times 10^8$	+++
670	27.08.2009	尿	$2.7 \times 10^8$	+
680	31.08.2009	尿	$8.8 \times 10^7$	+++
688	03.09.2009	尿	$7.1 \times 10^7$	+++
725	03.11.2009	排泄物拭子	$2.7 \times 10^7$	++
761	24.11.2009	尿	$5.9 \times 10^7$	+++
773	01.12.2009	尿	$6.4 \times 10^7$	+
776	04.12.2009	尿	$2.3 \times 10^7$	+++
802	24.12.2009	尿	276	-
819	29.12.2009	尿	$1.6 \times 10^7$	-
818	12.01.2010	尿	106	-
835	22.01.2010	尿	$2.4 \times 10^8$	+
850	29.01.2010	尿	$2.1 \times 10^7$	++
851	29.01.2010	尿	26	++
		排泄物拭子	$5.0 \times 10^7$	
858	26.02.2010	尿	$6.9 \times 10^7$	+
898	23.03.2010	尿	$2.4 \times 10^8$	+
900	23.03.2010	尿	$1.6 \times 10^8$	+
906	23.03.2010	尿	$9.6 \times 10^7$	++
		排泄物拭子	$2.0 \times 10^7$	
908	25.03.2010	尿	$8.8 \times 10^7$	+
909	25.03.2010	尿	$2.6 \times 10^7$	-
938	29.04.2010	尿	$2.1 \times 10^7$	++
962	06.05.2010	尿	$8.0 \times 10^7$	+++
968	10.05.2010	尿	$4.7 \times 10^7$	+++
970	10.05.2010	尿液	$3.1 \times 10^7$	+++
979	17.05.2010	尿	$5.3 \times 10^7$	+++
990	24.05.2010	尿	$1.4 \times 10^7$	++
997	31.05.2010	尿	$5.0 \times 10^7$	++
1012	10.06.2010	尿	$9.5 \times 10^7$	+
1036	28.06.2010	尿	$1.6 \times 10^8$	++
1055	02.08.2010	尿	$1.0 \times 10^7$	+
1057	02.08.2010	尿	$9.7 \times 10^7$	++
1078	09.09.2010	尿	$2.0 \times 10^7$	+
1091	24.09.2010	尿	$7.0 \times 10^7$	+
1096	27.09.2010	尿	$2.0 \times 10^7$	+++
1107	07.10.2010	尿	$4.6 \times 10^7$	++
1148	25.10.2010	尿	$1.4 \times 10^7$	++
1155	24.10.2010	尿	$3.2 \times 10^7$	+
1180	25.11.2010	尿	$6.9 \times 10^7$	+
1226	06.01.2011	尿	$3.7 \times 10^7$	+++
1297	24.02.2011	尿	$2.7 \times 10^7$	+
1312	09.03.2011	尿	38	++
1314	09.03.2011	尿	$1.6 \times 10^7$	-
1325	14.03.2011	尿	$2.3 \times 10^7$	++
1327	24.03.2011	尿	$3.7 \times 10^7$	+
1336	31.03.2011	尿	$5.4 \times 10^7$	++
1357	28.04.2011	尿	$1.0 \times 10^7$	++
1359	28.04.2011	尿	$2.0 \times 10^7$	+
1392	30.05.2011	尿	$5.2 \times 10^7$	-
1407	13.06.2011	尿	$3.5 \times 10^7$	++
1409	16.06.2011	尿	$1.4 \times 10^7$	+

[0124] 使用来自用FmoPV的重组N蛋白免疫的豚鼠的血清或受感染猫的对应该血清也观察到特异性苹果绿细颗粒状弥漫性胞浆荧光(图6)。

[0125] 5.6 包含活病毒的免疫原性组合物

[0126] 在一个实施方案中,本文提供了包含一种或多种本文所述的活FmoPV的免疫原性组合物(例如,疫苗)。在一些实施方案中,活病毒是减毒的。在一些实施方案中,免疫原性组合物包含两种、三种、四种或更多种活病毒。

[0127] 在某些实施方案中,本文提供了包含约 $10^5$ 至约 $10^{10}$ 荧光病灶单位 (FFU) 的本文所述的减毒活FmoPV、约0.1至约0.5 mg谷氨酸单钠、约1.0至约5.0 mg水解猪明胶蛋白、约1.0至约5.0 mg精氨酸、约10至约15 mg蔗糖、约1.0至约5.0 mg磷酸氢二钾、约0.5至约2.0 mg磷酸二氢钾和约0.001至约0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 硫酸庆大霉素/剂量的免疫原性组合物(例如疫苗)。在一些实施方案中,免疫原性组合物(例如,疫苗)被包装为含有单一0.2 ml剂量的预充式喷雾器。

[0128] 在一个具体实施方案中,本文提供了包含 $10^{6.5}$ 至 $10^{7.5}$  FFU的本文所述的减毒活FmoPV、0.188 mg谷氨酸单钠、2.0 mg水解猪明胶蛋白、2.42 mg精氨酸、13.68 mg蔗糖、2.26 mg磷酸氢二钾、0.96 mg磷酸二氢钾和 $< 0.015 \mu\text{g}/\text{ml}$ 硫酸庆大霉素/剂量的免疫原性组合物(例如疫苗)。在一些实施方案中,免疫原性组合物(例如,疫苗)被包装为含有单一0.2 ml剂量的预充式喷雾器。

[0129] 在一个具体实施方案中,活病毒在其用于本文所述的免疫原性组合物之前在含胚鸡蛋中增殖。在另一个具体实施方案中,活病毒在其用于本文所述的免疫原性组合物之前不在含胚鸡蛋中增殖。在另一个具体实施方案中,活病毒在其用于本文所述的免疫原性组合物之前在哺乳动物细胞中增殖。

[0130] 用于施用于对象的包含活病毒的免疫原性组合物可以是优选的,因为病毒在对象中的增殖可以导致与自然感染发生的种类和量级相似的种类和量级的延长刺激,并且因此赋予显著持久的免疫力。

[0131] 5.7 抗体的生成

[0132] 本文所述的FmoPV可用于引发针对FmoPV或异源核苷酸序列的抗体。在一个具体实施方案中,可以将本文所述的FmoPV或其组合物施用于非人对象(例如,小鼠、兔、大鼠、豚鼠、猫等)来诱导免疫应答,其包括产生可以使用本领域技术人员已知的技术(例如,免疫亲和层析、离心、沉淀等)分离的抗体。

[0133] 或者,本文所述的病毒可用于从抗体文库中筛选抗体。例如,可以将FmoPV固定至固体支持物(例如,硅胶、树脂、衍生化的塑料膜、玻璃珠、棉花、塑料珠、聚苯乙烯珠、氧化铝凝胶、或多糖、磁珠),并筛选结合至抗体。作为替代,可以将抗体固定至固体支持物,并筛选结合至本文所述的FmoPV。任何筛选测定法,诸如淘选测定法、ELISA、表面等离子体共振或本领域中已知的其它抗体筛选测定法可用于筛选结合至FmoPV的抗体。筛选的抗体文库可以是市售的抗体文库,体外生成的文库,或者通过从FmoPV感染的对象鉴定和克隆或分离抗体而获得的文库。在具体实施方案中,抗体文库是从FmoPV爆发的幸存者生成的。抗体文库可以根据本领域中已知的方法来生成。在一个具体实施方案中,抗体文库是通过克隆抗体并在噬菌体展示文库或噬菌粒展示文库中使用它们来生成。

[0134] 可以使用本领域中已知或本文所述的生物测定法测试根据本文所述的方法引发或鉴定的抗体对FmoPV抗原的特异性和中和FmoPV的能力。在一个实施方案中,从非人动物抗体鉴定或分离的抗体特异性结合FmoPV抗原。

[0135] 可以使用本领域中已知或本文所述的生物测定法测试根据本文所述的方法引发或鉴定的抗体对本文所述的异源核苷酸序列编码的肽或多肽抗原的特异性和中和本文所述的异源核苷酸序列编码的肽或多肽抗原的能力。在一个实施方案中,从非人动物抗体鉴定或分离的抗体特异性结合本文所述的异源核苷酸序列编码的肽或多肽抗原。在一个实施方案中,中和抗体中和病毒、细菌、真菌或其它病原体、或表达本文所述的异源核苷酸序列编码的肽或多肽抗原的肿瘤。

[0136] 使用本文所述的FmoPV引发或鉴定的抗体包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即含有特异性结合血细胞凝集素多肽的抗原结合位点的分子。免疫球蛋白分子可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和IgY)、类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和IgA2)或亚类。抗体包括但不限于,单克隆抗体,多特异性抗体,人抗体,人源化抗体,嵌合抗体,单链Fv(scFv),单链抗体,Fab片段,F(ab')片段,二硫键连接的Fvs(sdFv)和抗独特型(抗-Id)抗体(包括,例如,针对使用本文所述的方法引发或鉴定的抗体的抗-Id抗体),和任何上述的表位结合片段。

[0137] 使用本文所述的FmoPV引发或鉴定的抗体可以用于诊断免疫测定法、被动免疫治疗和抗独特型抗体的生成中。在被动免疫治疗中使用前,抗体可以进行修饰,例如,该抗体可以进行嵌合或人源化。生成对于嵌合和人源化抗体的综述,参见,例如,美国专利号4,444,887和4,716,111;和国际公开号WO 98/46645、WO 98/50433、WO 98/24893、WO 98/16654、WO 96/34096、WO 96/33735和WO 91/10741,其各自完整地通过引用并入本文。此外,抗体中和FmoPV的能力和抗体对于FmoPV抗原的特异性可以在被动免疫治疗中使用该抗体之前进行测试。使用针对FmoPV抗原的抗体来检测对象中FmoPV的存在。在具体实施方案中,FmoPV抗体用于诊断猫科动物中的FmoPV感染。在具体实施方案中,FmoPV抗体用于诊断猫科动物中的TIN。

[0138] 可以将使用本文所述的FmoPV引发或鉴定的抗体并入组合物中。在一个具体实施方案中,组合物是药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物可以包含除了抗体的一种或多种其它疗法。本文提供的药物组合物可以是允许将组合物施用至对象的任何形式。在一个具体实施方案中,药物组合物适合用于兽医和/或人施用。在另一个具体实施方案中,将抗体组合物配制用于预期使用途径(例如,肠胃外,鼻内或经肺施用)。抗体组合物可以用于预防和/或治疗FmoPV感染的方法中。抗体组合物也可以用于预防和/或治疗FmoPV疾病的方法中。

[0139] 使用本文所述的FmoPV引发或鉴定的抗体可以用于监测治疗和/或疾病进展的疗效。本领域中已知的任何免疫测定系统可以用于该目的,包括但不限于,使用竞争性和非竞争性测定系统的技术诸如放射免疫测定、ELISA(酶联免疫吸附测定)、“夹心”免疫测定、沉淀素反应、凝胶扩散沉淀素反应、免疫扩散测定法、凝集测定法、补体固定测定法、免疫放射测定法、荧光免疫测定法、蛋白A免疫测定法和免疫电泳测定法,仅举几例。

[0140] 5.8 预防和治疗用途

[0141] 在一个方面,本文提供了利用本文所述的FmoPV或其免疫原性组合物诱导对象中的免疫应答的方法。在一个具体实施方案中,诱导对象中针对FmoPV的免疫应答的方法包括向有需要的对象施用有效量的FmoPV或其免疫原性组合物。在某些实施方案中,FmoPV或其免疫原性组合物表达来自FmoPV的两种或更多种类型、亚型或毒株的FmoPV蛋白,并且因此,

可以用来诱导针对FmoPV的两种或更多种类型、亚型或毒株的免疫应答。在一个具体实施方案中,诱导对象中针对FmoPV的免疫应答的方法包括向有需要的对象施用作为活病毒疫苗的本文所述的FmoPV。在具体实施方案中,活病毒疫苗包含减毒病毒。在另一个实施方案中,诱导对象中针对FmoPV的免疫应答的方法包括向有需要的对象施用作为灭活病毒疫苗的本文所述的FmoPV。

[0142] 在另一个方面,本文提供了利用本文所述的FmoPV或其药物组合物预防和/或治疗对象中的FmoPV感染的方法。在一个实施方案中,预防和/或治疗对象中的FmoPV感染的方法包括向有需要的对象施用有效量的FmoPV或其组合物。在另一个实施方案中,预防和/或治疗对象中的FmoPV感染的方法包括向有需要的对象施用有效量的FmoPV或其药物组合物和一种或多种其它疗法。在另一个实施方案中,预防或治疗对象中FmoPV感染的方法包括向有需要的对象施用作为活病毒疫苗的本文所述的FmoPV。在具体实施方案中,活病毒疫苗包含减毒病毒。在另一个实施方案中,预防或治疗对象中FmoPV感染的方法包括向有需要的对象施用作为灭活病毒疫苗的本文所述的FmoPV。

[0143] 在另一个方面,本文提供了利用本文所述的FmoPV或其药物组合物预防和/或治疗对象中的FmoPV的方法。在一个具体实施方案中,预防或治疗对象中的FmoPV疾病的方法包括向有需要的对象施用有效量的FmoPV或其药物组合物。在另一个实施方案中,预防或治疗对象中的FmoPV的方法包括向有需要的对象施用有效量的FmoPV或其药物组合物和一种或多种其它疗法。在另一个实施方案中,预防或治疗对象中FmoPV疾病的方法包括向有需要的对象施用作为活病毒疫苗的本文所述的FmoPV。在具体实施方案中,活病毒疫苗包含减毒病毒。在另一个实施方案中,预防或治疗对象中FmoPV疾病的方法包括向有需要的对象施用作为灭活病毒疫苗的本文所述的FmoPV。

[0144] 5.9 施用的剂量和频率

[0145] 可以通过各种途径将本文所述的FmoPV、抗体或组合物递送给对象。这些包括,但不限于,鼻内,气管内,口服,皮内,肌内,局部腹膜内,经皮,静脉内,经肺,结膜和皮下途径。在一些实施方案中,将组合物配制用于局部施用,例如,用于施用至皮肤。在具体实施方案中,将组合物配制用于经鼻施用,例如作为鼻喷雾的部分。在某些实施方案中,将组合物配制用于肌内施用。在一些实施方案中,将组合物配制用于皮下施用。在用于活病毒疫苗的具体实施方案中,将疫苗配制用于通过除了注射之外的途径施用。在一些实施方案中,可以期望通过任何合适的途径来将药物组合物引入肺。也可例如通过使用吸入器或喷雾器,与雾化剂一起配制用作喷雾剂来实施肺部施用。

[0146] 在一些实施方案中,当将FmoPV或其组合物施用于非人对象(例如,猫)时,可以将病毒或组合物在对象的食物中口服施用于对象。在其它实施方案中,当将FmoPV或其组合物施用于对象(例如,猫)时,可以将病毒或组合物在对象的水中口服施用于对象。在其它实施方案中,当将FmoPV或其组合物施用于非人对象时,通过用病毒或组合物喷雾对象而施用病毒或组合物。

[0147] 本文所述的FmoPV、抗体或组合物将有效治疗和/或预防FmoPV感染或FmoPV疾病的量将取决于疾病的性质,可通过标准技术来确定。在制剂中待采用的精确剂量也将取决于施用途径和感染或由其引起的疾病的严重度,且应根据执业医生的判断和各个对象的情况来决定。例如,有效剂量也可以根据施用方式、目标部位、对象的生理状态(包括年龄、体重、

健康)而变化,无论对象是人或动物,无论是否施用其它药物,且无论治疗是预防或治疗性。类似地,将有效作为递送载体的FmoPV或其组合物的量将变化,并且可以通过标准技术来确定。将治疗剂量最佳滴定,以优化安全性和有效性。

[0148] 在某些实施方案中,采用体外测定法来帮助鉴定最佳剂量范围。有效剂量可从衍生自体外或动物模型测试系统的剂量应答曲线推知。

[0149] 对于活FmoPV的示例性剂量可以从10至100或更多病毒颗粒/剂量变化。在一些实施方案中,活FmoPV病毒的合适剂量为 $10^2$ 、 $5 \times 10^2$ 、 $10^3$ 、 $5 \times 10^3$ 、 $10^4$ 、 $5 \times 10^4$ 、 $10^5$ 、 $5 \times 10^5$ 、 $10^6$ 、 $5 \times 10^6$ 、 $10^7$ 、 $5 \times 10^7$ 、 $10^8$ 、 $5 \times 10^8$ 、 $1 \times 10^9$ 、 $5 \times 10^9$ 、 $1 \times 10^{10}$ 、 $5 \times 10^{10}$ 、 $1 \times 10^{11}$ 、 $5 \times 10^{11}$ 或 $10^{12}$  pfu,并且可以如需要经常地间隔一次、两次、三次或更多次施用于对象。在另一个实施方案中,配制活FmoPV,从而使得0.2-mL剂量含有 $10^{6.5}$ - $10^{7.5}$ 荧光焦点单元的活FmoPV。在另一个实施方案中,配制灭活疫苗,从而使得其含有约15  $\mu$ g至约100  $\mu$ g、约15  $\mu$ g至约75  $\mu$ g、约15  $\mu$ g至约50  $\mu$ g或约15  $\mu$ g至约30  $\mu$ g的FmoPV蛋白。

[0150] 在某些实施方案中,将本文所述的FmoPV或其组合物作为单一剂量和随后3至6周后的第二剂量施用于对象。根据这些实施方案,可以在第二次接种后以6至12个月的间隔将加强接种施用于对象。在某些实施方案中,加强接种可以利用不同的FmoPV毒株或其组合物。在一些实施方案中,可以重复施用相同FmoPV毒株或其组合物,并且施用可以间隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月或至少6个月。

[0151] 对于用抗体被动免疫,剂量范围为约0.0001至100 mg/kg,更通常0.01至50 mg/kg或0.1至15 mg/kg对象体重。例如,对于70 kg患者,剂量可以分别为1 mg/kg体重或10 mg/kg体重或在1-10 mg/kg范围内,或者换言之,70 mg或700 mg或在70-700 mg的范围内。示例性治疗方案需要持续一年或几年期间或者几年间隔以每两周一次或每个月一次或每3至6个月一次施用。在一些方法中,将两种或更多种具有不同结合特异性的单克隆抗体同时施用,在这种情况下,每种施用抗体的剂量落入所示范围内。抗体通常在多个场合施用。单次剂量之间的间隔可以是每周、每月或每年。间隔也可以是不规则的,如通过测量患者中针对FmoPV的抗体的血液水平所指示。

[0152] 5.10 筛选测定

[0153] 在一个方面,本文所述的FmoPV可用于研究FmoPV的生命周期。例如,将表达可检测的异源序列(例如,可检测的物质,诸如上面所述的)的本文所述的FmoPV引入宿主细胞,并且通过评估可检测的异源序列的表达监测病毒的生命周期。也可以将本文所述的表达可检测的异源序列的FmoPV施用于非人动物,并且通过评估可检测的异源序列的表达监测感染。

[0154] 在另一个方面,本文中提供了用于鉴定或验证调节反义单链RNA病毒、特别是FmoPV的复制的化合物的高通量筛选测定法。在一个具体实施方案中,用于鉴定调节反义单链RNA病毒(特别是FmoPV)的复制的化合物的高通量筛选测定法包括:(a) 将化合物或化合物文库的成员与用本文所述的表达可检测的异源核苷酸序列的FmoPV感染的宿主细胞接触;和(b) 测量由可检测的异源核苷酸序列编码的产物的表达或活性。在另一个具体实施方案中,用于鉴定调节反义单链RNA病毒(特别是FmoPV)的复制的化合物的高通量筛选测定法包括:(a) 在化合物或化合物文库的成员存在的情况下用本文所述的表达可检测的异源核苷酸序列的FmoPV感染宿主细胞;和(b) 测量由可检测的异源核苷酸序列编码的产物的表达或活性。在另一个具体实施方案中,用于鉴定调节反义单链RNA病毒(特别是FmoPV)的

复制的化合物的高通量筛选测定法包括：(a) 将宿主细胞与化合物或化合物文库的成员接触；(b) 用本文所述的表达可检测的异源核苷酸序列的FmoPV感染宿主细胞；和(c) 测量由可检测的异源核苷酸序列编码的产物的表达或活性。

[0155] 本领域技术人员已知的任何方法可用于测量由可检测的异源核苷酸序列编码的产物的表达或活性。在一个实施方案中，由可检测的异源核苷酸序列编码的产物是RNA，并且本领域技术人员已知的技术，诸如RT-PCR或Northern印迹分析用于测量RNA产物的表达。在另一个实施方案中，由可检测的异源核苷酸序列编码的产物是蛋白，并且本领域技术人员已知的技术，诸如western印迹分析或ELISA用于测量蛋白产物的表达。在另一个实施方案中，由可检测的异源核苷酸序列编码的产物是蛋白，并且蛋白活性使用本领域技术人员已知的技术测量。

[0156] 本文所述的任何筛选测定法可以单独进行，例如，只是用测试化合物或用适当对照进行。例如，可以进行没有测试化合物的平行测定，或没有其它反应组分（例如，病毒）的其它平行测定。在一个实施方案中，进行如上面所述的平行筛选测定，除了使用阴性对照和/或阳性对照以代替测试化合物。在另一个实施方案中，为了消除作为假阳性出现的细胞毒性化合物，进行反向筛选，其中用包含可检测的异源核苷酸序列的核酸构建体（例如，质粒）转染未感染的细胞，并且测量由可检测的异源核苷酸序列编码的产物的表达或活性。或者，也可以将测定结果与参考，例如，参考值，例如，从文献、事先测定等等获得的参考值进行比较。适当的关联和本领域已知的统计方法可用于评价测定结果。

[0157] 在另一个方面，可以使用本文所述的FmoPV在非人动物中评估化合物对FmoPV的抗病毒效果。在一个实施方案中，可以使用包括以下的方法评估化合物对FmoPV的抗病毒效果：(a) 在施用化合物同时、随后或之前将有效量的本文所述的FmoPV施用（例如，肠胃外，皮下，鼻内，或腹膜内）于非人对象；(b) 在施用FmoPV之后等待时间间隔；和(d) 检测对象或来自对象的生物样本中的FmoPV。

#### [0158] 5.11 试剂盒

[0159] 在一个方面，本文提供了试剂盒，所述试剂盒在一个或多个容器中包含一种或多种本文所述的核酸序列。在一个具体实施方案中，试剂盒在一个容器中包含FmoPV基因区段或其互补序列。在另一个实施方案中，试剂盒在一个、两个或更多个容器中包含编码FmoPV基因区段或其互补序列的核酸序列。试剂盒可以进一步包含以下中的一种或多种：适于拯救病毒的宿主细胞，适于将质粒DNA转染进宿主细胞中的试剂，辅助病毒，编码一种或多种类型的FmoPV基因区段的质粒，一种或多种编码病毒蛋白的表达质粒，和/或一种或多种对于FmoPV基因区段或其互补序列或编码其的核酸序列特异性的引物。

[0160] 在另一个方面，本文提供了试剂盒，所述试剂盒包含一个或多个填充一种或多种本文所述的FmoPV基因区段或其互补序列中的一种或多种的容器。在一个具体实施方案中，本文提供了药物包装或试剂盒，所述药物包装或试剂盒在一个或多个容器中包含含有一种或多种本文所述的FmoPV的组合物。在另一个方面，本文提供了试剂盒，所述试剂盒在一个或多个容器中包含对于FmoPV基因区段特异性的引物。

[0161] 在另一个方面，本文提供了试剂盒，所述试剂盒包含一个或多个填充一种或多种使用本文所述的FmoPV生成或鉴定的抗体的容器。在一个实施方案中，试剂盒在一个或多个容器中包含本文所述的抗体，优选分离的抗体。在一个具体实施方案中，本文中涵盖的试剂

盒含有作为对照的本文涵盖的抗体与之反应的分离的FmoPV抗原。在一个具体实施方案中,本文提供的试剂盒进一步包含本文涵盖的抗体与之反应的FmoPV抗原不与之反应的对照抗体。在另一个具体实施方案中,本文提供的试剂盒含有用于检测抗体与本文涵盖的抗体与之反应的FmoPV抗原的结合的装置(例如,抗体可以缀合至可检测的底物,诸如荧光化合物,酶促底物,放射性化合物或发光化合物,或者识别第一抗体的第二抗体可以缀合至可检测的底物)。在具体实施方案中,试剂盒可以包括重组产生或化学合成的FmoPV抗原。试剂盒中提供的FmoPV抗原也可以结合至固体支持物。在一个更具体的实施方案中,上述试剂盒的检测装置包括连接FmoPV抗原的固体支持物。此类试剂盒还可以包括未连接的报道分子标记的抗人抗体。在该实施方案中,抗体与FmoPV抗原的结合可以通过所述报道分子标记的抗体的结合来检测。

[0162] 任选伴随此类试剂盒的是管理药物或生物制品的生产、使用或销售的政府机构的规定形式通知书,该通知书反映了政府机构对生产、使用或销售用于人施用的批准。

[0163] 实施例2表明通过RT-PCR进行的诊断测试。实施例3中所示的另一种诊断测试是使用从测序获得的上述基因组信息使用实时定量RT-PCR的病毒载量测试。

[0164] 5.12 全基因组测序和分析

[0165] 使用我们以前的出版物(13,14)中描述的策略使用直接从样本提取的RNA作为模板扩增并测序来自两份尿(761U,776U)和一份直肠拭子(M252A)样品的FmoPV的三种全基因组。如我们以前的出版物(13,14,23,24,25)中所述进行基因组分析。使用PhyML 3.0(26)通过最大似然法构建系统发生树。

[0166] 测定命名为761U、776U和M252A的三株FmoPV的全基因组序列。FmoPV毒株761U的基因组序列保藏在GenBank并给予登录号JQ411014。FmoPV 761U核苷酸序列显示于图2。FmoPV毒株776U的基因组序列保藏在GenBank并给予登录号JQ411015。FmoPV 776U核苷酸序列显示于图3。FmoPV毒株M252A的基因组序列保藏在GenBank并给予登录号JQ411016。FmoPV M252A核苷酸序列显示于图4。

[0167] 这些FmoPV核苷酸序列的基因组大小为16050个碱基且G+C含量为35.1%至35.3%,其中FmoPV在基因组序列可得的所有麻疹病毒中具有最大的基因组(参见图1)。FmoPV的基因组符合如其它副粘病毒基因组中的六个规则。它含有12-nt的互补的3'前导序列和5'尾随序列。3'前导序列为55 nt。与仅具有40或41 nt的5'尾随序列的其它麻疹病毒相反,FmoPV的基因组具有400 nt的尾随序列,负责其更大的基因组大小。此类>400 nt的长尾随序列只在禽类副粘病毒3(681-707 nt)和5(552 nt)以及树鼩副粘病毒(590 nt)中被观察到。

[0168] 类似于其它麻疹病毒,FmoPV的基因组含有6个基因(3'-N-P/V/C-M-F-H-L-5') (参见图1)。FmoPV和其它副粘病毒间预测的基因产物的成对比对显示与麻疹病毒属的成员的最高的氨基酸同一性,其中FmoPV的N、P/V/C(P)、P/V/C(V)、P/V/C(C)、M、F、H和L与其它麻疹病毒的那些具有54.3-56.8%、25.6-31.7%、20.7-25.7%、18.3-25.4%、57.6-60.0%、35.8-45.1%、20.4-24.1%和55.2-57.3%氨基酸同一性(参见表1)。主要结构基因和基因间区域(IGRs)的长度和特征总结在表2中。



[0172]

病毒	基因	m-RNA数量(拷贝)					基因型/突变	蛋白含量			
		总长度	5'UTR	ORF	3'UTR	非编码区		大小 (aa)	SDS	PI	氨基酸
FmoPV 751U	病毒序列	55					(CTT)				
	N	1655	52	1560	47	2	CTT	519	57.01	5.27	3
	PV-C(P)	1637	63	1476	58	2	CTT	491	53.13	5.23	2
	PV-C(V)	1618	63	831	744	2	CTT	276	29.97	4.83	2
	PV-C(C)	1617	94	513	1030	3	CTT	170	19.90	9.69	3
	M	1378	31	1014	333	4	CTA	337	38.68	9.29	2
	F	2191	215	1632	344	3	CTT	343	60.26	8.63	1
	H	1954	20	1788	136	3	CTT	398	68.11	6.25	3
	L	6381	22	6609	150	2	(CTT)	2302	253.67	8.32	3
	原核序列	490									
	FmoPV 776U	病毒序列	55					(CTT)			
N		1655	52	1560	47	2	CTT	519	57.06	5.15	3
PV-C(P)		1637	63	1476	58	2	CTT	491	53.19	5.23	2
PV-C(V)		1618	63	831	744	2	CTT	276	29.99	4.81	2
PV-C(C)		1617	94	513	1030	3	CTT	170	19.87	9.69	3
M		1378	31	1014	333	4	CTA	337	38.68	9.29	2
F		2191	215	1632	344	3	CTT	343	60.21	8.59	1
H		1954	20	1788	136	3	CTT	398	68.24	6.03	3
L		6381	22	6609	150	2	(CTT)	2302	253.61	8.23	3
原核序列		490									
FmoPV 823A		病毒序列	55					(CTT)			
	N	1655	52	1560	47	2	CTT	519	57.68	5.34	3
	PV-C(P)	1637	63	1476	58	2	CTT	491	53.41	5.44	2
	PV-C(V)	1618	63	831	744	2	CTT	276	29.94	5.15	2
	PV-C(C)	1617	94	513	1030	3	CTT	170	19.86	9.69	3
	M	1378	31	1014	333	4	CTA	337	38.68	9.29	2
	F	2191	215	1632	344	3	CTT	343	60.19	8.80	1
	H	1954	20	1788	136	3	CTT	398	68.16	6.25	3
	L	6381	22	6609	150	2	(CTT)	2302	253.91	8.28	3
	原核序列	490									
	MeaPV	病毒序列	55					(CTT)			
N		1655	52	1578	59	2	CTT	525	58.82	5.11	3
PV-C(P)		1637	59	1524	72	2	CTT	507	54.90	4.99	1
PV-C(V)		1618	59	900	697	2	CTT	299	31.85	4.66	1
PV-C(C)		1617	81	561	1033	2	CTT	186	21.31	10.36	2
M		1466	32	1008	426	4	CTT	335	37.71	9.67	3
F		2373	583	1833	137	1	CTT	538	59.53	8.78	1
H		1958	26	1834	84	3	CGT	617	69.17	7.88	2
L		6653	22	6932	69	2	(CTT)	2183	247.74	8.42	2
原核序列		490									
CdiPV		病毒序列	55					(CTT)			
	N	1687	52	1572	59	2	CTT	523	56.14	5.20	3
	PV-C(P)	1637	59	1524	72	2	CTT	507	54.75	5.03	1
	PV-C(V)	1618	59	900	697	2	CTT	299	33.11	4.66	1
	PV-C(C)	1617	81	525	1049	2	CTT	174	20.26	10.30	2
	M	1467	32	1008	407	4	CTT	335	37.77	8.87	3
	F	2386	89	1989	132	2	CTT	663	72.95	9.18	3
	H	1966	26	1813	111	3	CTA	604	67.99	6.74	2
	L	6642	22	6935	69	2	(CAA)	2184	248.19	8.39	3
	原核序列	41									
	DmoPV	病毒序列	55					(CTT)			
N		1687	52	1572	59	2	CTT	523	57.49	5.14	3
PV-C(P)		1637	59	1521	75	2	CTT	506	55.26	5.09	1
PV-C(V)		1618	59	912	685	2	CTT	303	33.69	4.75	1
PV-C(C)		1617	81	534	1040	2	CTT	177	20.41	10.19	2
M		1453	32	1008	413	4	CTT	336	37.87	8.97	3
F		2312	821	1699	132	2	CTT	552	56.87	8.81	3
H		1946	20	1825	111	3	CTT	604	68.04	6.18	2
L		6643	22	6932	69	2	(CAA)	2183	248.07	8.52	3
原核序列		49									
PmoPV		病毒序列	55					(CTT)			
	N	1687	52	1578	59	2	CTT	525	57.78	5.21	3
	PV-C(P)	1637	59	1530	66	2	CTT	508	54.79	5.14	1
	PV-C(V)	1618	69	897	708	2	CTT	298	31.34	4.58	1
	PV-C(C)	1617	81	534	1040	2	CTT	177	19.93	9.92	2
	M	1483	32	1008	443	4	CTT	335	37.88	8.97	3
	F	2431	894	1641	136	2	CTT	568	59.52	8.71	3
	H	1957	26	1830	167	4	CTT	609	68.76	6.04	3
	L	6643	22	6932	69	2	(CTA)	2183	243.27	7.73	3
	原核序列	46									
	RinPV	病毒序列	55					(CTT)			
N		1689	52	1578	59	2	CTT	525	58.69	5.08	3
PV-C(P)		1637	59	1524	72	2	CTT	507	54.36	4.83	1
PV-C(V)		1618	59	900	697	2	CTT	299	32.57	4.56	1
PV-C(C)		1617	81	534	1040	2	CTT	177	19.93	10.29	2
M		1466	32	1008	420	4	CTT	335	37.54	9.15	3
F		2187	589	1641	137	3	CTT	566	58.73	8.43	1
H		1954	26	1830	108	3	CGT	609	67.90	6.61	2
L		6643	22	6932	69	2	(CTT)	2183	248.23	8.48	3
原核序列		49									

[0173] 麻疹病毒中的保守N末端基序MA(T/S)L在FmoPV的N蛋白中是不存在的,所述FmoPV的N蛋白由于在第二个氨基酸的A→S(在第一个密码子位置的G→U)取代而含有序列MSSL(图5)。类似于CdiPV、MeaPV和RinPV中N蛋白的核定位信号(NLS)但不同于经典NLS序列(PMID:16716375),在FmoPV的N蛋白中鉴定了在氨基酸位置70-77的富含亮氨酸/异亮氨酸

酸的基序(参见SI图7)。类似于CdiPV和RinPV中N蛋白的核输出信号(NES),在FmoPV的N蛋白中也鉴定了在氨基酸位置4-11的富含亮氨酸的基序(参见图5)。

[0174] 如在其它麻疹病毒中,FmoPV的P/V/C基因含有两个起始密码子,第一个用于P和V的翻译,第二个用于C的翻译。类似于副粘病毒亚科的大多数成员,FmoPV的P/V/C基因含有富含UC的编辑位点,其允许在P/V/C基因转录过程中将非模板G残基添加至mRNA产物中,导致产生具有共同N-末端区域的不同蛋白。在所有三株FmoPV中,这种共同N-末端区域由226个氨基酸组成。

[0175] 为了确定P基因编辑位点的确切位置和G残基插入的数目和频率,使用从FmoPV感染的CRFK细胞提取的mRNA扩增、克隆和测序包括富含UC区的小cDNA片段。在测序的23个独立克隆中,13个含有序列TTAAAAGGGG(无G插入,编码P蛋白),且10个含有序列TTAAAAGGGG(插入一个G,编码V蛋白)。序列TTA<sub>n</sub>G<sub>n</sub>如在其它副粘病毒编辑位点中一样是保守的,除了风疹病毒的那些。与其中该序列是TTA<sub>5</sub>G<sub>3</sub>(33)的其它麻疹病毒相比,FmoPV中的TTA<sub>n</sub>G<sub>n</sub>序列是TTA<sub>4</sub>G<sub>4</sub>。

[0176] 不同于所有其它已知麻疹病毒,FmoPV的F蛋白具有单一碱性蛋白裂解位点,而其它麻疹病毒中的裂解位点是多碱性的(34)。在细胞融合发生之前,细胞胰蛋白酶样蛋白酶将F蛋白裂解为F<sub>1</sub>和F<sub>2</sub>,这有利于在细胞系中分离这些病毒。在FmoPV的F<sub>1</sub>中还鉴定了类似于其它副粘病毒的蛋白F中的序列的两个七肽重复序列。FmoPV的F蛋白还含有在其它麻疹病毒中高度保守的10个Cys残基和5个潜在的N-糖基化位点,其大部分位于F<sub>2</sub>肽中。

[0177] 使用FmoPV和副粘病毒科的其它成员的N、P、M、F、H和L基因的预测氨基酸序列构建的系统发生树显示在图7中。在所有六个树中,三种病毒与麻疹病毒成簇,具有高引导程序支持(bootstrap support),形成了独特的亚组(参见图7)。用从1000个树计算并在中点生根的引导程序值通过最大似然法构建树。图2中的刻度条表明对应于0.5个取代/位点的枝长。来自FmoPV的三株分别命名为761U、776U、M252A。图2中其它病毒的名称和登录号列于下表3中。

[0178] 表 3

[0179] 病毒和GenBank登录号

[0180]

缩写	病毒名称	GenBank 登录号
AsaPV	大西洋鲑鱼副粘病毒	EU156171
AviPV-5	禽副粘病毒5	GU206351
AviPV-6	禽副粘病毒6	NC_003043
AviPV-7	禽副粘病毒7	FJ231524
BeiPV	贝隆病毒	NC_007803
BpiPV-3	牛副流感病毒3	NC_002161
CdiPV	犬瘟热病毒	NC_001921
DmoPV	海豚麻疹病毒	NC_005283
FdiPV	Fer-de-lance病毒	NC_005084
GooPV	鹅副粘病毒SF02	NC_005036
HenPV	亨德拉病毒	NC_001906
HpiPV-1	人副流感病毒1	NC_003461
HpiPV-2	人副流感病毒2	NC_003443
HpiPV-3	人副流感病毒3	NC_001796
HpiPV-4a	人副流感病毒4a	BAJ11741
HuRSV	人呼吸道合胞病毒	NC_001781
JPV	J-病毒	NC_007454
MeaPV	麻疹病毒	NC_001498
MosPV	莫斯曼病毒	NC_005339
MumPV	腮腺炎病毒	NC_002200
NarPV	Nariva病毒	FJ362497
NdiPV	新城疫病毒	NC_002617
NipPV	尼帕病毒	NC_002728
PdiPV	海豹瘟热病毒	P35944, P35939, BAA01205, BAA01206, CAA12080, CAA70843
PprPV	Peste-des-petits-反刍动物病毒	NC_006383
RinPV	牛瘟病毒	NC_006396
SenPV	仙台病毒	NC_001552
SpiPV-3	猪副流感病毒3	EU439429
ThkPV-1	Tuhoko病毒1	GU128080
ThkPV-2	Tuhoko病毒2	GU128081
ThkPV-3	Tuhoko病毒3	GU128082
TlmPV	Tailam病毒	JN689227
TupPV	柯萨副粘病毒	NC_002199

[0181] 5.13 猫科动物中FMOPV感染的检测

[0182] FmoPV对猫科动物的感染可以通过如实施例9中展示的使用免疫荧光抗体或通过如实施例10中展示的检测中和抗体在血清中检测。在实施例9中测试的27份猫血清样品中，从7只猫检测到免疫荧光抗体，滴度为1:40至1:640。下表4显示了TIN和FmoPV感染证据之间的关联。

[0183] 表 4

[0184] TIN和FmoPV感染证据之间的关联

[0185]

样品 编号	TIN	FmoPV感染的证据							
		尿 RT- PCR	抗体应答						
			Western 印迹	用血清稀释液的IF (IgG)					
			1:10	1:40	1:160	1:640	1:2560	1:10240	
1357	+	+	++	+	+	+	+	--	--
1359	+	+	+	+	+	+	--	--	--
1363	-	--	+	--	--	--	--	--	--
1364	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1365	-	--	+	--	--	--	--	--	--
1366	+	--	--	--	--	--	--	--	--
1367	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1368	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1391	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1392	+	+	--	+	+	--	--	--	--
1393	+	--	+	+	+	--	--	--	--
1394	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1395	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1396	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1397	-	--	++	+	+	--	--	--	--
1402	-	--	+	--	--	--	--	--	--
1403	-	--	+	--	--	--	--	--	--
1404	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1405	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1406	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1407	+	+	++	+	+	+	--	--	--
1408	+	--	--	--	--	--	--	--	--
1409	+	+	+	+	+	+	--	--	--
1417	+	--	+	--	--	--	--	--	--
1418	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1419	-	--	--	--	--	--	--	--	--
1420	-	--	--	--	--	--	--	--	--

[0186] 在实施例10中测试实施例9中使用的相同27份猫血清样品中中和抗体的存在。

[0187] 从6只猫检测到中和抗体,滴度为1:20至1:40,显示在下表5中,其中全部都对于免疫荧光抗体呈阳性(表4)。

[0188] 表 5

[0189] 从猫血清检测到的中和抗体

[0190]

样品编号	用血清稀释液的中和IF (IgG)								
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560
1357	+	+	-	-	-	-	-	-	-
1359	+	+	-	-	-	-	-	-	-
1363	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1364	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1365	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1366	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1367	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1368	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1391	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1392	+	+	-	-	-	-	-	-	-
1393	+	+	-	-	-	-	-	-	-
1394	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1395	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1396	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1397	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1402	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1403	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1404	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1405	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1406	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1407	+	+	-	-	-	-	-	-	-
1408	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1409	+	+	+	-	-	-	-	-	-
1417	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1418	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1419	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1420	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0191] 6. 实施例

[0192] 本文描述了来自香港流浪猫的新型猫科动物副粘病毒FmoPV,这代表家猫 (*Felis catus*) 中发现的副粘病毒的首次记录。Woo等人 (2012) “Feline morbillivirus, a novel paramyxovirus associated with tubulointerstitial nephritis in domestic cats.” PNAS (排版中),其完整地通过引用并入本文。

[0193] 分子流行病学研究在香港流浪猫中和来自中国大陆的患病猫(如以下实施例中显示,由其分离并表征新型猫副粘病毒FmoPV)上进行。

[0194] 总之,在457只流浪猫中的53只的尿样品中和这些猫中的四只和一只的直肠拭子和血液样品中分别检测到FmoPV。Western印迹分析揭示在测试的猫中对于针对重组N蛋白的IgG中27.8%的血清阳性率,且抗体的存在与病毒的存在高度相关。先前在第5.12节中描述的三株FmoPV的完整基因组的分析显示,它们在使用N、P、M、F、H和L基因构建的所有六个系统发生树中在麻疹病毒间形成独特簇(图7)。免疫组织化学分析还显示,与其它麻疹病毒类诸如麻疹病毒类似,FmoPV感染单核细胞和薄壁细胞两者(图10)。三株FmoPV表现出高序

列相似性和相同的基因组组织,表明FmoPV的单一性和FmoPV中的高物种特异性程度。虽然在本FmoPV株中没有鉴定到重组(数据未显示),但是其它来自猫的病毒,诸如猫冠状病毒和猫乳头瘤病毒,已被显示与它们在狗中的犬对应病毒密切相关或与之重组,表明猫病毒可以具有在类似生活栖息地的动物中跨越物种屏障的潜力(17,35)。

[0195] 一些新近的研究表明,猫TIN由自身免疫机制介导,因为用CRFK细胞裂解物接种的猫产生针对CRFK和肾细胞裂解物两者的抗体(36-38)。对CRFK裂解物敏化的这些猫中的一半在多种情况下在敏化后2周发生小管间质性肾炎。通过Western印迹证实来自CRFK接种猫的血清识别膜联蛋白A2和 $\alpha$ -烯醇化酶。在人中, $\alpha$ -烯醇化酶抗体是致肾炎的,且 $\alpha$ -烯醇化酶和膜联蛋白A2抗体已经与自身免疫性疾病相关。因此,猫嗜神经病毒诸如FmoPV可能在此急性损伤后触发自我维持的免疫病理过程。值得注意的是,一些麻疹病毒,诸如小反刍兽疫病毒、牛瘟病毒和犬瘟热病毒,也已经在肾脏和/或尿中发现(39-41)。进一步的研究将描绘这些病毒是否也与这些动物中的肾脏病理相关。

[0196] 尽管家猫已经与人类相关几乎10,000年,但它们通常对人类造成很小的身体危害。然而,由于猫咬伤或经由其它途径,猫可以传播在人中引起疾病的多种细菌(例如汉氏巴尔通体(*Bartonella henselae*))、原虫(例如刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*))和罕见病毒(例如狂犬病毒)。除了本新型副粘病毒,至少15个科的病毒也已经在猫中被发现,包括在猫中新近发现第一种小核糖核酸病毒(23)。此外,也已经显示家猫容易受到高致病性禽流感病毒H5N1和H7N7和SARS冠状病毒感染,表明它们可能容易受到严重感染相关病毒感染(42-44)。在香港的先前调查([http://www.aud.gov.hk/pdf\\_e/e54ch04.pdf](http://www.aud.gov.hk/pdf_e/e54ch04.pdf))显示,在每8个家庭中就有一个家庭饲养宠物,其中22.3%养猫。香港出售猫和狗的本地批准的宠物店的数量已经从2000年的77增加到2009年的155。在许多家庭,宠物主人与他们的宠物共享他们的床,并且宠物主人经常亲吻他们的宠物或正在被他们的宠物舔。这种行为可能使得显著暴露于宠物携带的动物传染病原体或寄生节肢动物(45)。这些动物中病毒的持续监控对于理解它们在其它哺乳动物(包括人)中引起新发传染病的潜力是重要的。

[0197] 6.1 实施例1

[0198] 样品收集

[0199] 香港渔农自然护理署(Agriculture Fisheries and Conservation Department)提供了作为监控计划的一部分在2年时间(2009年3月至2011年2月)从香港各地捕获的457只流浪猫收集的样品。使用先前描述的程序收集气管和直肠拭子、尿液和血液(23)。此外,还收集了来自中国大陆的16只患病猫的口腔和直肠拭子。研究由香港大学活动在教学和科研中的用途的委员会(the Committee on the Use of Live Animals in Teaching and Research, The University of Hong Kong)批准。作为用于处置本地捕获的流浪猫的常规政策,在安乐死之后立即收集样品。

[0200] FmoPV感染的流浪猫的尸体剖检

[0201] 为了鉴定与FmoPV相关的可能疾病,在RT-PCR检测FmoPV阳性的两只安乐死的流浪猫上进行尸体剖检。从肺;脑;心脏;前肩胛(prescapular),咽后,颌下和胸淋巴结;脾;肝;肾;膀胱;胆囊;胸腺;唾液腺;眼球;鼻甲;肠;胰腺;脚垫;睾丸或卵巢;扁桃体和肾上腺收集组织样品。将每个组织样品的一半固定在10%中性缓冲福尔马林中用于组织学处理,而将另一半浸没在病毒运输介质中用于RNA提取和病毒分离。

[0202] 由于这两只流浪猫的肾脏显示与TIN相容的组织病理学特征,从总共27只流浪猫(包括进行尸体剖检的两只猫)获得肾脏、尿液和血浆,并进行RT-PCR,病理组织学和通过western印迹的抗体检测和免疫荧光以检查FmoPV感染(RT-PCR和/或抗体阳性)和TIN之间的可能关联。

[0203] 6.2 实施例2

[0204] 麻疹病毒的L基因的RT-PCR检测和DNA测序。

[0205] 使用EZ1 Virus Mini试剂盒(QIAgen)从气管和直肠拭子、尿和血液中和使用QIAamp Viral RNA Mini 试剂盒(QIAgen)从组织样品中提取病毒RNA。使用通过麻疹病毒的可获得的L基因序列的多重比对设计的保守引物(LPW12490 5' - CAGAGACTTAATGAAATTTATGG -3' 和LPW12491 5' - CCACCCATCGGGTACTT -3')通过扩增麻疹病毒的L基因的155-bp片段进行麻疹病毒检测。根据我们以前的出版物(13,14)进行反转录、PCR和测序。

[0206] 6.3 实施例3

[0207] 实时定量RT-PCR

[0208] 使用LightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I Mix试剂盒(Roche)用引物LPW12490和LPW12491在56份阳性样品上进行实时定量RT-PCR以检测FmoPV的L基因。通过LightCycler 2.0 (Roche)用20- $\mu$ l反应混合物在95°C持续10 min、随后95°C持续10 s、60°C持续5 s和72°C持续8 s的50个循环扩增互补DNA(cDNA),所述反应混合物含有FastStart DNA Master SYBR Green I Mix试剂盒(Roche),2  $\mu$ l cDNA,4 mmol/L MgCl<sub>2</sub>和0.5 mmol/l引物。含有目标序列的质粒用于生成标准曲线。

[0209] 麻疹病毒的L基因中的155-bp 片段的RT-PCR在56只(12.3%)来自香港的猫的样品中是阳性,包括53份尿液,4份直肠拭子和1份血液样本。对于16只来自中国大陆的患病猫,一只(6.25%)猫在其口腔和直肠拭子中都是RT-PCR阳性。实时定量RT-PCR结果显示,中位病毒载量为 $3.9 \times 10^3$  (范围 $0.037$ 至 $1.4 \times 10^6$ ) 拷贝/ml。测序结果表明了麻疹病毒属的新型副粘病毒的存在,与已知副粘病毒具有<80% nt同一性(图8)。这种新型副粘病毒被命名为FmoPV。

[0210] 6.4 实施例4

[0211] P mRNA编辑的分析

[0212] 为了检查在P mRNA编辑位点的G插入的数目,使用Oligotex mRNA Mini试剂盒(QIAgen)提取来自原始样本的mRNA。使用Superscript III试剂盒(Invitrogen)用随机六聚体引物进行第一链cDNA合成。使用引物(5' - TTCATCTCTTAGTTCACGAA-3' 和5' - TTTTCAGACTCACCTCGATATCT -3')来扩增覆盖假定的编辑位点的FmoPV的442-bp产物。如我们以前的出版物(13)中所述进行PCR、克隆和测序。

[0213] 6.5 实施例5

[0214] 从大肠杆菌克隆(His)<sub>6</sub>-标签的重组核蛋白(N)并纯化

[0215] 通过RT-PCR使用引物(5' - ACGCGGATCCGATGTCTAGTCTA-3' 和5' - CGGAATTCGGTTTTAGAAGGTCAGTA-3')来扩增FmoPV毒株761U的N基因(519个氨基酸)。如(1) Lau SK,等人(2010) *Virology* 404:106-116; (2) Woo PC,等人(2005) *J Virol* 79: 884-895; and (3) Woo PC,等人(2004) *Lancet* 363:841-845中所述进行(His)<sub>6</sub>-标签的

重组N蛋白的克隆、表达和纯化。

[0216] 6.6 实施例6

[0217] 豚鼠血清

[0218] 通过将100  $\mu$ g纯化的FmoPV的N蛋白与等体积的完全弗氏佐剂(Sigma)皮下注射至三只豚鼠而产生针对FmoPV的N蛋白的豚鼠抗血清。不完全弗氏佐剂(Sigma)用于随后免疫中。每豚鼠以每两周一次施用三次接种。最后免疫后两周,经由豚鼠的侧向隐静脉获取1 ml血液以获得血清。

[0219] 这种超免疫豚鼠抗体可以以下方式用于诊断目的或用作疫苗:

[0220] 1. 重组核蛋白,N蛋白,可用作目标抗原用于检测来自猫血清的针对该病毒的特异性抗体。

[0221] 2. 超免疫抗体可用于组织或感染细胞培养物中病毒蛋白的免疫组织化学检测,以证实该病毒的特异性存在。

[0222] 3. 重组核蛋白可用作疫苗以诱导抗体产生。

[0223] 6.7 实施例7

[0224] Western印迹分析

[0225] 通过Western印迹在FmoPV RT-PCR 阳性的56只猫和FmoPV RT-PCR阴性的401只猫的血浆样品中检测针对FmoPV的N蛋白的抗体。如我们以前的出版物(24,25,27)中所述,使用1000 ng纯化的(His)<sub>6</sub>-标签的的重组N蛋白、猫血浆样品的1:1000稀释物、辣根过氧化物酶缀合的山羊抗猫IgG 抗体的1:400稀释物和山羊抗猫IgM抗体(Bethyl laboratories)的1:10000稀释物进行Western印迹分析。

[0226] 在来自FmoPV RT-PCR阳性的56只猫和FmoPV RT-PCR阴性的401只猫的检测血清中,通过western印迹分析,分别49 (76.7%)和78 (19.4%)对于针对FmoPV的N蛋白的IgG是阳性的( $P < 0.0001$ ) (图9,表6)。在来自FmoPV RT-PCR阳性的56只猫的检测血清中,只有5份(8.9%)对于针对FmoPV的N蛋白的IgM是阳性的。

[0227] 在图9中显示的6只猫血清样品中的3只中检测到约69 kDa的突出免疫反应蛋白条带,与重组蛋白的68.7 kDa的预计大小一致,表明该重组FmoPV N蛋白和血清抗体之间的抗原-抗体相互作用。也显示了FmoPV的对应尿液样品的RT-PCR结果。

[0228] 6.8 实施例8

[0229] 病毒培养

[0230] 根据我们以前的出版物(28,29)进行病毒培养和电子显微镜。将两百微升用于全基因组测序的三份样品进行病毒培养。离心后,用病毒运输介质将它们稀释5倍并过滤。将200  $\mu$ l过滤液接种至200  $\mu$ l含有聚凝胺的MEM中。通过吸附接种将400  $\mu$ l混合物添加至具有CRFK(猫肾)、B95(狨猴B-细胞)、CEF(鸡胚成纤维细胞)、NIH/3T3(小鼠胚胎成纤维细胞)或Vero E6(非洲绿猴肾)细胞的24孔组织培养板中。吸附1小时后,弃去过量接种物,将孔用磷酸盐缓冲盐水洗涤两次,并替代为1 ml补充0.1  $\mu$ g/ml L-1-甲苯磺酰胺-2-苯基乙基氯甲基酮处理的胰蛋白酶(Sigma)的无血清MEM。将培养物在37 $^{\circ}$ C 5% CO<sub>2</sub>下孵育并通过倒置显微镜每天检查细胞病变效应(CPE)。两至三周孵育后,进行亚培养至新鲜细胞系,即使没有CPE,并收集培养裂解物用于针对FmoPV的RT-PCR。在FmoPV RT-PCR阳性的样品上进行免疫组织化学和电子显微镜分析。

[0231] FmoPV RT-PCR阳性的CRFK和Vero E6细胞在-20℃在冷丙酮中冷却10分钟。将固定的细胞与针对FmoPV的N蛋白的豚鼠抗血清的1:200稀释物孵育,随后与1:50稀释的FITC-兔抗豚鼠IgG (Invitrogen)孵育。然后通过荧光显微镜检查细胞。未接种的细胞用作阴性对照。

[0232] 在第八代,用FmoPV阳性的尿样品(761U)接种的CRFK细胞在第14天显示CPE,呈细胞变圆、随后从单层细胞脱离和细胞裂解的形式。在第16代,CPE在第10天很明显,具有合胞体形成(图6)。使用培养物上清液和细胞裂解物针对FmoPV的RT-PCR显示在尿样品761U接种的CRFK细胞中和FmoPV 阳性的CRFK细胞的上清液接种的VeroE6细胞中的阳性结果。使用来自FmoPV的重组N蛋白免疫的豚鼠的血清或受感染猫的对应该血清也观察到特异性苹果绿颗粒状弥漫性胞浆荧光(图6)。电子显微镜显示具有副粘病毒中螺旋形N的典型的“鲱鱼骨(herring bone)”外观的有包膜病毒(图6)。病毒粒子大小高度可变,直径范围为约130至380 nm。通过RT-PCR在用样品接种的3T3、B95和CEF细胞中没有检测到CPE和病毒。

[0233] 6.9 实施例9

[0234] 免疫荧光抗体测试

[0235] 将FmoPV感染的CRFK细胞在-20℃在冷冻丙酮中固定10分钟。将固定的细胞与来自27只尸检猫的1:10至1:10240的血浆的4倍稀释液孵育,随后与1:20稀释的FITC-山羊抗猫IgG (Sigma)孵育。然后在荧光显微镜下检查细胞。未感染的细胞用作阴性对照。在27只猫中,从7只猫检测到免疫荧光抗体,滴度为1:40至1:640(参见表4,同上)。

[0236] 6.10 实施例10

[0237] 中和抗体检测

[0238] 将100 TCID<sub>50</sub> FmoPV与来自27只尸检猫的1:10至1:2560的血浆的2倍稀释液在37℃孵育1 h。将混合物接种至汇合CRFK细胞的96孔板中。吸附1小时后,弃去接种物,将板用磷酸盐缓冲盐水洗涤一次,并替代为补充0.1 μg/ml L-1-甲苯磺酰胺-2-苯基乙基氯甲基酮处理的胰蛋白酶(Sigma)的无血清MEM。将板在37℃、5% CO<sub>2</sub>孵育7天。除去上清液,将细胞单层用磷酸盐缓冲的盐水洗涤一次,并在-20℃在冰冷甲醇中固定10 min。将固定的细胞与针对FmoPV的N蛋白的豚鼠抗血清的1:200稀释物孵育,随后与1:50稀释的FITC-兔抗豚鼠IgG (Invitrogen)孵育。然后通过荧光显微镜检查细胞。用中和的FmoPV感染的细胞显示没有荧光。FmoPV感染的细胞用作阴性对照。在27只猫中,从6只猫检测到中和抗体,滴度为1:40至1:640(参见表5,同上),其中全部对于免疫荧光抗体呈阳性(参见表4,同上)。

[0239] 6.11 实施例11

[0240] 组织中FmoPV N蛋白和肾脏中cauxin蛋白的组织病理学检查和免疫组织化学染色

[0241] 为了确定FmoPV是否与肾脏病状诸如TIN相关,如下所述在其尿液样品中FmoPV RT-PCR 阳性的2只流浪猫的尸检肾组织上进行组织病理学和免疫组织化学,显示出与TIN相容的组织病理学特征以及通过免疫组织化学在肾小管中检测到FmoPV的N蛋白。

[0242] 将两只流浪猫固定尸检组织石蜡包埋。将5 μm的组织切片用苏木精和伊红(H&E)染色。使用Nikon 80i显微镜和成像系统观察组织病理学变化。通过免疫组织化学染色检查FmoPV N蛋白的表达。将组织切片脱石蜡和再水化,随后用3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>封闭内源性过氧化物酶20 min,然后用10%正常兔血清/PBS在室温封闭1 h以尽可能降低非特异性染色。将切片在4℃与豚鼠抗N蛋白抗血清的1:250稀释液孵育过夜,随后在室温用生物素缀合的兔抗豚鼠

IgG, H & L链(Abcam) (30)的1:500稀释液孵育30 min。然后添加链霉亲和素/过氧化物酶复合物试剂(Vector Laboratories),并在室温孵育30 min。使用3,3'-二氨基联苯胺进行显色,并且用Nikon 80i成像系统和Spot-advance计算机软件捕获图像。使用小鼠抗人髓性/组织细胞抗原抗血清MAC387 (DakoCyomation)进行淋巴结的双重染色,并用Texas-red缀合的山羊抗小鼠IgG(Jackson ImmunoResearch) (31)标记。根据公开的方案(32)检测Cauxin蛋白表达。

[0243] 在尿中检测到FmoPV的两只流浪猫的各种器官的组织学检查在它们的肾脏中的间质炎症浸润和肾小管变性或坏死(图10)。此外,与在内皮层和外髓质之间没有观察到cauxin阳性近端肾直细管的TIN的组织学证据的猫(图11B)相比,在变性肾小管上皮细胞中的cauxin表达也存在明显下降,这与具有TIN的组织学证据的猫中的肾小管间质性肾炎相容(图11A)。使用抗FmoPV N蛋白抗体阳性的豚鼠血清对它们器官的免疫组织化学染色揭示肾脏切片中的阳性肾小管细胞和淋巴结切片中的阳性单核细胞(图10)。使用鼠抗人髓性/组织细胞抗原血清MAC387,显示淋巴结切片中FmoPV的目标是巨噬细胞(图12)。

[0244] 6.12 实施例12

[0245] 病例对照研究

[0246] 在27只流浪猫中,在具有FmoPV感染证据的12只猫中的7只观察到TIN,但仅在没有FmoPV感染证据的15只猫中的2只观察到TIN ( $P < 0.05$ ,通过Fisher精确检验)(表4)。这些结果支持在猫中FmoPV感染(RT-PCR和/或抗体阳性)和TIN之间的正相关关系。

[0247] \* \* \* \* \*

[0248] 本发明不限于本文所述的具体实施方案的范围。事实上,除了描述的那些之外,本发明的各种改变对于本领域技术人员而言根据前面描述和附图是显而易见的。此类改变意在落在所附权利要求的范围内。

[0249] 本文中引用的所有参考文献都完整地通过引用并入本文,出于所有目的其程度等同于每个单独的出版为或专利或专利申请都被具体和单独地指示为出于所有目的完整地通过引用并入。

[0250]

## 申请中引用的参考文献

1. Barrett T (1999) Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Vet Microbiol* 69:3-13.
2. Chua KB, 等人 (2000) Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* 288:1432-1435.
3. Halpin K, Young PL, Field HE, Mackenzie JS (2000) Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *J Gen Virol* 81:1927-1932.
4. Moreno-Lopez J, Correa-Giron P, Martinez A, Ericsson A (1986) Characterization of a paramyxovirus isolated from the brain of a piglet in Mexico. *Arch Virol* 91:221-231.
5. Osterhaus AD, 等人 (1995) Morbillivirus infections of aquatic mammals: newly identified members of the genus. *Vet Microbiol* 44:219-227.
6. Phillbey AW, 等人 (1998) An apparently new virus (family Paramyxoviridae) infectious for pigs, humans, and fruit bats. *Emerg Infect Dis* 4(2):269-271.
7. Tidona CA, Kurz HW, Gelderblom HR, Darai G (1999) Isolation and molecular characterization of a novel cytopathogenic paramyxovirus from tree shrews. *Virology* 258:425-434.
8. Stone B, 等人 (2011) Fatal cetacean morbillivirus infection in an Australian offshore bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *Aust Vet J* 89:452-457.
9. Young PL, 等人 (1996) Serologic evidence for the presence in Pteropus bats of a paramyxovirus related to equine morbillivirus. *Emerg Infect Dis* 2:239-240.
10. Lau SK, 等人 (2005) Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J Clin Microbiol* 43:4515-4521.
11. Lau SK, 等人 (2009) Clinical and molecular epidemiology of human parainfluenza virus 4 infections in hong kong: subtype 4B as common as subtype 4A. *J Clin Microbiol* 47:1549-1552.
12. Virtue ER, Marsh GA, Wang LF (2009) Paramyxoviruses infecting humans: the old, the new and the unknown. *Future Microbiol* 4:537-554.
13. Lau SK, 等人 (2010) Identification and complete genome analysis of three novel paramyxoviruses, Tuhoko virus 1, 2 and 3, in fruit bats from China. *Virology* 404:106-116.
14. Woo PC, 等人 (2011) Complete genome sequence of a novel paramyxovirus, Tailam virus, discovered in Sikkim rats. *J Virol* 85:13473-13474.
15. Bart M, Guscelli F, Zurbriggen A, Pospischi A, Schiller I (2000) Feline infectious pneumonia: a short literature review and a retrospective immunohistological study on the involvement of Chlamydia spp. and distemper virus. *Vet J* 159:220-230.
16. Chatziandreu N, 等人 (2004) Relationships and host range of human, canine, simian and porcine isolates of simian virus 5 (parainfluenza virus 5). *J Gen Virol* 85:3007-3016.
17. Herrewegh AA, Smeenk I, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ (1998) Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *J Virol* 72:4508-4514.
18. Siegl G, 等人 (1985) Characteristics and taxonomy of Parvoviridae. *Intervirology* 23:61-73.
19. Truyen U (2006) Evolution of canine parvovirus--a need for new vaccines? *Vet Microbiol* 117:9-13.
20. King AMQ, Adams MJ, Carsten EB, Lefkowitz EJ (2012) *Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (Elsevier, San Diego) pp 111-122.
21. King AMQ, Adams MJ, Carsten EB, Lefkowitz EJ (2012) *Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (Elsevier, San Diego) pp 235-248.
22. Knipe DM, 等人 (2007) *Fields Virology* (Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia), pp

[0251]

- 1551-1586.
23. Lau SK, 等人 (2011) Identification of a novel feline picornavirus from the domestic cat. *J Virol* (In press).
  24. Lau SK, 等人 (2005) Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:14040-14045.
  25. Woo PC, 等人 (2005) Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 79:884-895.
  26. Guindon S, 等人 (2010) New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *Syst Biol* 59:307-321.
  27. Woo PC, 等人 (2004) Relative rates of non-pneumonic SARS coronavirus infection and SARS coronavirus pneumonia. *Lancet* 363:841-845.
  28. Li IW, 等人 (2009) Differential susceptibility of different cell lines to swine-origin influenza A H1N1, seasonal human influenza A H1N1, and avian influenza A H5N1 viruses. *J Clin Virol* 46:325-330.
  29. Peiris JS, 等人 (2003) Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 361:1767-1772.
  30. Chan KH, 等人 (2010) Wild type and mutant 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses cause more severe disease and higher mortality in pregnant BALB/c mice. *PLoS One* 5:e13757.
  31. Susta L, Torres-Velez F, Zhang J, Brown C (2009) An in situ hybridization and immunohistochemical study of cytauxzoonosis in domestic cats. *Vet Pathol* 46:1197-1204.
  32. Miyazaki M, 等人 (2007) Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Res Vet Sci* 82:76-79.
  33. Chard LS, Bailey DS, Dash P, Banyard AC, Barrett T (2008) Full genome sequences of two virulent strains of peste-des-petits ruminants virus, the Cote d'Ivoire 1989 and Nigeria 1976 strains. *Virus Res* 136:192-197.
  34. Visser IK, 等人 (1993) Fusion protein gene nucleotide sequence similarities, shared antigenic sites and phylogenetic analysis suggest that phocid distemper virus type 2 and canine distemper virus belong to the same virus entity. *J Gen Virol* 74:1989-1994.
  35. Terai M, Burk RD (2002) *Felis domesticus* papillomavirus, isolated from a skin lesion, is related to canine oral papillomavirus and contains a 1.3 kb non-coding region between the E2 and L2 open reading frames. *J Gen Virol* 83:2303-2307.
  36. Whittemore JC, Hawley JR, Jensen WA, Lappin MR (2010) Antibodies against Crandell Rees feline kidney (CRFK) cell line antigens, alpha-enolase, and annexin A2 in vaccinated and CRFK hyperinoculated cats. *J Vet Intern Med* 24:306-313.
  37. Lappin MR, 等人 (2005) Investigation of the induction of antibodies against Crandell-Rees feline kidney cell lysates and feline renal cell lysates after parenteral administration of vaccines against feline viral rhinotracheitis, calicivirus, and panleukopenia in cats. *Am J Vet Res* 66:506-511.
  38. Lappin MR, Basaraba RJ, Jensen WA (2006) Interstitial nephritis in cats inoculated with Crandell Rees feline kidney cell lysates. *J Feline Med Surg* 8(5):353-356.
  39. Kul O, Kabakci N, Atmaca HT, Ozkul A (2007) Natural peste des petits ruminants virus infection: novel pathologic findings resembling other morbillivirus infections. *Vet Pathol* 44:479-486.
  40. Liess B, Plowright W (1964) Studies on the Pathogenesis of Rinderpest in Experimental Cattle. I. Correlation of Clinical Signs, Viraemia and Virus Excretion by Various Routes. *J Hyg (Lond)* 62:81-100.

[0252]

41. Saito TB, 等人 (2006) Detection of canine distemper virus by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in the urine of dogs with clinical signs of distemper encephalitis. *Res Vet Sci* 80:116-119.
42. Marschall J, Hartmann K (2008) Avian influenza A H5N1 infections in cats. *J Feline Med Surg* 10:359-365.
43. Martina BE, 等人 (2003) Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature* 425:915.
44. van Riel D, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, Osterhaus AD, Kuiken T (2010) Highly pathogenic avian influenza virus H7N7 isolated from a fatal human case causes respiratory disease in cats but does not spread systemically. *Am J Pathol* 177:2185-2190.
45. Chomel BB, Sun B (2011) Zoonoses in the bedroom. *Emerg Infect Dis* 17:167-172.

[0001]	序列表	
[0002]	<110> The government of the Hong Kong administrative region of	
[0003]	the People's republic of China	
[0004]	Versitech limited	
[0005]	WOO, Chiu Yat	
[0006]	Lau, Kar Pui	
[0007]	<120> 新型副粘病毒及其用途	
[0008]	<130> FPCH13160002	
[0009]	<140> PCT/CN2013/000060	
[0010]	<141> 2013-01-21	
[0011]	<150> US61/588,788	
[0012]	<151> 2012-01-20	
[0013]	<160> 9	
[0014]	<170> PatentIn version 3.3	
[0015]	<210> 1	
[0016]	<211> 16050	
[0017]	<212> DNA	
[0018]	<213> 猫麻疹病毒毒株761U	
[0019]	<400> 1	
[0020]	accagacaaa gatgtttgtg acctattcta acgacaagac tattattaaa tatttaggaa	60
[0021]	taacgattcc attagtgagg tgagggggag gaatcaggta ttccacaatg tctagtctat	120
[0022]	tgaggtcact tgctgcattt aagagacata gggagcaacc aacagcaccg tcaggttcgg	180
[0023]	gtggtgcaat taaaggattg aaaaatacaa ttattgttcc agttccaggg gatacagtaa	240
[0024]	ttactacaag gtctaatttg ttatttagat tagtttatat aataggcaat ccgatacac	300
[0025]	ctttaagcac ctgcacggga gcaataatat cattgttgac cttatttgc gaatctccag	360
[0026]	gtcaattaat tcaaagaatt gctgatgacc ctgatgcagt ttttaaattg gtagaggtea	420
[0027]	ttctgaagc tggtaatcct ggagaattaa cttttgcac tcgagggatt aatttagaca	480
[0028]	agcaagctca acaatacttt aaattggctg agaaaaatga tcagggtat tatgttagct	540
[0029]	taggatttga gaaccacca aatgatgac atataacac tagtctgag atattcaatt	600
[0030]	atatctggc atctgtactt gcacaagttt ggattcttct ggcaaaagct gtgactgctc	660
[0031]	cagatacggc tgctgaagcc gaaaatcgt gatggattaa attaatgcaa caacgtaggg	720
[0032]	tggatggtga actgagattg agcaaggat ggctagattt ggtgagaaac aagattgcgt	780
[0033]	cagatattac aataaggcga ttcatggtag cattagttct tgacatcaa cgttctctg	840
[0034]	ggacaagacc caggatagct gaaatgattt gtgatattga taattatatt gtagaggcag	900
[0035]	ggcttgaag tttcttgta actattaaat ttggcataga gacacgttat ccagcactgg	960
[0036]	cactacatga gttttctgga gaactagcca ctattgagg gcttatgaaa ttgtaccaat	1020
[0037]	ctatggggga aatggcacca tacatggtaa tctggaaaa ttcaatcaa accagttta	1080
[0038]	gtgcagggtc ttatctctg ctatggagtt atgcatggg tgcgggggtg gagcttgaaa	1140
[0039]	gatcaatggg tggactcaat ttcactagaa gcttcttga ccctacatat ttcagacttg	1200
[0040]	gtcaagagat ggtgaggaga tcttcaggga tggtaatat ttcatttgc agagaacttg	1260
[0041]	gcctatctga tcatgaaaca caactgtgca gccagattgt caattcggga ggtgaatctg	1320

[0042]	ggatacctaa atttgatgga ttcagagcaa atccaacaac ttttctagga accaaagata	1380
[0043]	acataaatga tagaggtgaa gatcagtcaa attcgatate agggttacct ggtccactat	1440
[0044]	taccagccg tgacctaat ctttcaggtg attcatatgg aattaatagt ggtgtgaaaa	1500
[0045]	atgtcagtga caaactgaat gaaggagtag gtccagacca tgatgtgtcc agttctgcca	1560
[0046]	tggaagaatt gagaagattg gttgagtcca ccaacagaat agacaccaa cagccagaag	1620
[0047]	cttcaggtgt caccaacctat tataatgata ctgaccttct aaaataatat gagcataccc	1680
[0048]	taattgctta ttatgcaact caaattaaga aaaacttagg acctcaaggt tcacaactgt	1740
[0049]	tggcatatca ctaaaataca gtcagctctt caccaccac atgtctctc accaaatcca	1800
[0050]	gcaagtcaaa catggcctcg aatctttaca agagatcaaa aacaacctc cgtcttcca	1860
[0051]	agatgtcaat ctgcccagg agatttacga atccattaga caaacaggaa catcttcagt	1920
[0052]	gcaaggagga gccattgagg gagataatat tacgtcagg ggtaacaatg actcaatgta	1980
[0053]	tagccaagga ccaagtctc ctatttcaag tgtaacaag aatatcgaag gacctactgg	2040
[0054]	attcgatcat tcaggactat gggatccaga gggtaacctc tgcattgat tcgaaagcga	2100
[0055]	tgatgatgaa aaccattatt cagagattaa tggccggtct tccgctatcg aaggactgga	2160
[0056]	tgaacaggat aatgagaact caattattaa acaaccagga aatcagtgtg ctgagggagt	2220
[0057]	gtctaagact gattcatctc ttagttccca ggaaactaca ctatctgttg ggggatctga	2280
[0058]	tatacctggg gcaggaatat caacctgtc ctctttggat ataactgtaa atgaactcga	2340
[0059]	agatgcaact gtaagaata gcaacaatat gaaagggaac tggccaatc ctaaattact	2400
[0060]	tgtaagccg ccacctaggg taaaacaag cgttgatcac agtaatccat taaaaggggc	2460
[0061]	cacaggaggg aaattagcct cacctgggat ggagactaca ttattcgaga ggagtgggtc	2520
[0062]	aacccatct gtacacccat atactcaacc tgcaagcagc ttcaatgtag gtgcaagcaa	2580
[0063]	tgtccatcaa cctgccctaa atgtgaataa taattgcaat gatggtaggg taacagcgc	2640
[0064]	taactecat aaagatatcg agggtagtc tgaatatct attcaagata tatataactt	2700
[0065]	gattcttggg tttaaggatg attacaggaa attatcaaac aaattagata tggattaga	2760
[0066]	gatgaaaca gacattgaca atctaaaaa gaatagtgt aaagtgcaat tggctctatc	2820
[0067]	aactattgag ggacatctat ccagtgtat gattgccatc cctggttcag gtattgatc	2880
[0068]	cacaggggat gaggaaaagg atcagataaa ttctgactta aaacctgc taggaaggga	2940
[0069]	tcattgtaga gcatttcgag aagttaccaa tctctagat gagtcttcc tagccaatc	3000
[0070]	tccaacaaaa catgttgcca aggtaaaca aaactgcaact ctccagaaga tcaacaagaa	3060
[0071]	cgaacatct gcaatcaaat ttgttctag tgacagtc gcaagccat caacctcag	3120
[0072]	atcaattatc aggtcatct atctcgatca ggatttgaaa acaaaattgc tcacaattct	3180
[0073]	atcccagatt agagggcag acaatattag agaattctat gaaaaggtta tgatattaat	3240
[0074]	aaagaataag aattaatat tacaatctc cattcattat aggttgtaat tgtcttcaat	3300
[0075]	aagatttggc cagtttcata tatatggta ttgatttgg ataattataa aaaacttagg	3360
[0076]	agctaaagg tactcagtca tatacagcat gactgagata ttcaacctg atgagagctc	3420
[0077]	atggtcagtc aaagggatac tagatccgtt aacacctgat acctatctg atggctgact	3480
[0078]	agtgctaaa gttcaggtta tcgatccggg tctaggagat cgcaagagtg ggggtat	3540
[0079]	gtacctactt ctccatggtg tcatagaaga tagtgagact ataattagc cgaaaggaag	3600
[0080]	agcatttggc gcattccat taggagtggt tcaatcaact gaaaaccgg aagacttgtt	3660
[0081]	taaggaaata ttaactctc acatcgtgac tcgtaggact gctggattta atgagaaatt	3720
[0082]	ggtttattat aataccacac ctctacattt actgaccccc tggaaaaaag tgttggcata	3780
[0083]	tggaggcatt tttaatgcta atcaggtctg cagtgataca agttccatac caatagacat	3840

[0084]	tccacaaaaa	tttaggccag	tatatttgac	tgttacaaaa	ttatctgatg	atggctatta	3900
[0085]	tcagatccca	aagatgatte	aagatttcaa	atcgtcaaat	tctgttgcac	tcaacatcct	3960
[0086]	tgtgcactcg	tcaatgggca	taaatttact	tgaccaatcc	aaggacceta	gattaagaaa	4020
[0087]	tgctgcagaa	actgtgatca	catttatgat	tcatattgga	aactttaaac	ggaagagtaa	4080
[0088]	taagtcttac	tcacctgaat	attgcaagag	gaaaataatg	aggctgggtt	taatattctc	4140
[0089]	attaggtgca	attggtggca	caagcttgca	tattagatgt	acaggtaaga	tgagcaaacg	4200
[0090]	actacagget	tatttaggat	tcaaaaaggac	tttatgttac	cctttgatgt	atgttaatga	4260
[0091]	agggtgcaac	aagaccctgt	ggagaagtga	atgcagaata	gagaagggtc	aagcagtctt	4320
[0092]	acagccatca	gtcccgaatg	aatttaagat	atatgatgat	gttattattg	ataataccaa	4380
[0093]	tggtctcttc	aagattaaat	agactataac	aataataaac	agctactaaa	tagtattatg	4440
[0094]	tatttaagtg	tacactgata	attgcaata	aaatacacca	gattaataac	agtatagagt	4500
[0095]	taagatctaa	ttgatatgtg	ggttggtact	cgatcattta	ttagctctac	tgattatcta	4560
[0096]	tatcttgaat	caccaaagt	aagagcatca	acaggtaata	agttttggat	tgctagattg	4620
[0097]	acacttaatt	ctcagaacta	gaataccag	attgtcaaac	ctataacctt	gtagattca	4680
[0098]	ttaaagttag	attcttghaa	tgttgatcaa	ttatcacttg	agcaattata	aaaaactaag	4740
[0099]	gacctaatgt	aataggaacc	caaactccat	ccagtgaact	ctaaatcgcc	atgcttgaat	4800
[0100]	attaatttat	ctagggctcg	tctaactcag	aacaaagatc	acaactagag	tctaaaggag	4860
[0101]	tgggtcaagt	ctgaacaatt	atcaagagcc	gagattcaaa	actgattcct	ccttaaactc	4920
[0102]	agaaccctaa	caatataatca	tccactcaac	atcatgaaca	gaattaaggt	tatgataatt	4980
[0103]	agttctttat	tattatcaga	tattacgatt	gcacaaatag	gttgggataa	tttgacttcg	5040
[0104]	attggagtta	taagtaactaa	gcaatacgac	tataaaataa	ctactctgaa	cactgaccag	5100
[0105]	ttaatggtta	taaagatggt	tcctaataata	tcatcaatca	ttaattgcac	taaactcgaa	5160
[0106]	ttaacaaaat	atagagagtt	agtcctcagg	atcattagac	caataaatga	gtcattagaa	5220
[0107]	ttaatgaatt	catacattaa	catgagagca	ggttcagaga	gatttatagg	ggctgtaata	5280
[0108]	gctggtgtag	ccttaggagt	ggcaactgca	gcacaaataa	catcagggat	tgccctacat	5340
[0109]	aattcaatta	tgaacaaaaa	acaatacaaa	gaattgagga	aggctcttag	tactaccaac	5400
[0110]	aaagcaattg	atgaaataag	gattgcaggt	gaaagaacat	taatagcaat	tcaaggtgta	5460
[0111]	caggattata	ttaataatat	aattatccct	atgcaggaca	aactccaatg	tgatatttta	5520
[0112]	tcatecaaac	tttctgttgc	tttactcaga	tattatacaa	atatactaac	agtttttggg	5580
[0113]	ccaagtatac	gggatccat	tactagtaca	atttcagtac	aagcactcag	tcaagcattc	5640
[0114]	aatggtaatc	ttcaggcatt	gcttgatgga	ctggggataa	ctgggagaga	cttacgtgat	5700
[0115]	cttctagaga	gtaaactctat	cactggccag	ataattcatg	cagatatgac	tgatttggtc	5760
[0116]	cttgttttga	gaataaatta	tccttcata	actgagatgc	aggagtaac	aatatattgg	5820
[0117]	ctcaattcaa	ttacataatca	tattgggctt	gaagagtgg	ataccattat	gctgattttt	5880
[0118]	attgctgttc	agggtttttt	aatatctaata	tttgatgaga	gaaagtgttc	agtaactaaa	5940
[0119]	tcaagtatat	tgtgccaaca	aaattcaatt	taccaatgt	caacagagat	gcaaagatgt	6000
[0120]	attaagggcg	agataagatt	ctgtccaaga	tccaaggcaa	ttgggacatt	agttaatcgg	6060
[0121]	tttatattga	ccaaaggtaa	tttaattggt	aattgtttag	ggattatatg	cagatgttat	6120
[0122]	acttcaggac	aagttataac	acaagacca	agtaaattga	ttacgataat	atcgcaagag	6180
[0123]	gagtcaagg	aagttggtgt	tgatggtatt	cgtattatgg	taggacctag	aaaattacca	6240
[0124]	gatattacct	ttaatgctag	gttggaaatt	ggtgtaccaa	tatcattgag	caaattggat	6300
[0125]	gtcgggactg	athtagcgat	tgcttcagct	aaacttaata	attctaaggc	attgttagag	6360

[0126]	caatcagata agattttaga ttcaatgtct aaattggatt ctatgaattc aagaataata	6420
[0127]	ggattaatct tagcaattat gataatcttt ataatcatta ttactattat ctggatcata	6480
[0128]	tataaaaaat gtaggaataa agataataaa ttcagtaact caattgaacc gctctacata	6540
[0129]	cccccttett ataactcacc tcatagtgtg gttaagtcta tttgagcact gaccatatga	6600
[0130]	tccactgtaa taagtccaat gaaagatca attaataata ttggtagtgc aatgagtatt	6660
[0131]	gattgtataa tatactcctt taaactagat agtgataaag ggttatagat gatttcagtt	6720
[0132]	atthtaatat aatcatatat tgattttatt atcttcatg actattatgt aattgaatta	6780
[0133]	tgtgtcatca attaataget taataatate gtttaatgta cttatattga tggatagatg	6840
[0134]	tgttatattg taatcaagga tttagtattt agaaaaggaa agagtthaat ttgttgthaa	6900
[0135]	ttagttattg tgtattcaat tagaaaaaac ttaggaatcc atgttaataa aaatthatta	6960
[0136]	tcatggagtc caacaatatt aagtattaca aagattctag ccggtacttt ggtaaaatat	7020
[0137]	tagatgaaca caaaacaatt aatagtcaat tgtacagttt gagtatcaag gtaattacca	7080
[0138]	ttattgctat tattgtaagc ctgattgcaa caataataac tattatcaat gccactagtg	7140
[0139]	ggagaactac cctaaatagt aatacagaca tactactcag ccaacgagat gagattcata	7200
[0140]	acatccaaga aatgatattt gatcgtattt atcctttgat aaatgctatg agtacagagc	7260
[0141]	taggaactca tattctacc ttattggatg aacttactaa agcgattgac cagaaaatta	7320
[0142]	aaataatgca tectcctgtg gacactgtga cttctgacct taattggtgc atcaaacccc	7380
[0143]	ctaattggaat tatcatagac caaaaagtt attgtgagag tatggaattg tctaaaactt	7440
[0144]	atgaactggt acttgaccag ttagatgtct caagaaagaa atcacttatt ataaatagaa	7500
[0145]	agaatatcaa ccagtgccaa ttagttgata attcaaagat catttttget actgtcaaca	7560
[0146]	tacaatctac accgaggttt ttaaaccttg gtcacacggt cagcaatcaa cgtataacat	7620
[0147]	ttggtcaagg aacatatagt agtacttatg ttataactat ccaagaagat ggagtaactg	7680
[0148]	atgttcaata tcgagtgttt gagatcggat atatttctga tcagtttggt gtattccct	7740
[0149]	ccttaatagt atcgagagtg ttgcccatac gtatgctatt aggaatggaa tctgtacct	7800
[0150]	tgacaagtga tagactagge gggatTTTTT tatgtatgaa taaactgaca cgatctatat	7860
[0151]	atgattatgt tagcataagg gatttgaat cactttatat aacaatccct cattatggta	7920
[0152]	aagttaatta tacttacttt aattttggtg agatcaggag cccacatgag attgataaaa	7980
[0153]	tttggttaac atctgataga ggccaaatta tctctgggta ttttgcagca tttgttacca	8040
[0154]	ttacaattcg gaactataat aattatccct acaaatgett aaataacceca tgttttgaca	8100
[0155]	actctgagaa ttactgtaga ggatggtata aaaacataac aggaactgat gatgttccga	8160
[0156]	tattagcata cttattgggt gaaatgtatg atgaggaggg acctttaatt acacttgtgg	8220
[0157]	caataccacc ttacaattat acagctccat ctcataatc tctttactat gatgacaaaa	8280
[0158]	ttataaaatt aataatgact acatctcaca taggttatat tcaaatcaac gaggtgcatg	8340
[0159]	aggtaattgt tgccgataat ttgaaggeta tectcttaaa cagattgtct gatgaacatc	8400
[0160]	ctaacctgac tgccgtaga ctcaatcagg gtattaagga gcaatacaag tctgacggaa	8460
[0161]	caataatttc aaattctgca cttattgata tacaagaacg aatgtacatt acagthaaag	8520
[0162]	ctattccacc agcaggtaac tataacttta cagttgagtt gcattctaga tcaaacacat	8580
[0163]	cctatgtate gttaccaaaa cagtttaatg ctaagtatga caaattacat cttgagtget	8640
[0164]	ttagctggga caaatcctgg tgggtgtgctc tgatacceca gttttcatta agttggaatg	8700
[0165]	aatccctttc tgttgatact gccatttca atttaataag ctgthaaatga acacatcaat	8760
[0166]	ctatagttga tagttgtcaa aacattagct aatttgggtt taagaaatag gaaaatgaaa	8820
[0167]	ttaccaatat ctaattagat gtatgttcaa gctaaattac aaaaaactta ggagtcagag	8880

[0168]	acttcgttgc aatggagcag tcagactacc aagatattct ataccggaa gtacatctta	8940
[0169]	acagtcctat agtaatttcc aaattagtag gtattttaga atacgcecaa attgctcata	9000
[0170]	atcaacaatt atcagaccgt acaattatca agaatttca atttagatta aggaacggat	9060
[0171]	ttaatagttc aagggtacag gtactatcag ctatgggtga aattatcaac aaaattagaa	9120
[0172]	ataaatatcc taattattta cacatacctt accctgaatg caaccaaaaa ctatttcgaa	9180
[0173]	tagtagatcc agaactaaca tcaaaattag aatctcttct aaacaaaggt gacacactgt	9240
[0174]	atctcaagat tgcatacagat atcataaaat gttttgatag attgaaaatg aaaatgaata	9300
[0175]	taaagaatga tcttcttaat gacaatagtc aattgattct agatcttctt ttaattatca	9360
[0176]	aaggatctca gtggttcttc ccttttttat tctggttttc tatcaaaact gaaactagaa	9420
[0177]	gctgtattcg ccaaaatcaa aagactcgtg ttagatcaca atatcggcct cacttatcag	9480
[0178]	agactaagag aattacattg gttgttacat ctgatctgat tacaatattt gatcatatta	9540
[0179]	ataaatgat attttatctg acttttgaga tgctgttaat gtattgcgat gtgatagaag	9600
[0180]	gtcggttaat gactgaaaca gctatgagct tggactgtcg gtttaccat ctattgceaa	9660
[0181]	gagtcaata tatgtgggat ttactagatg gaatgtttga aagtttaggc aatcaattat	9720
[0182]	attcagttat tgcattatta gagectcttt ctcttgctta tttgcaattg atagatgcag	9780
[0183]	atccacagat tegggaaca ttcttgcate actgcttttc cgagttagaa gaaattatat	9840
[0184]	ttgacaaaac ccttttgat ccttttgtgt atgaaaattt aattaatggg cttgattaca	9900
[0185]	tttatttgac aggtgatatt catctaacctg cagaagtttt ttcttttttt agaagtttg	9960
[0186]	gtcatccttt tttagaggca caaaatgctg ctaataatgt aaggaagtat atgaataagc	10020
[0187]	ctaaggtaat atcatalcag actttaatgc aaggacatgc gattttttgc ggtattataa	10080
[0188]	taaatggatt tagagaccgc cacgggggaa catggcctcc tgtggagtta ccaaatcatg	10140
[0189]	catctgctgt aattagaaat gcccagttat ctggagaagg gttaacatct gaacaatgtg	10200
[0190]	ctcaacactg gagatccttt tgtggattta gatttaaatg ttttatgcca ttgagtctag	10260
[0191]	atagtgacct tacaatgtac cttagagaca aggcgctgct acctgtcaga aatgagtggg	10320
[0192]	attcagttta tgctaaggag tatttaaggt ataatecagg attaccaca agttccagaa	10380
[0193]	gattggtaaa tgtattctta gaagatgata agtttgacce atatgaaatg atcatgtacg	10440
[0194]	tgataaatgg tgattactta agagacaaag agtttaacct ttcatcagc cttaaagaga	10500
[0195]	aagaaattaa agaggtaggt cgattgtttg ctaaaatgac ctataagatg agggcttgtc	10560
[0196]	aagtaatagc tgaaaacctg attgccaatg gagtagggaa gtttttcaaa gataatggaa	10620
[0197]	tggcaaaaga tgaacataaa ttaactaaga cgttacacaa attagecatt tcaggtgtac	10680
[0198]	ctaaagataa ttctaaactt tatttagatg aatgtttgga gcaagtaatt cgacaatgtt	10740
[0199]	caagtagtac acagataagg gaacagacta tgaattcaca atcaaatagg gaaattgaat	10800
[0200]	caaagtcttc tagggcacgt cttaataata gagatatctt aaagggaag agagattcga	10860
[0201]	acaacaagt aaagtatcct tcaaacaccg agtattatga gactatcagt agtttcataa	10920
[0202]	ctactgacct taaaaagtat tgtcttaact ggcgatatga atcaagtagt atgtttgcag	10980
[0203]	agagacttaa tgaattttat ggactgctg gatttttcca gtggcttcac aagattttgg	11040
[0204]	agaaatctgt tctatacgtt agtgatccat ctatgcccac tgactttgat caacatgtcg	11100
[0205]	atatagaatc agtcccaaat gaccatatct ttatcaagta cccgatgggt ggaatagagg	11160
[0206]	ggttctgtca aaaattatgg accattagta caattccgtt cctatattta gcagcttttg	11220
[0207]	atacaggggt tagaatctca tcattggttc aaggcgataa ccaggcaatt gcagtaacca	11280
[0208]	aaagagttcc gtcatcttgg agttactcaa agaaaaagga agaatacaact aaaatacaaa	11340
[0209]	cacaatattt tcttaattta agacaacgct tacacgatat aggtcatgaa ttgaaagcaa	11400

[0210]	atgagactat	tatatcctct	catttctttg	tttactctaa	aggtatttat	tatgatggaa	11460
[0211]	tacttctctc	ccaggcactt	aaaagtattg	caagatgtgt	cttttggctc	gaaacgattg	11520
[0212]	ttgatgagac	taggtcagct	tgcagtaata	tatctacgac	actcgcaaag	gcaattgaaa	11580
[0213]	ggggttatga	taaatttgtg	gcgtacgcta	tcaatattta	taaaacaata	catcaggtgt	11640
[0214]	tgattgcatt	gtcctttacg	attaatccta	ctatgacacc	agacattaca	gaacctttct	11700
[0215]	acaagagttt	agatctactt	aagaatctag	ttctgattcc	tgcaccatta	gggggcatga	11760
[0216]	actatatgaa	catgagcagg	ttatttgtta	ggaatatagg	agatcccatt	actgcttcat	11820
[0217]	ttgctgatat	aaagcgcag	attgaatgtg	ggttgtagg	atgtagtatt	ctgtcacaaa	11880
[0218]	taatgtacca	aaaatgtggt	tectccaaat	acttagactg	ggctagtgat	ccttattcaa	11940
[0219]	taaaccttcc	ttatagccaa	agtatgacca	aggttttaaa	aaatgtaacg	gcaagatatg	12000
[0220]	tacttatgca	tagtcccac	cctatgetca	aagatttgtt	ccatgaaaag	tctcaggaag	12060
[0221]	aagatgaaat	cettgetgag	tttctgttag	accgacactt	aataatccct	agagcagcac	12120
[0222]	acgagatfff	atcaaattca	gtaacaggtg	ctagagaate	tatagcaggt	atgcttgaca	12180
[0223]	ctactaaggg	tttaatccgt	gctagtatgt	caagaggtgg	gttgacctca	tcacttgttt	12240
[0224]	taaaattatc	aacatatgat	taccaacagt	ttagaacatg	tcttgaatgg	ctttatgctc	12300
[0225]	ctactacggg	aattgetgta	agcgttgatt	cttgetctgt	attcttagct	aagaccatcc	12360
[0226]	ggaagagaat	gtgggtcac	ctaactaaag	gaaggagat	ttatgggtta	gaagtacctg	12420
[0227]	acattttgga	atgtatgcaa	aacaatatta	ttgttgatca	cgaagattgt	tactcatgta	12480
[0228]	ttcaaggatc	aagatattat	acatggtttt	ttgtaccttc	aaattgtcaa	ctcgatcaaa	12540
[0229]	taaaataagtc	aacaaattct	ctccaggtac	cttatgttgg	atcaacaact	gaagaaagga	12600
[0230]	gtgatatgaa	gttgtcatat	gtgaggtcac	ctagtcggcc	acttaaagca	gcagttcgaa	12660
[0231]	ttgcagcagt	atatacatgg	gcttatgggtg	atgataattt	gtcttggcat	gaagcttgggt	12720
[0232]	atntagcaag	gactagagca	aatattactt	ttgacgaact	caaattaata	acacctatag	12780
[0233]	ctacatctac	aaatttagca	catagattga	gagatagaag	cactcaagtt	aaatattcag	12840
[0234]	gaacttcttt	agtaagagtg	gcacgetata	caacaatata	taatgataat	atgtcgttca	12900
[0235]	ttattaataa	caaaaaagtc	gataactaatt	ttgtctacca	gcaaggaatg	ttattaggtt	12960
[0236]	tgagtatatt	agaatatata	ttcagatact	gtacaagtac	tggacagtca	aacctgtaa	13020
[0237]	ttcacttaca	tgcagatggt	aattgttcta	tagtacagat	gactgatcag	ccttatacac	13080
[0238]	caagettaac	aaaaaagcta	cctgatatta	gcccatttaa	taataaactg	atatatgate	13140
[0239]	cggtccctat	aatcgatacc	gatgcagcta	ggctatatc	ccaaaaatac	ctgtcacatt	13200
[0240]	taatagatff	ccaagtgg	tcaactactc	agcttaaac	agtggtggcg	aaagtgggtg	13260
[0241]	cggtatccat	tgtagaatta	attacaaaag	ctagtaaaga	ccatctcaat	gagataatag	13320
[0242]	cagttgttgg	tgatgatgat	atcaatagct	ttattacaga	atcttactt	gttgatccac	13380
[0243]	gtctgtttac	actatattta	ggccaataca	catcattaca	atgggcata	gaagtccatt	13440
[0244]	atcatagacc	agtgggtaaa	taccagatgg	ctgaagtgtt	gcataatttg	ctgtcaagag	13500
[0245]	ctagtagagg	tatattcagc	atattgacca	atgccttag	ccacccaga	gtctacaaaa	13560
[0246]	gattctggga	gtgtggttta	ttggagccta	tttatgggcc	ctatatagga	agtcaaaatc	13620
[0247]	tacataatgc	aatgattgat	tatatctata	atgcatacat	tacttatttg	gatgcttatt	13680
[0248]	tatctgatca	agtagatgat	actgatatta	taatatgtga	aacagaggag	acatgtttgg	13740
[0249]	cgaatcgaat	tgacaattat	caaagcagac	acttagctgt	gcttatagat	ctgtattgtg	13800
[0250]	attccactag	atgtcccaat	ataaaagggg	cagatacaat	tatgagaaac	tcaattctta	13860
[0251]	gatctttcat	tgataatgag	aggagaacaa	atccactcgg	tttgacatgg	aaccttgacc	13920

[0252]	cgttactcgt ggatcatttt agctgttcta ttacgtatct gaggagaggt attattaaac	13980
[0253]	agatgagggt aagatttgat ccaagtgtat cgttggaact atctaggatg attaagcctg	14040
[0254]	atgcegttta tcaagcacct aaaattccgt ctteatgggc tcttatagat atcaaccctg	14100
[0255]	aagtaaatga ccttaatgta atttttggag agctgaatag caaatggaaa gacattccta	14160
[0256]	ttggacagat taggatacag aattatgaaa tacatgcata taggaggatc ggagttaatt	14220
[0257]	caactgcatg ttataaagct ctagagctat tgtctgttct aaatcggttt atgtctaate	14280
[0258]	catcagggtgc attgttttta ggtgaaggag caggatcaat gctggtcaca taccgtgctt	14340
[0259]	ttgtccatt taagacaatt tattataata gtggtatttc agttcaaaat gttcagggcc	14400
[0260]	agagagaatt gagtctatat ccatctgaag tggcactagt tgacaacaaa aatcgcttgg	14460
[0261]	ctaatgaccc caatatcaaa gtcttgttca atggtaaacc agagtctacg tgggttggaa	14520
[0262]	acategactg ttttgettat attcttagcc acattgagac ctcaagcttg acattgatac	14580
[0263]	atagtatat tgagtccagc ttaagcaaga cgaagaataa aattcttgag gagctgtgcc	14640
[0264]	acattctgtc aatggcactc attttgggga aaatcggatc tttattagtt gtcaagttat	14700
[0265]	taccaagggt cggtgactat acgtattcat tttgcaggta tgcateggaa ttctatcaac	14760
[0266]	aaagcctcct tgttttacct aggttttagta acatgtcacc atctgaggtt tactatatag	14820
[0267]	ggattcacct caatacaaat cgattgattg atcctgatag aatagtacaa tacatagtta	14880
[0268]	gaaatttaca accaactcca gttacatttt tgtcctatat ttttgaaact aagtatagaa	14940
[0269]	ataatatggt tacaattat ggactgtgct tgtcagacgg acacaaaagt gattacctgt	15000
[0270]	catcaattac aaaaatagag aacgttcttc tgtcatgtgg gttagaattg aatggaccta	15060
[0271]	agattataca gcaattatca ggacatgact atgctaattg ggagactagt ctagaatcaa	15120
[0272]	gtataatgat attagttaga gaatatctta atgcaactat acaaggccgg gaaacattag	15180
[0273]	gcttgttttc acctaccca gtcttacctg agagtcagtt aagagaaat aataagtga	15240
[0274]	ttgcattgaa atatgttga tatctactct tttattcaag ctctacatta tctagtaaac	15300
[0275]	aaataatgag taatcttaga aagggaaat tgatgtatga tttgagagat gaatttttca	15360
[0276]	tatcaagatt gtcagcaaat tacaagaaaa aggtgatgac acaagaagtc aaaactacct	15420
[0277]	ggatctttaa tcttgatact ccgacacgaa aagcattata taagttagta ggttattcat	15480
[0278]	taataattaa tcatgtatga tgatagagta tgattatcca tctttaaaag agtaagataa	15540
[0279]	tatcagatgt atgataacca attaatgatt acttttgaat tgaaaggttg ctcaattaca	15600
[0280]	cgttttttta gtaategggt ttttattcca attagggcaa ttagaaaaaa cttcaacggt	15660
[0281]	tagtcgagcc cgaattcatt ccatataagt tatatttata atcttggata agacttttgt	15720
[0282]	ttagaattat aacagtaata ctaatttatg aatggaagac aattgatatc tagtgtgaat	15780
[0283]	tttatgttta tgtgtcttaa acctatact cactataatt gttctttatt tgagaattta	15840
[0284]	attatagggtg tttatgtgtt atgtgatggg aaccatcagt gctgacatta ttaataacca	15900
[0285]	taggtattgt atgggatagt gtttatttac taccatgta caatctcata tgtcggaccc	15960
[0286]	ctcaacctcc tccttatagt tgagttttct ggaaaaacac aaaagatgat cttgagtaat	16020
[0287]	tgtacggacc tatagctttc tttgtctgggt	16050
[0288]	<210> 2	
[0289]	<211> 16050	
[0290]	<212> DNA	
[0291]	<213> 猫麻疹病毒毒株776U	
[0292]	<400> 2	
[0293]	accagacaaa gatgtctgtg acctatttcta acgacaagat tattactaaa tatttaggaa	60

[0294]	taacgattcc	attagtgagg	tgaggaggag	gaatcaggta	ttccacaatg	tctagtctat	120
[0295]	tgaggtcact	tgctgcattt	aagagacata	gggagcaacc	aacagcaccg	tcaggttcag	180
[0296]	gtggtacaat	taaaggattg	aaaaatacaa	ttattgttcc	ggttccaggg	gatacagtaa	240
[0297]	ttactacaag	gtctaatttg	ttatntagat	tagtttatat	aataggcaat	ccggatacac	300
[0298]	ctttaagcac	ctcgacggga	gcaataatat	cattgttgac	cctatttgtc	gaatctccag	360
[0299]	gtcaattaat	tcaaagaatt	gctgatgacc	ctgatgcagt	ttttaaattg	gtagaggtea	420
[0300]	ttcctgaagc	tggtaatcct	ggagaattaa	cttttgcata	tcgagggatt	aatttagaca	480
[0301]	agcaagctca	acaatacttt	aaattggctg	agaaaaatga	tcaggggtat	tatgttagct	540
[0302]	taggatttga	gaaccctcca	aatgatgacg	atataacata	tagtcctgag	atattcaatt	600
[0303]	atatcctggc	atctgtactt	gcacaagttt	ggattcttct	ggcaaaagct	gtgactgctc	660
[0304]	cagatacggc	tgctgaagcc	gaaaatcgta	gatggattaa	attaatgcaa	caacgtaggg	720
[0305]	tggatggtga	actgagattg	agcaaaggat	ggctagattt	agtgagaaac	aagattgcgt	780
[0306]	cagatattac	aataaggcga	ttcatggtag	cattagtctc	tgacatcaaa	cgttctcctg	840
[0307]	ggacaagacc	caggatagct	gaaatgattt	gtgatattga	taattatatt	gtagaagcag	900
[0308]	ggcttgcaag	tttcttatta	accattaaat	ttggcataga	aacacgttat	ccagcactgg	960
[0309]	cactacatga	gttttctgga	gaactageca	ctattgaggg	gcttatgaaa	ttgtaccaat	1020
[0310]	ctatggggga	aatggcacca	tacatggtaa	ttctggaaaa	ctcaatccaa	accaggttta	1080
[0311]	gtgcagggtc	ttatcctctg	ctatggagtt	atgcaatggg	tgctgggggtg	gagcttgaaa	1140
[0312]	gatcaatggg	tggactcaat	ttactagaaa	gcttctttga	cccacatat	ttcagacttg	1200
[0313]	gtcaagagat	ggtgaggaga	tcttcaggga	tggttaatag	ttcatttgcg	agagaacttg	1260
[0314]	gcctatctga	gcatgaaaca	caactggtea	gccagattgt	caattcggga	ggtgaatccg	1320
[0315]	ggatacctaa	atttgatgga	ttcagagcaa	atccaacaac	ttttctagga	accaaggata	1380
[0316]	acatagatga	tagaggtgaa	gatcagtcaa	attcgatac	agggttacct	ggtccactat	1440
[0317]	taccagccg	tgacctagat	ctttccggtg	attcatatgg	aattaatagt	ggtgtgaaaa	1500
[0318]	atgtcagtga	caaactgaat	gaaggagtag	gtccagacca	tgatgtgtcc	agttctgcca	1560
[0319]	tggaagaatt	gagaagattg	gttgagtcta	ccaacagaat	tgacaccaaa	cagccggaag	1620
[0320]	cttcagggtg	caccaacct	tataatgata	ctgaccttct	aaaataatat	gagcataccc	1680
[0321]	taattgatta	tgatacaact	caaattaaga	aaaacttagg	acctcaaggt	tcacaactgt	1740
[0322]	tggcatatca	ccaaaacaca	gtcagetctt	caccacccc	atgtctctct	accaaatcca	1800
[0323]	acaagtcaaa	catggcctcg	aatctttaca	agagatcaaa	agcaaccctc	cgccttccca	1860
[0324]	agatgtcaat	cttgccaggg	agatttacga	atccattaga	caaacaggaa	catcttcagt	1920
[0325]	gcaaggagga	gccattgcgg	gaaataatat	tacgtcaggg	ggtaacaatg	actcaatgta	1980
[0326]	tagccaagga	ccaagtctc	ctatttcaag	tattaacaag	aatatcgaag	gacctactgg	2040
[0327]	attcgatcat	tcaggactat	gggatccaga	gggtaacctc	tgcatgctat	tcgaaagcga	2100
[0328]	tgatgatgaa	aaccattatt	cagagattaa	tggccggtct	tccactatcg	aaggactgga	2160
[0329]	tgaacaggat	aatgagaact	caattattaa	acaaccagga	aatcagtgta	ctgagggagt	2220
[0330]	gtctaagact	gattcatctc	ctagttccca	ggaaactaca	ctatctgttg	ggggatctga	2280
[0331]	tatacctggg	acaggaatat	caacctgtgc	ctctttggat	ataactgtaa	atgaactcga	2340
[0332]	agatgcaact	gtaagaaata	gcaacaatat	gaaagggaac	tggccaatc	ctaaattact	2400
[0333]	agttaagccg	ccacctaggg	taaaatcaag	tgttgatcac	agtaatccat	taaaaggggc	2460
[0334]	cacagaaggg	aaattagcct	cacctgggat	ggagactaca	ttattcgaga	agagtgtgtc	2520
[0335]	aaccccatct	gtacacccat	atactcaacc	tgcaagcgac	ttcaatgtag	gtgcaagcag	2580

[0336]	tgtecatcaa cctgcctaa atgtgaataa taattgcaat gacggtaggg taacagcgcc	2640
[0337]	taactcacat aaagatatcg agggtaagtc tgaatatct attcaagata tatataactt	2700
[0338]	gattcttga ttttaaggatg attacaggaa attatcaaac aaattagata tggattatga	2760
[0339]	gatgaaacaa gacattgaca atcttaaaaa gaatagtgt aaagtgcaat tagctctatc	2820
[0340]	aactattgag ggacatctat ccagtggtat gattgctatc cctggttcag gtattgattc	2880
[0341]	cacaggggat gaggaaaagg accagataaa ttctgactta aaaccactgc taggaaggga	2940
[0342]	tcattgtaga gcatttcgag aagttacca tectctagat gagtcttcac tagccaattc	3000
[0343]	tccaacaaaa catgttgcca aggtaacaa gaactgcaact cttcagaaga tcaacaagaa	3060
[0344]	cgaaacatct gcaatcaaat ttgttcctag tgacagtcac gcaagcacat caaccatcag	3120
[0345]	gtcaattatc aggtcatcta atctcgatca ggatttgaac acaaaattgc tcacaatttt	3180
[0346]	atcccagata agagggttag acaatattag agaattctat gaaaaggtta tgatattaat	3240
[0347]	aaagaataag aattaaatat tacaatcta catgcattat aggttgtaat tgtcttcaat	3300
[0348]	aagatttggc cagtttcata tatatggta ttgatttgg ataattataa aaaacttagg	3360
[0349]	agctaaagat tactcagtc tatacagcat gactgagata ttcaacctg atgagagctc	3420
[0350]	atggtcagtc aaagggacac tagatccgct aacacctgat acctatctg atggtcgact	3480
[0351]	agtgcctaaa gttcaggtta tcgatccggg tctaggagat cgcaagagtg gggggtatat	3540
[0352]	gtatctactt cttcatggg tcatagaaga tagtgagact ataattagtc cgaaaggaag	3600
[0353]	agcatttggc gcattcccat taggagtggg tcaatcaact gaaaaccgg aagacttgtt	3660
[0354]	taagaaata ttaactctca acatcgtgac tcgtaggact gctggattta atgagaaatt	3720
[0355]	ggtttattat aataccacac ctctacattt actgaccccc tggaagaaag gtgtggcata	3780
[0356]	tggaggcatt tttaatgcta atcaggtctg cagtgataca agttccatac caatagacat	3840
[0357]	tccacaaaaa tttaggccag tatatttgac tgttacaaaa ttatctgatg atggctatta	3900
[0358]	tcagatccca aagatgattc aagattcaa atcgtcaaat tctgttgcat ttaacatct	3960
[0359]	tgtgcactcg tcaatgggca caaatttact tgaccaatcc aaggacceta gattaagaag	4020
[0360]	tgetgcagaa actgtgatca catttatgat tcatattgga aactttaaac ggaagagtaa	4080
[0361]	taagtcttac tcacctgaat attgcaagag gaaaataatg aggccttggc taatattctc	4140
[0362]	attaggtgca attggtggca caagcttgc tattagatgt acaggtaaga tgagcaaacg	4200
[0363]	actacagct tatttgggat tcaaaaggac tttatgttac cttttgatgt atgttaatga	4260
[0364]	agggetgaac aagacctgt ggagaaatga atgcagaata gagaaggttc aagcagctct	4320
[0365]	acagccatca gtcccgaatg agtttaagat atatgatgat gttattattg ataataccaa	4380
[0366]	tgtctcttc aagattaat agactataac aataataaac cgccaccaa tggttaccatg	4440
[0367]	tattcaagtg taaactgaca attgcaata aaatatacca gattaacaac agtatagagt	4500
[0368]	taagatctaa ttgatatgtg ggttggact cgatcattta ttagctctac tgattatcta	4560
[0369]	tatctaaat caccaaatat aagagcatca acaggtaata agtttgggat tgctagatta	4620
[0370]	atacttaatt ctcaagaacta gaatacacag attgtcaaac ctataatctt gttagattca	4680
[0371]	ttaaagttag attcttgtaa tgttgatcaa ttatcactcg agcaattata aaaaactaag	4740
[0372]	gacctaatgt aataggagcc caaattccat ccagtgagct ttaaatgcc atgcttaaac	4800
[0373]	attaatttgt ccagggcta tctaactcag aacaaagatc acaactagag tctgaaggag	4860
[0374]	tgggttaagt ctgaataatt attaagagtt gagatttaaa actgattcct tcttaattt	4920
[0375]	agaattttaa taatataca tcattcaat atcatgaaca ggattaaggt tataataatt	4980
[0376]	agttctttat tactatcaga tattacgatt gcacaaatag gttgggataa tttgacttcg	5040
[0377]	attggagtta taagtactaa gcaatacgac tataaaataa ctactctgaa cactgaccag	5100

[0378]	ttaatggta	taaagatggt	tcctaata	tcatcaatca	ttaattgcac	taaactcgaa	5160
[0379]	ttaacaaaat	acagagagtt	agtctcaggg	atcattagac	caataaatga	gtcattagaa	5220
[0380]	ttaatgaatt	catacattaa	catgagagca	ggttcagaga	gattcatagg	ggctgtaata	5280
[0381]	gctgggtgtag	ccttaggagt	ggcaactgca	gcacaaataa	catcagggat	tgccctacat	5340
[0382]	aattcaatta	tgaacaaaaa	acagatacaa	gaattgagga	aggctcttag	tactactaac	5400
[0383]	aaagcaattg	atgaaataag	gattgcaggt	gaaagaacat	taatagcaat	tcaaggtgta	5460
[0384]	caggattata	ttaataatat	aattatccct	atgcaggaca	aactccaatg	tgatatttta	5520
[0385]	tcatcacaac	tttctgttgc	tttactcaga	tattatacaa	atatattaac	agtttttggg	5580
[0386]	ccaagtatac	gggatccat	tactagtaca	gtttcagtac	aggcactcag	tcaagcattc	5640
[0387]	aatggtaatc	ttcaggcatt	gcttgatgga	ttgggatata	ctgggaaaga	cttacgtgat	5700
[0388]	cttctagaga	gtaaactctat	cactggccag	ataattcatg	cagatatgac	tgatttgttc	5760
[0389]	cttgttctga	gaataaatta	tccttctata	actgagatgc	aggagtaac	aatatatggg	5820
[0390]	ctcaattcaa	ttacatatca	tattgggcct	gaagagtgg	ataccattat	gcctgatttt	5880
[0391]	attgctgttc	agggtttttt	aatatcta	tttgatgaga	gaaagtgttc	aataactaaa	5940
[0392]	tcaagtatat	tgtgccaaca	aaattcaatt	tacceaatgt	caacagagat	gcaaagatgt	6000
[0393]	attaagggcg	aaataagatt	ctgtccaaga	tccaaggcaa	ttgggacatt	agtcaatcgg	6060
[0394]	tttatattga	ccaaggtaa	tttgatggct	aattgtttag	ggattatatg	cagatgttat	6120
[0395]	acttcaggcc	aagttataac	acaagaccct	agtaaattga	tcacgataat	atcgcaagag	6180
[0396]	gagtgcaagg	aagttggtgt	tgatggatc	cgtattatgg	taggacctag	aaaattacca	6240
[0397]	gatattacct	ttaacgctag	gttggaaatt	ggtgtaccga	tatcattaag	caaattagat	6300
[0398]	gtcgggactg	atrttagcgt	tgcttcagct	aaacttaata	attctaagge	attgtttagag	6360
[0399]	caatcagata	agattttgga	ttcaatgtct	aaattggatt	ctatgaactc	aagaataata	6420
[0400]	gggttaatct	tagcaattat	gataatcttt	ataatcatta	ttactattat	ctggatcatg	6480
[0401]	tataagaaat	gtaagaataa	agataataaa	ttcagtaact	caattgaacc	gctctacata	6540
[0402]	cccccttctt	ataactcacc	tcatagtgtg	gttaaactca	tttgagtact	gactatatga	6600
[0403]	tccactgtaa	taagtccaat	gaaagatca	attaataata	ttggtagtgc	aataagtatt	6660
[0404]	gattgtataa	tatactcctt	taaactagat	agtataaag	ggttatagat	gatttcagtc	6720
[0405]	actttaatat	aatcatatat	tggttttatt	atcttgcata	actattatgt	aattgaatta	6780
[0406]	tgtatcatca	attaatagct	taataatag	ttttaatata	cttatattga	tagataaatg	6840
[0407]	tgttatattg	taatcaagga	gttggatatt	agaagaggaa	agagttaaat	ttgttgttaa	6900
[0408]	ttagttattg	tgtattcaat	tagaaaaaac	ttaggaatcc	atgttaatag	aaatttatta	6960
[0409]	tcatggagtc	caacaatatt	aagtactaca	aagattctag	ccggtacttt	ggtaaaatat	7020
[0410]	tagatgaaca	caaaacaatt	aatagtcaat	tatacagttt	gagtatcaag	gtaattacca	7080
[0411]	ttattgctat	tattgtaagc	ctgattgcaa	caataataac	tattatcaat	gccactagtg	7140
[0412]	ggagaactac	cctaaatagt	aatacagaca	tactactcag	ccaacgagat	gagattcata	7200
[0413]	acatccaaga	aatgatattt	gatcgtat	atcctttgat	aaatgctatg	agtacagagc	7260
[0414]	taggacttca	tattctacc	ttattggatg	aacttactaa	agcgattgac	cagaaaatta	7320
[0415]	aaataatgca	tectcctgtg	gacactgtga	cttctgacct	taattggtgc	atcaaacccc	7380
[0416]	ctaattggaat	tatcatagac	ccaaaaagtt	attgtgagag	tatggaattg	tctaaaactt	7440
[0417]	atgaattggt	acttgaccag	ttagatgtct	caagaaagaa	atcacttatt	ataaatagaa	7500
[0418]	agaatattaa	ccaatgccaa	ttagttgata	attcaaagat	catttttgc	actgtcaaca	7560
[0419]	tacaatctac	accgaggttt	ttaaactttg	gtcacacggt	cagcaatcaa	cgtataacat	7620

[0420]	ttggtcaagg aacatatagt agtacttatg ttataactat ccaagaagat ggagtaactg	7680
[0421]	atgttcaata tcgagtgttt gagatcggat atattingtga tcagtttggg gtattcccct	7740
[0422]	ccttaaatgt atcgagagtg ttgcccatac gcatgetatt agaaatggaa tccgtacct	7800
[0423]	tgacaagtga tagactagc gggtatTTTT tatgtatgaa taaactgaca cgatctatat	7860
[0424]	acgattatgt tagcataagg gatttgaat cactttatat aacaatccc cattatggta	7920
[0425]	aagttaatta tacttacttt aattttggta agatcaggag cccacatgag attgataaaa	7980
[0426]	tttggttaac atctgataga ggccaaatta tctctgggta ttttgcagca tttgttacca	8040
[0427]	ttacaattcg gaactataat aattatccc acaaatgctt aaataacca tgttttgaca	8100
[0428]	actctgagaa ttactgtaga ggatgggata aaaacataac aggaactgat gatgttccga	8160
[0429]	tattagcata cttattgggt gaaatgtatg atgaagaggg acctttaatt acacttggg	8220
[0430]	caataccacc ttacaattat acagctccat ctcataattc tctttactat gatgacaaag	8280
[0431]	ttaataaatt aataatgact acatctcaca taggttatat tcaaatcaat gaggtgcatg	8340
[0432]	aggtaattgt tgccgataat ttgaaggcta tctctttaa cagattatct gatgaacatc	8400
[0433]	ctaacctgac tgccgttaga ctcaatcagg gtattaagga gcaatacaag tctgacggaa	8460
[0434]	caataatttc aaattctgta cttattgata tacaagaacg aatgtacatt acagttaaag	8520
[0435]	ctattccacc agcaggtaac tataacttta cagttgagtt gcattctaga tcaaacacat	8580
[0436]	cttatgtatc gttgccaaga cagtttaatg ctaagtatga caaattacat cttgagtget	8640
[0437]	ttagctggga caaatcctgg tgggtgtctc tgataacctc gttttcatta agttggaatg	8700
[0438]	aatccccttc tgttgatact gccattttca atttaataag ctgtcaatga acacatcaat	8760
[0439]	ctatagttga tagttgcaa aacattagcc aatttgggtt aaagaaatag gaaaatgaaa	8820
[0440]	ttatcaatat ctaattagat gtatgttcaa gctaaattac aaaaaactta ggagtcagag	8880
[0441]	atttcgttgc aatggagcag tcagactacc aagatattct ataccggaa gtacatetta	8940
[0442]	acagtcctat agtaatttcc aaattagtag gtattttaga atatgcccac attggtcata	9000
[0443]	atcaacaatt atcagaccgt acaattatca agaatttca atttagatta aggaacggat	9060
[0444]	ttaatagttc aagggtacag gtactatcaa ctatgggtga aattatcaac aaaattagaa	9120
[0445]	ataaatatcc taattattta cacatacctt accctgaatg caaccaaaaa ctatttcgaa	9180
[0446]	tagtagatcc agaactaaca tcaaaatag aatctcttct aaacaaagg gacacactgt	9240
[0447]	atctcaagat tcgacagat atcataaagt gttttgatag attgaaaatg aaaatgaaca	9300
[0448]	taaagaatga tcttctcaat gacaatagtc aattgattct agatcttctt ttaattatca	9360
[0449]	aaggatctca gtggttcttc cttttttat tttggtttc tatcaaaact gaaactagaa	9420
[0450]	gctgtattcg ccaaaatcaa aagactcgtg ttagatcaca atatcggcct cacttatcag	9480
[0451]	agactaagag aattacattg gttgttacct ctgatctgat tacaatattt gatcatatta	9540
[0452]	ataaatgtat attttatttg acttttgaga tgctgttaat gtattgcgat gtgatagaag	9600
[0453]	gtcggttaat gactgaaaca gctatgagct tggactgtcg gtttaccat ctattgccc	9660
[0454]	gagtgcaata tatgtgggat ttactagatg gaatgttga aagtttagc aatcaattat	9720
[0455]	attcagttat tgcaattata gagcctcttt ctcttgctta tttgcaattg atagatgcag	9780
[0456]	atccacagat tcggggaaca ttctgcac actgcttttc cgagttagaa gaaattatat	9840
[0457]	ttgacaaaac ccttttgat cctttcgtat atgaaaattt aattaatgga cttgattaca	9900
[0458]	tttatttgac agatgatatt catctaacg cagaagtttt ttcttttttt agaagttttg	9960
[0459]	gtcatccttt tttagaagca caaatgctg ccaataatgt aaggaagtat atgaataaac	10020
[0460]	ctaaggtaat ctcatatcag actttaatgc aaggacatgc gattttttgc ggtattataa	10080
[0461]	taaattgatt tagagatcgc cacgggggaa catggcctcc tgtagagtta ccaaatcatg	10140

[0462]	catctgctgt aattagaaat gcccagttat ctggagaagg gttaacatct gaacaatgtg	10200
[0463]	ctcaacactg gagatccttc tgtggattta gattttaaag ttttatgcca ttgagtctag	10260
[0464]	acagtacact tacaatgtac cttagagaca aggegttata acctgtcaga aatgagtggg	10320
[0465]	attcagttta tgctaaggag tatttaagat ataatecagg attaccaca agttccagaa	10380
[0466]	gattggtaaa tgtattctta gaagatgata agtttgatcc atatgaaatg atcatgtacg	10440
[0467]	tgataaatgg tgattactta agagacaaag agtttaacct ttcatacagc cttaaagaga	10500
[0468]	aagaaattaa agaggtaggt cgattgttcg ctaaaatgac ctataaaatg agggcttgtc	10560
[0469]	aagtaatagc tgaaaacctg attgccaatg gagtagggaa gtttttcaa gataatggaa	10620
[0470]	tggcaaaaga tgaacataaa ttaactaaa cgttacacaa attagccatt tcaggtgtac	10680
[0471]	ctaaagataa ttctcaactt tatttagatg aatgttggga gcaagtaatt cgacaatgtt	10740
[0472]	caagtagtac acagataagg gaacaggeta tgaattcaca atcaaatagg gaaattgaat	10800
[0473]	caaagtcttc tagggcacgt cttataata gagatatctt aaagggaag agagattcga	10860
[0474]	acaaacaaat aaagtatcct tcaaacaccg agtattatga gactatcagt agtttcaata	10920
[0475]	ctactgacct taaaagtat tgtcttaact ggcgatatga atcaagtagt gtatttgacg	10980
[0476]	agagacttaa tgagatttat ggactgctg gatttttcca gtggcttcac aagattttgg	11040
[0477]	agaaatctgt tctatacgtt agtgatccat atagtccacc tgactttgat caacatatcg	11100
[0478]	atatagaatc agtcccaaac gaccatatct ttatcaagta cccgatgggt ggaatagagg	11160
[0479]	ggttctgtca aaaattatgg accattagta caattccgtt cctatattta gcagcttttg	11220
[0480]	atacaggggt tagaatctca tcattagttc aaggcgataa ccaggcaatt gcagtgacca	11280
[0481]	aaagagttcc gtcattcttg agttattcaa agaaaaagga agaatacaact aaaataacaa	11340
[0482]	cacagtattt tcttaattta agacaacgt tacacgacat aggtcatgaa ttgaaagcaa	11400
[0483]	atgagactat tatacctct catttcttg tttactctaa aggtatttat tatgatggaa	11460
[0484]	tacttctctc ccaggcactt aaaagtattg caagatgtgt cttctggtct gaaacgattg	11520
[0485]	ttgatgagac taggtcagct tgcagtaaca tatctacgac actcgcaaag gcaattgaaa	11580
[0486]	ggggttatga taaatttggt gcgtacgeta tcaatattta taaaacaata catcaggtgt	11640
[0487]	tgattgcatt gtctttacg attaatccta ctatgacacc agacatcaca gaacctttct	11700
[0488]	acaagagttt agatctactt aagaatctag tcttgattcc tgcaccatta gggggcatga	11760
[0489]	actatatgaa catgagcagg ttatttgta ggaatatagg agatcccatt actgcttcat	11820
[0490]	ttgctgatat aaagcgcagc attgaatgtg ggttgtagg atgtagtatt ctgtcacaaa	11880
[0491]	taatgtacca aaaatgtggt tectctaaat acttagactg ggctagtgat cttattcaa	11940
[0492]	taaaccttcc ttatagccaa agtatgacca aggtttttaa aatgtaacg gcaagatatg	12000
[0493]	tacttatgca tagtcccaac cctatgctca aagatttggt ccatgaaaag tctcaggaag	12060
[0494]	aagatgaaat cttgctgag tttctgtag accgacactt aataatccct agagcagcac	12120
[0495]	acgaaatfff atcaaatca gtaacaggtg ctagagaate tatagcaggt atgcttgaca	12180
[0496]	ctactaaggg tttaatcctg gctagtatgt caagaggtgg gttgacctca tcaattgttt	12240
[0497]	taaaattatc aacatatgat taccaacagt ttagaacatg tcttgaatgg ctttatgctc	12300
[0498]	ctactacggg aattgtgta agegttgatt cttgctctgt attcttagct aagaccatcc	12360
[0499]	ggaagagaat gtgggttcac ctaactaaag gaaggagat ttatgggtta gaagtacctg	12420
[0500]	acattttgga atgtatgcaa aacaatatta ttgttgatca cgaagattgt tactcatgta	12480
[0501]	ttcaaggatc aagatattat acatggtttt ttgtacctc aaattgtcaa ctcgatcaaa	12540
[0502]	taaaataagtc acaaaattct ctccagtagc cttatgttgg atcaacaact gaagaaagga	12600
[0503]	gtgatatgaa gttgtcatat gtaaggctcag ctagtcggcc acttaagca gcagttagga	12660

[0504]	ttgcagcagt atatacatgg gcttatgggtg atgataatth gtcttggcat gaagcttgg	12720
[0505]	athtagcaag gactagagca aatattactt ttgacgaact caaattaata acacctatag	12780
[0506]	ctacatctac aaacttagca catagattga gggatagaag cactcaagtt aaatattcag	12840
[0507]	gaacttcttt agtaagagtg gcacgtata caacaatate taatgataat atgtcgttca	12900
[0508]	ttattaataa caagaaagtc gataactaatt ttgtctacca gcaaggaatg ttattaggtt	12960
[0509]	tgagtatatt ggaatacata tttagatact gtacaagtac tggacagtca aacctgtaa	13020
[0510]	ttcaettaca tgcagatgtt aattgttga tagtacagat gactgatcag cettatacac	13080
[0511]	caagtttaac aaaaaagcta cctgatatta agcccattaa taataaactg atatatgate	13140
[0512]	eggctctat aatcgatact gatgcagcta ggctatatc ccaaaagtac ctgtcacatt	13200
[0513]	taatagattt cccaagttgg tcaactactc agcttaacac agtattggcg aaagtagtgg	13260
[0514]	eggatctat tgtggaatta attacaaaag cgagtaaaga ccatctcaat gagataatag	13320
[0515]	cagttgttg tgatgatgat atcaatagct ttattacaga atttctactt gttgatccac	13380
[0516]	gtctgtttac actatattta ggccaatata catcattaca atgggcatat gaagtccatt	13440
[0517]	atcatagacc agtgggtaaa taccagatgg ctgaagtgtt gcataattg ctgtcaagag	13500
[0518]	ctagtagagg tatattcagt atattgacca atgcecttag ccaccccaga gtctacaaaa	13560
[0519]	gattctggga gtgtggttta ttggagccta tttatgggcc ctatatagga agtcaaaate	13620
[0520]	tacataatgc aatgattgat tatatctata atgcatacat tacttatttg gatgcttatt	13680
[0521]	tatctgatca agtagatgat actgatatta taatatgtga aacagaggag acatgtttgg	13740
[0522]	cgaatcgaat tgacaattat caaagcagac acttagctgt gcttatagat ctgtattgtg	13800
[0523]	attccactag atgtcccaat ataaaagggg cagatacaat tatgagaaat tcaattctta	13860
[0524]	gatctttcat tgataatgag aggagaacaa atccacttgg ttgacatgg aaccttgacc	13920
[0525]	cgttacttgt ggatcacttt agctgttcta ttacgtatct gaggagaggt attattaac	13980
[0526]	agatgagggt aagatttgat ccaagtgtat cgctggaact atctaggatg attaaacctg	14040
[0527]	atgcggttta tcaagcactt aaaattccgt ctctatgggc tcttatagat atcaacctg	14100
[0528]	aagtaaatga ccttaatgta atttttggag agctgaatag caagtggaaa gatateccta	14160
[0529]	ttgacagat tagaatacag aattatgaaa tacatgcata taggaggatt ggagtttaatt	14220
[0530]	caactgcctg ttataaagct ctagagctat tatctgttct aaatcggttt atgcctaate	14280
[0531]	catcaggtgc attgttttta ggtgaaggag caggatcaat gctggtcaca taccgtgctt	14340
[0532]	ttgtccatt taagacaatt tattacaata gtggtatttc agttcaaaat gttcagggcc	14400
[0533]	agagagaatt gagtctatat ccatctgaag tggcactagt tgacaacaaa aatcgcttgg	14460
[0534]	ctaatgacct taatatcaaa gtcttgttca atggtaagcc agagtctacg tgggttggaa	14520
[0535]	acatcgactg ttttgcttat attcttagcc acattgagac ctcaagcttg acattgatac	14580
[0536]	atagtatat tgagtcagc ttaagcaaga cgaagaataa aattcttgag gagctgtgcc	14640
[0537]	acattctgtc aatggcactc attttgggga aaatcggate tttattagtt gtttaagtat	14700
[0538]	taccaagggt cggtagctat acgtattcat tttgcaggta tgcateggaa ttctatcaac	14760
[0539]	aaagcctcct tgttttacct aggtttagta acatgtcate atctgaggtt tactatatag	14820
[0540]	gaattcacct caatacaaat cgattgattg atcctgatag aatagtacaa tacataatta	14880
[0541]	gaaatttaca accaactcca gttacatttt tgtctatat ttttgaaact aagtatagga	14940
[0542]	ataatatggt tacaatttat ggactgtgct tgtcagacgg acacaaaagt gattacctgt	15000
[0543]	catcaattac aaaaatagag aatgttctcc tgtcatgtgg gttagaattg aatggaccta	15060
[0544]	agattataca gcaattatca ggacatgact atgctaattg ggagactagt ctagaatcaa	15120
[0545]	gtataatgat attagttagg gaatatetta atgcaactat acagggccgg gaaacattag	15180

[0546]	gcttgttttc accttacceca gtcttacatg agagtcagtt aagagagatt aataagtgtg	15240
[0547]	ttgcattgaa atatgttgta tatctactct tttattcaaa ctctacatta tctagtaaac	15300
[0548]	aaataatgag taatctcaga aagggaatat tgatgtatga tttgagagat gaatttttca	15360
[0549]	tatcaagatt gtcagcaaat tacaagaaaa aggtgatgtc acaggaagtc aagactacct	15420
[0550]	ggatctttaa tattgatact ccgacacgaa aagcattata taagttagta ggttattcat	15480
[0551]	taataattaa tcatgtatga tgatagagtg tgattatcca tcttttagag agtaagataa	15540
[0552]	tatcagatgt atgataacca attaagtatt gcttttgaat tgaaagggtg ctcaattaca	15600
[0553]	cgcttcttta gtaatcgggt ttttattcca attaaggcaa ttagaaaaaa cttcaacagt	15660
[0554]	tagtcgagcc cgaattcatt tcatataagt tatatttata atcttggata agacttttgt	15720
[0555]	ttagaattat aacagtaata ctaatttatg aatggaagac aattgatac tagtgtgaat	15780
[0556]	ttcatgctta tgtgtcctta accttatact cagcatcatt attctttatt tgagaattta	15840
[0557]	attataggtg tttatgtgtt atgtgatggg aaccatcaat gctgacatta ttaataacca	15900
[0558]	taggtattgt atgagataat gtttatttac taccaatgta caatctcata tgtcggacce	15960
[0559]	cttaacctcc tccttatagt tgagttttct ggaaaaacac aaaagatgat cttgagtaat	16020
[0560]	tgtacggacc tatagctttc tttgtctggt	16050
[0561]	<210> 3	
[0562]	<211> 16050	
[0563]	<212> DNA	
[0564]	<213> 猫麻疹病毒毒株M252A	
[0565]	<400> 3	
[0566]	accagacaaa gatgtctgtg acctattcta acgacaagac tattattaaa tatttaggaa	60
[0567]	taacgattcc attagtgggg tgaggggaag gaatcaggta ttccagaatg tcgagtctac	120
[0568]	tgaagtcaact tgccgcattht aaaagacata gagagcaacc aactacaccg tcaggttcag	180
[0569]	gtggtacaat taaaggattg aaaaacacaa ttattgttcc agtaccaggg gatacagtaa	240
[0570]	ttaccacgag gtctaatttg ttatttagat tagtttataat aataggcaat ccagatacgc	300
[0571]	ctctaaacac ctgcacggga gcaataatat cattattgac cctattcgtc gaatccccag	360
[0572]	gtcaattaat tcaaagaatt gccgatgacc ctgatgcagt ttttaaatta gtagaggta	420
[0573]	ttctgaaagc tggtaatcct ggagaattga cttttgcata tcgagggatt aatttagata	480
[0574]	agcaagccca acaatacttt aaactggtcg agagaaatga tcaggggtat tatgttaget	540
[0575]	taggatttga gaaccacca aacgatgatg atataacatc tagtctgag atatttaatt	600
[0576]	atattttggc atctgtactt gcgcaagttt ggattcttct ggcaaaagct gtgactgctc	660
[0577]	cggatacagc tgctgaagct gaaaaccgta gatggattaa attgatgcaa caacgtcggg	720
[0578]	tggatggatga attaagattg agtaaaggat ggctagattt ggtgagaaat aaaattgcgt	780
[0579]	cagatattac aataagacga tttatggtgg cattagtctt tgacatcaaa cgttctctg	840
[0580]	ggacaagacc cagaatagct gaaatgattt gtgatattga taattatatt gtagaggcag	900
[0581]	ggcttcaag tttcttgta actattaaat ttggcataga gacacgttat ccagcattgg	960
[0582]	cattgcatga gttctctgga gaattagcta ctattgaggg acttatgaaa ttgtaccaat	1020
[0583]	ctatgggaga aatggcacca tatatggtaa ttctggaaaa ttcaattcaa accaggttta	1080
[0584]	gtgccgggtc ttatcctttg ctatggagtt atgccatggg cgttgggtgtg gagcttga	1140
[0585]	gatcgatggg tggacttaat tttactagga gcttctttga ccctacgtac ttcagacttg	1200
[0586]	gtcaagagat ggtgagaaga tcttcaggga tggttaatag ttcatttgcg cgagaacttg	1260
[0587]	ggctatctga acatgagaca caacttgta gccaaattgt taattcggga ggtgaatctg	1320

[0588]	ggatacctaa atttgatgga ttcagagcaa atccaacaac ctttctagga accaaagata	1380
[0589]	atattaatga taaaggtgag gatcagtcaa gttcagtatc agggttacct ggtccattat	1440
[0590]	taccagtcg tgacctaaact catccagtg attcatatgg agcagatgat ggtgtgaaaa	1500
[0591]	atgtcagtaa taaattgagt gaaggaataa gtccagatca tgatgtgtct agctctgcca	1560
[0592]	tggaagaatt gaggaggta gttgagtcta ccaacagaat tgacaccaa aagccggaag	1620
[0593]	ctccaggtgt caccaacct tataatgaca cggaccttt aagataatat gagtatatct	1680
[0594]	tatttgatca tcatacaatt caaattaaga aaaacttagg acctcaaggt tcacaactgt	1740
[0595]	tgccacatca ctgagatata gtcaattctt taccaccac atgtctctc accagattca	1800
[0596]	acaagtcaaa catggcctcg aatctttaca agagatcaaa aacaaccctc cgtcttccaa	1860
[0597]	agatgtcgat cttgccaggg agatttacga atccattaga caaacaggaa catcttcagt	1920
[0598]	gcaaggagga gccattgctg gagataatat tacgtcaggg ggtaacaatc actcaatgca	1980
[0599]	tagccaagga ccaagttctc ctatttcaag tgttaacaag aatatcgaag gatctactgg	2040
[0600]	attcgatcat tcaggactat gggattcaga gggtaacctc tgcatgttat tcgaaagcga	2100
[0601]	tgatgatgaa aaccattatt cagagattaa tggccggtct cccgctatcg aaggattgga	2160
[0602]	tgaacaggat actgagaact caattattaa acaaccagga aatcagtgtc ctgagggagt	2220
[0603]	gtctaagact aattcacctt ctagtcccca ggaaactaca ctatctgttg ggggatctaa	2280
[0604]	tatacctggg acaggaatat caacctgtgc ctctttggat ataactgtaa atgaacttga	2340
[0605]	ggatgcaact ataagaaca gcgacaatat gaagggaac tggccaatc cgaattact	2400
[0606]	tgtaagccg ccacctaggg caagatcaag cattgatcat agcaatccat taaaaggggc	2460
[0607]	cacaggaggg aaattagtct cacctgggat ggagactaca ttattcgaga agagtggctc	2520
[0608]	aacctatct gtacacccat ctactcaacc tgcaagcgc ttcaatgtaa atgtaagcaa	2580
[0609]	tgtccatcaa cctgccccaa gtgtgaataa tgattacaga gacagtgagg taacagtgtc	2640
[0610]	taacttacat aaagatattg aggataagtc tgaatatct atacaggata tatataact	2700
[0611]	gattcttggg tttaaggatg attataggaa attattaaac aaattagata tggattaga	2760
[0612]	gatgaaaca gacattgaca atctaaaaa gagtagtct aaggtacaat tggcattgtc	2820
[0613]	aactattgaa ggacatctat ctagtgttat gattgccatc cctggttcag gtattgatc	2880
[0614]	cactggggaa gagaaaagg atcagatgaa ttctgactta aaaccattat tagggagga	2940
[0615]	tcattgtaga gcatttcgag aagtactaa tcctctagat gagtcgttac tggccaatc	3000
[0616]	tccaacaaaa catgttgcca aaatagacaa gaattgcaact cttcagaaaa tcaacaagaa	3060
[0617]	tgaaacatct gcaatcaagt ttgttcccaa tgatagtcac gcaagccat cgaccatcaa	3120
[0618]	atcaattatc aggtcatcta atctcgatca ggatttgaag acaaaattgc tcacaattct	3180
[0619]	atcccaaatt agaggacag agaattgtaa agaattttat gagaaggtea tgatattgat	3240
[0620]	aaagaataag aactaaatat caccaatcta catgcactat gagttgtaat tgtcttcagt	3300
[0621]	agaatttagt tgatttaata catactgttg ttgatttga ataattataa aaaacttagg	3360
[0622]	agctaaaggc tactcagtca tataacaacat gactgagata ttcactcttg atgagagctc	3420
[0623]	atggtcaatc aaaggaacac ttgatccgct aacacctgat atctatctg atgggagact	3480
[0624]	cgtgcccaaa gttcgggtta tcgatccggg cctaggagat cgcaagagtg ggggatatat	3540
[0625]	gtatctactt ctccatggtg tcatagaaga cagegagaac atgattagtc caaaggggag	3600
[0626]	agcatttggg gcattcccat taggagtggt tcaatcaact gaaaaccag aagatttgtt	3660
[0627]	taaggaaata ttaactctca atatcgtgac tcgtagaact gctggattta atgagaagtt	3720
[0628]	agtttattat aataccacac ctatacatct actgaccccc tggaaaaagg tgttggcata	3780
[0629]	tggaagcacc tttaatgcta atcaggtctg cagtgataca agctctatac caatagatat	3840

[0630]	tccacaaaag tttagacctg tatatttgac tgttacaaaa ttatctgatg atggctatta	3900
[0631]	tcagatacca aagatgatte aagatttcaa atcgtcaaat tctgttgcac tcaacatcct	3960
[0632]	tgtgcactca tcaatgggta caaatttact tgaccaatcc aaagactctc gattaagaaa	4020
[0633]	tgctggggaa actgtgatta catttatgat tcatattggg aacttcaaac ggaagagtaa	4080
[0634]	taaatcttat tcagcggaat actgcaagag gaaaataatg aggcttgggt tgatattctc	4140
[0635]	attaggtgca attggtggca caagcttaca tattagatgc acaggtaaga tgagcaaacg	4200
[0636]	actacaggcc tacttaggat tcaaaaggac tttatgttac cctctgatgt atgtaaataa	4260
[0637]	agggctaaat aaaacactgt ggagaaatga atgtagaata gagaaggctc aagcagctct	4320
[0638]	acagccatct gttccaaatg aatttaaggt atatgatgat gtcattattg acaataccaa	4380
[0639]	tggtctcttc aagattaaat aggttataac cgtaacaaac agctaataaa tgggtattatg	4440
[0640]	tatttaagtg taaactgata attgtgaata aaatacattg ggtaataaac ggtatagagt	4500
[0641]	taaaatctaa ttgatatgtg ggttaatgct taaacactta ttagctctat tgattatcta	4560
[0642]	tatcttgagt tatctaatac cagagtatca acatgtaate agtttaaaact tggttgatta	4620
[0643]	acgttcaatt attataacca gaatacacia attgttaaac ttataattct gttagattca	4680
[0644]	ttcaagttga acttatgtag ggtaaccaa ttatcattcg agcaattata aaaaactaag	4740
[0645]	gatetaatgt agtaggaacc taaactccat ccagtgagct caaaatcacc acactcaaat	4800
[0646]	atcaatttgt ctagggcctg tctaactcaa aacaaagctc ataaccagga tccagacgag	4860
[0647]	tgggttaaact ctgaataact attaggaatt gagattttaa attgattctc tcttaactct	4920
[0648]	aaagttttag taatatagca tcaattcagc accatgaaca gaattaaagt tataataatt	4980
[0649]	agttcttgt tattatcaga tattacgatt gcacaaatag gctgggataa ttttaacttcg	5040
[0650]	attgggggta taagtaactaa gcagtacaac tataaaataa ctactctaaa tactaatcag	5100
[0651]	ttgatgggta taaagatggt tcccaatata tcgtcaatca ttaattgcac taaacttgaa	5160
[0652]	ttgataaaat atagagagtt agtctcaggg atcattagac caataaatga gtcattagaa	5220
[0653]	ttaatgaact catacattaa tatgagagta ggctcagaga gatttatagg ggctgtaata	5280
[0654]	gctggagtag cattaggagt ggcaactgca gcacaaataa catcagggat tgcctacat	5340
[0655]	aattcaatta tgaacaaaa acagatacaa gagttgagga aggctcttag tactaccaac	5400
[0656]	aaagcaattg atgaaataag gattgcaggt gaacgaacat taatggcagt acaaggtgta	5460
[0657]	caggattata tcaataatat aattgtccct atgcaggaca aactccaatg tgatatttta	5520
[0658]	tcateacagc tttctgttgc attactcaga tattatacaa atatattaac agtctttgga	5580
[0659]	ccaagtatac gagatcctat cactagcaag atttcggtag aagcacttag tcaagcattc	5640
[0660]	aatggtaatc ttcaggcact acttgacgga ctaggatata ctgggagaga cttacatgac	5700
[0661]	cttctagaga gtaaactctat cactggtcag ataattcatg cagatatgac tgatttgctc	5760
[0662]	cttgttctga gaattaatta ccctccata actgagatgc agggagtaac aatatatgaa	5820
[0663]	ctgaattcaa ttacatatca tattgggect gaagagtggg atactattat gectgatttt	5880
[0664]	atagctgttc aggtttttt aatatctaata tttgatgaaa gaaagtgttc aataactaaa	5940
[0665]	tcgagtgtaa tatgccaaca aaattcaatt taccgatgt cagcagagat gcaaatgatg	6000
[0666]	attaagggcg aaataagatt ctgtccaaga tctaaggcaa ttgggacggt agttaatcgg	6060
[0667]	ttcatattga ccaaaggtaa tttaatggct aattgtctgg gaattatatg cagatgttat	6120
[0668]	acctcaggcc aagttataac acaggacccc agtaagttaa ttacaataat atcacaagag	6180
[0669]	gagtcaaag aagtcggtgt tgatggtatc cgtattatgg taggacctag aaaattacca	6240
[0670]	gatattacct ttaatgctag gttagaatg ggtgtaccga tatcattaag caaattagat	6300
[0671]	gtcggaaatg atttagcaat tgcttcagct aagcttaata attccaaagc attggttagag	6360

[0672]	caatcagata agattctggg ttctatgtct aagttggatt ctattaattc aagaattata	6420
[0673]	ggattaatct tagcaatcat gataatcttt ataattattg ttaccattat ctggatcata	6480
[0674]	tataaaaatt gtagaaataa agatactaaa ttcagtaact caattgaacc gctctacata	6540
[0675]	cccccttctt ataactcacc tcatagtgtg gtcaagtcta tttgagtact gaccatatga	6600
[0676]	tttactgtaa taagtcaggt ggaagatca attgacaata ctggtagtat aatgaatatt	6660
[0677]	gaatatataa tatactctct taaattggat agtgataaag agttatagat gattgcaatc	6720
[0678]	atthtaatat aattatataat tgatttgatt acctgggtata attcttatgc aattgaatta	6780
[0679]	tgtgtcatca attaatagct taatagcact gttttataca cttatgttga tagatagatg	6840
[0680]	tgttatattg taatcaagga tttagtatct agaagaggaa agagttcaat tggttgttaa	6900
[0681]	ttggttattg tgtattcaat tagaaaaaac ttaggaatcc atgttaataa aaactcatta	6960
[0682]	tcatggagtc caataatggt aaatattaca aggattctaa ccgatacttt ggtaaaatat	7020
[0683]	tagatgaaca caaaacaatt aatagtcaat tgtacagctt aagtattaaa gtaattacca	7080
[0684]	ttattgcat aattgtaagc ctaattgcaa caataatgac tattattaat gccacaagtg	7140
[0685]	ggaggactgc cctaaacagt aatacagaca tactgcttag ccaaagagat gagattcata	7200
[0686]	atatccaaga aatgatattt gatcgtattt atcctttgat aaatgctatg agtacagagt	7260
[0687]	taggaactca tattctacc ttattggatg aacttactaa agcgattgac caaaagatta	7320
[0688]	aaataatgaa tccccctatt gacactgtga cgtctgatct taattgggtc atcaaacccc	7380
[0689]	ctaacggaat tattatagac ccgaagggtt attgtgagag tatggaattg tccaaaactt	7440
[0690]	ataaattact acttgaccaa ttagatgtct taagaaagaa atcactcatt ataaatagaa	7500
[0691]	agaatattaa ccagtgcaa ttagttgatg attcaaagat catttttget actgtcaaca	7560
[0692]	tacaatctac accgaggttt ttgaattttg gtcacacagt cagcaatcaa cgtataacat	7620
[0693]	ttggtcaagg aacatatagt agtacttatg ttataactat ccaagaagat gggataactg	7680
[0694]	atgttcaata tcgagttttt gaaatcgggt atatctctga tcagtttgggt gttttccct	7740
[0695]	ccttaatagt atccagagtg ttgcctatac gcatgctatt aggaatggaa tcctgtacct	7800
[0696]	tgacaagtga cagactaggt gggattttct tgtgtatgaa tacactgaca cgatctatat	7860
[0697]	atgattatgt tagcataagg gatttgaat cattatataat aacactccct cattatggta	7920
[0698]	aggtaatta tacttacttt gattttggta agatcagaag cccacatgaa atagataaaa	7980
[0699]	tttggtaac atctgagagg ggccaaatta tttctgggta ttttgcagca tttgttacca	8040
[0700]	ttacaattcg gaattataat aattatecct acaaatgttt aaataatcca tgctttgaca	8100
[0701]	actctgagaa ttactgtaga ggggtgtata aaaacataac aggtactgac gatgttccga	8160
[0702]	tattagcata cctattagtt gaaatgtatg atgaagaagg acctttaatt acactttag	8220
[0703]	caatcccgcc ttacaattat acagctccat ctcataatc tctttactat gatgataaaa	8280
[0704]	tcaataaatt gataatgact acatctcaca taggtcatat tcaagttaat gaggtgcatg	8340
[0705]	aggtgattgt tgccgataat ttaaaggcta tectctaaa cagattatct gatgaacatc	8400
[0706]	ctaactttac tgctgtaga ctcaatcagg gcattaagga gcagtacagg tctgacggaa	8460
[0707]	caataatttc aaattctgca cttattgata tacaagaacg gatgtatatt acaattaaag	8520
[0708]	ctgttccacc agtgggtaac tataacttta cagttgaatt gcattctaga tcaaacacat	8580
[0709]	cttatctatt gttaccaaaa cagtttaatg ctaaatcga caaattacat cttgagtget	8640
[0710]	ttagctggga caaatcttgg tgggtgcgct tgataacctc gttttcatta agttggaatg	8700
[0711]	aatcccttc tgttgatact gctattttta atttaataag ttgtaaatga atatgtcaac	8760
[0712]	tgatagttga tagttgtcaa aacatcagct aattgagatt aaagaaataa aaaaatgaaa	8820
[0713]	ttatcaagat ttgaactagat gtatactcaa gctaaattac aaaaaactta ggagtcagag	8880

[0714]	acttcgttgc aatggagcag tcagactacc aagatattct atatcctgag gtacatctta	8940
[0715]	acagtcctat agtaatctct aaattagtag gtattttaga atatgcccga attgctcaca	9000
[0716]	atcaacaact atcagacat acaattatca agaattatca atttagatta agaaatgget	9060
[0717]	ttaatagtcc aaggatacag aactatcaa ctatgggtga aatcatcaac aaaattaaaa	9120
[0718]	gcaaacaccc caattattta cacatacctt accccgaatg taaccaaag ctatttcgaa	9180
[0719]	tagtagatcc agaactgaca tcaaaattgg aatctctct gaacaaaggt gatacactgt	9240
[0720]	atctcaaaat teggtcagat atcataaaat gctttgatag attgaaaatg aagatgaaca	9300
[0721]	taaggaatga tcttcttaat gacaatagtc aattaattct ggatcttctt ttaattctca	9360
[0722]	aaggatctca gtggttcttc cegtttttat tttggtttc gattaaaact gagactagaa	9420
[0723]	gctgtatccg acaaaaatac aaagctcgtg ttagatcaca atatcgccct cacttatcag	9480
[0724]	agactaagag aattacattg gttgttacat ctgatctaat tacgatattt gatcatatta	9540
[0725]	ataaatgat attttatctg acttttgaga tgttgtaaat gtattgcgat gtggtagaag	9600
[0726]	gtagattaat gactgaaaca gctatgagct tggattgtcg atttatcaat ctattgcca	9660
[0727]	gagtcaata tatgtgggat ttgctagatg gaatgttga aagtttaggt aatcaattat	9720
[0728]	attcagttat tgcattgtta gacccctctt ctcttgctta tttgcaatta atagatgcag	9780
[0729]	atccacagat teggggaaca ttcttgcac actgttttc agagttagaa gaaattatat	9840
[0730]	ttgacaagtc tcttttgat ccttttgtgt atgaaaatt aattaatgga ctagattata	9900
[0731]	tttatttgac agatgatatt catctaactg cagaagttt ttctttttt aggagcttg	9960
[0732]	gtcatccttt tttagaagca caaatgctg ctaataatgt gaggaagat atgaataagc	10020
[0733]	ctaaagtgat ctataccag actctaactg aaggacatgc gattttctgt ggtattataa	10080
[0734]	taaatggatt tagagatgc catgggggaa catggcctcc tgtagagta ccaaatcatg	10140
[0735]	catctgctgt aattagaaat gccagctat ctggagaagg gttaacatct gaacaatgtg	10200
[0736]	ctcaacactg gagatccttt tgtggattta aatttaaatg ttttatgcca ctgagtctag	10260
[0737]	atagtgacct tacaatgtac cttegggaca agcggttgc acctgtcaaa agtgagtggg	10320
[0738]	attctgttta tgcgaaagag tatttaagat acaatccagg attacctaca agctctagaa	10380
[0739]	gactagttaa tgtattctta gaagatgata agtttgatcc atatgaaatg atcatgtacg	10440
[0740]	tgataaatgg tgattactta agagacaaag agtttaactt ttcatacagt cttaaagaga	10500
[0741]	aagagatcaa agaggtaggt cgattgttcg ccaaatgac ttataaaatg agggcttgcc	10560
[0742]	aagtaatagc tgaaaacctg attgccaatg gagtagggaa gttcttcaaa gataatggaa	10620
[0743]	tggcaaaaga tgaacataaa ctaactaaa cgttacacaa attagccatt tcaggtgtac	10680
[0744]	ctaaagataa ttctcaactt tatttagatg aatgctggga gcaagtagt cgacaatgct	10740
[0745]	caagtagtac acagatagga gaacagacta tgaattcaca atcgaagagg gcaattgaat	10800
[0746]	caaagtcttc tagatcacat cgaaataata gggatatctt aaggggcagg agagatttga	10860
[0747]	ataaacagat aaagtacct tccaacaccg agtattatga gactattagt agtttcaata	10920
[0748]	ctactgacct taaaaagtac tgtcttaatt ggcgatatga atcaagtagt gtgtttgcag	10980
[0749]	agagacttaa tgaatttat ggattgctg ggtttttca gtggcttcac aaaatattgg	11040
[0750]	agaaatctgt tttatacgtt agcgatccgt ctagtccacc tgattttgat cgacatatcg	11100
[0751]	atatagaatc agttccgaat gaccatatct ttattaagta cccgatgggt ggaatagagg	11160
[0752]	ggttctgtca aaaattatgg actattagta cgattccatt cctatattta gcagcttttg	11220
[0753]	atacaggagt tagaatctca tcattggctc agggcgataa tcaggcaatt gcagtacca	11280
[0754]	aaagagttcc atcatcttg agttactcaa agaaaaagga agaatacaact aaaatacaaa	11340
[0755]	cacaatattt ccttaattta agacaacgct tacacgacat aggtcatgaa ttaaaagcaa	11400

[0756]	atgagactat	tatatcctct	catttctttg	tttactctaa	aggtatttat	tacgatggaa	11460
[0757]	tacttctctc	tcaagcactt	aaaagtattg	caagatgtgt	tttttggctc	gaaacaattg	11520
[0758]	ttgatgaaac	tagatcaget	tgcagtaata	tatctacgac	acttgcaaag	gcaattgaaa	11580
[0759]	ggggttatga	taaatttgtg	gcatatgcta	ttaatattta	taaaacaata	catcaagttt	11640
[0760]	tgattgcatt	atcttttacg	attaatccta	ctatgacacc	agacattaca	gaacctttct	11700
[0761]	acaaaagttt	ggatctactt	aaaaatctag	ttctaatecc	tgcaccattg	ggaggcatga	11760
[0762]	attatatgaa	catgagcagg	ttatttgtta	ggaacatagg	tgacccatt	actgcttcat	11820
[0763]	ttgctgatat	aaagcgcag	atcgaatgtg	ggttattagg	atgtagcatt	ctgtcacaga	11880
[0764]	taatgtacca	aaaatgtggt	tcctctaaat	acttagactg	ggctagtgat	ccttactcaa	11940
[0765]	taaaccttcc	ttatagccaa	agtatgacca	aggtcttaaa	aaatgtaaca	gcaagatatg	12000
[0766]	tacttatgca	tagecccaat	cctatgetca	aagatttgtt	ccatgaaaag	tcacaagaag	12060
[0767]	aagatgaaat	cettgetgaa	tttctgttag	accgacaact	aataatccct	agagcagcac	12120
[0768]	acgaaatttt	atcaaattca	gtgacagggt	ctagggaaatc	tatagcaggt	atgcttgaca	12180
[0769]	ctactaaggg	tttaatccgt	gctagtatgt	caagaggtgg	gctgacatca	tcactagttt	12240
[0770]	taaaattatc	aacatatgac	taccaacagt	ttagaacgtg	tcttgaatgg	ctttatgctc	12300
[0771]	ctatcacggg	aattgetgta	agcgttgatt	cttgttctgt	attcttagct	aagaccatcc	12360
[0772]	gaaagagaat	gtgggttcat	ctaactaagg	gaagggagat	ttacgggttg	gaggtacctg	12420
[0773]	acattttgga	atgcatgcaa	aacaataata	ttattgatca	tgaagattgt	tactcatgta	12480
[0774]	ttcaaggatc	aaaatattat	acatggtttt	ttgtaccttc	aaattgtcaa	ctcgatcaga	12540
[0775]	taaaataagtc	aacaaattct	ctccaggtac	cttatgttgg	atcaacaact	gaagaaagga	12600
[0776]	gtgatatgaa	gttgtcatat	gtgaggtcac	caagtagacc	acttaaagca	gcagtcggaa	12660
[0777]	ttgcagcagt	atatacatgg	gcttatgggt	atgatgattt	atcctggcat	gaggcttgggt	12720
[0778]	atgttgcaag	gactagggca	aatattacat	ttgatgaact	caaattaata	acacctatag	12780
[0779]	ctacatctac	taatttggca	cataggttga	gagatagaag	tactcaagtt	aaatattcag	12840
[0780]	ggacttccct	agtaagagtg	gcacgtata	caacaatac	taatgataac	atgtcgttca	12900
[0781]	ctattaacaa	caggaaagtc	gataactaatt	ttgtctacca	gcaagggatg	ttattaggtc	12960
[0782]	tgagtatact	cgaatacata	ttcagatact	gtacaagtac	tggacaatca	aacactgtaa	13020
[0783]	ttcacttaca	tgcagatggt	aattgttgtta	tagtacagat	gactgatcag	ccttatacgc	13080
[0784]	caagettaac	taagaageta	cctgatatca	aacctcaaa	taataaattg	atatatgate	13140
[0785]	cggtccctat	aattgatact	gatgcageta	ggttgtatc	tcaaaaatat	ctgtcacatc	13200
[0786]	taatagattt	tccaagttgg	tcaactactc	agcttaaac	agtgttggca	aaagtggtag	13260
[0787]	cagtatctat	agtagaattg	atcacaaaag	cgagtaaaga	ccatctcaat	gagataatag	13320
[0788]	cggttgttgg	tgatgatgat	atcaatagct	ttattacaga	atcttactct	gttgatccac	13380
[0789]	gtttgtttac	actatactta	ggccaataca	tgtctttaca	atgggcata	gaaatccatt	13440
[0790]	atcatagacc	agtgggcaag	taccagatgg	ccgaagtatt	acataatttg	ctgtcaagag	13500
[0791]	ctagtagagg	catatttagc	atattgacca	atgcctttag	ccatccccgg	gtctataaaa	13560
[0792]	gattctggga	atgtggttta	ttggagccta	tttatgggcc	ttatatagga	agtcaaaatc	13620
[0793]	tacatagtgc	agtgattgat	tatatctata	atgcatactc	tacttatttg	gatgcttatt	13680
[0794]	tatctgatca	agtagatgat	actgatatta	taatctgtga	aacagaggag	acatgtttag	13740
[0795]	caaatagaat	tgacaattac	caaagtagac	acctagctgt	actcatagac	ttgtactgcg	13800
[0796]	attccactag	atgcccctaat	ataaaagggt	cagatacaat	tatgagaaat	tcaatcccta	13860
[0797]	gatccttcat	tgataatgag	aggaaaacaa	accactcgg	tttgacatgg	aatcttgatc	13920

[0798]	cattacttgt ggatcacttt agctgttcta ttacatatct aaggagaggt attattaaac	13980
[0799]	agatgagatt aagatttgac ccaagcgtat ctcttgaatt atctagaatg attaaacctg	14040
[0800]	atgtgattta tcaagcacct aaagttccgt cctcatgggc tcttatagat atcaacctg	14100
[0801]	aagtaaatga ccttaataca atttttggag agcttaatag caagtggaaa gacatcccta	14160
[0802]	taggacaaat cagaatccaa aattatgaaa tacatgcata taggaggatt ggagttaatt	14220
[0803]	caactgcatg ttataaggct ttagagctat tatctgttct aaatcggttc atgtctaacc	14280
[0804]	catcagggtgc attgttttta ggtgaagggg caggatcgat gctggtcaca tategtgcct	14340
[0805]	ttattccatt caagacaatt tattataata gtggtatttc agttcaaaaat gttcagggtc	14400
[0806]	agagagaatt aagtctatat ccatctgaag tggcactagt tgataacaaa aatcgcttgg	14460
[0807]	ctaattgacc taatatcaaa gtcttgttta atggtaagcc agagtctaca tgggttggaa	14520
[0808]	atattgactg ttttgettat attccttagcc atattgagac ttcaagcttg acattgatac	14580
[0809]	atagtgatat tgagtccagc ttgagcaaga caaagaataa aattcttgag gagctgtgcc	14640
[0810]	atattctgtc aatggcactc attttgggaa agatcggatc tttattagtt gttaagttgc	14700
[0811]	taccaagggt cagtgattat acgtattcat tttgcaata tgcacagag ttctatcaac	14760
[0812]	aaaactttct tgttctgcct agatttagta acatgtcacc atctgaggtt tactacatag	14820
[0813]	gaattcacct taatacaaat cgattgattg accctgatag aatagtacaa tacataatta	14880
[0814]	gaaatttaca acctactcca gttacatttt tatectacat ttttgaaact aagtatcgaa	14940
[0815]	ataatatggt tacaattat ggactatgct tgtcagacgg acacaaaagt gattacttgt	15000
[0816]	catcaattac aaaaatagag agtgttcttc tgtcatgtgg gttagaattg aacggacct	15060
[0817]	agattataca gcaattatca ggacatgact atgccagtgg agagactagt ctggaatcaa	15120
[0818]	gtataatgat attagttaga gaatatctta atgcaactat acaaggccgg gaaacattag	15180
[0819]	gettgttttc acctaccgg gtccttcatg agagtcagtt aagagaaatc aataagtgt	15240
[0820]	ttgtattgaa gtatattgta tatctgctct tttattcaaa ctctacatta tctagtaa	15300
[0821]	aaataatgag taatcttaga aaaggaatat tgatgtatga tttgagagat gagtttttca	15360
[0822]	tatcaagatt gtcagcaaat tacaagaaaa aagtaatgtc acaggaagtt aagactacct	15420
[0823]	ggatatttaa tattgatact ccgacacgaa aggcgttata taagttagta ggttactcat	15480
[0824]	taataattaa tcacatatga aggttgggca tggttattca ttttttaagg agtaagataa	15540
[0825]	gacttgatat atgataactg attaaacatt acctctgaat tgaaggattg ctcaattaca	15600
[0826]	tggtttttga gtaattgaga ttttattcca attagtacaa ttagaaaaaa ctcaacagt	15660
[0827]	tgattgagcc ttaatttact ccatactagc tatatttata agctcggata aaactttggt	15720
[0828]	ttgaaattat aacagtcata ccaatctatc aaggaaacac aattgatgtc tagtatgaag	15780
[0829]	ttcatattta tatgttttta atcttataacc cactctaatt agttcctatt taagaattaa	15840
[0830]	attatagatg ttaacatggt atataatggg aaccatcaat gctgctattg ttggtaacta	15900
[0831]	taggcattgt attagataat gtttatttct tagaaatgtg caatctcata cgtcggacct	15960
[0832]	ctcagcctcc cccttatagt tgcgtgattt gaaaaaacac aaaaaataat catgaatggg	16020
[0833]	tgtacgtacc tatagctttc tttgtctggt	16050
[0834]	<210> 4	
[0835]	<211> 172	
[0836]	<212> DNA	
[0837]	<213> 猫麻疹病毒毒株776U	
[0838]	<400> 4	
[0839]	agagacttaa tgagatttat ggactgectg gatttttcca gtggcttcac aagattttgg	60

[0840]	agaaatctgt tctatacgtt agtgatecat atagtcacc tgactttgat caacatatcg	120
[0841]	atatagaatc agtcccaaac gaccatatct ttatcaagta cccgatgggt gg	172
[0842]	<210> 5	
[0843]	<211> 172	
[0844]	<212> DNA	
[0845]	<213> 猫麻疹病毒毒株M252A	
[0846]	<400> 5	
[0847]	agagacttaa tgaatttat ggattgectg ggttttttca gtggcttcac aaaatattgg	60
[0848]	agaaatctgt tttatacgtt agcgatccgt ctagtcacc tgactttgat cgacatatcg	120
[0849]	atatagaatc agttccgaat gaccatatct ttattaagta cccgatgggt gg	172
[0850]	<210> 6	
[0851]	<211> 172	
[0852]	<212> DNA	
[0853]	<213> 猫麻疹病毒毒株761U	
[0854]	<400> 6	
[0855]	agagacttaa tgaatttat ggactgectg gatttttcca gtggcttcac aagattttgg	60
[0856]	agaaatctgt tctatacgtt agtgatecat ctagtcacc tgactttgat caacatgtcg	120
[0857]	atatagaatc agtcccaaat gaccatatct ttatcaagta cccgatgggt gg	172
[0858]	<210> 7	
[0859]	<211> 519	
[0860]	<212> PRT	
[0861]	<213> 猫麻疹病毒	
[0862]	<400> 7	
[0863]	Met Ser Ser Leu Leu Arg Ser Leu Ala Ala Phe Lys Arg His Arg Glu	
[0864]	1                      5                      10                      15	
[0865]	Gln Pro Thr Ala Pro Ser Gly Ser Gly Gly Thr Ile Lys Gly Leu Lys	
[0866]	20                      25                      30	
[0867]	Asn Thr Ile Ile Val Pro Val Pro Gly Asp Thr Val Ile Thr Thr Arg	
[0868]	35                      40                      45	
[0869]	Ser Asn Leu Leu Phe Arg Leu Val Tyr Ile Ile Gly Asn Pro Asp Thr	
[0870]	50                      55                      60	
[0871]	Pro Leu Ser Thr Ser Thr Gly Ala Ile Ile Ser Leu Leu Thr Leu Phe	
[0872]	65                      70                      75                      80	
[0873]	Val Glu Ser Pro Gly Gln Leu Ile Gln Arg Ile Ala Asp Asp Pro Asp	
[0874]	85                      90                      95	
[0875]	Ala Val Phe Lys Leu Val Glu Val Ile Pro Glu Ala Gly Asn Pro Gly	
[0876]	100                      105                      110	
[0877]	Glu Leu Thr Phe Ala Ser Arg Gly Ile Asn Leu Asp Lys Gln Ala Gln	
[0878]	115                      120                      125	
[0879]	Gln Tyr Phe Lys Leu Ala Glu Lys Asn Asp Gln Gly Tyr Tyr Val Ser	
[0880]	130                      135                      140	
[0881]	Leu Gly Phe Glu Asn Pro Pro Asn Asp Asp Asp Ile Thr Ser Ser Pro	

[0882]	145	150	155	160
[0883]	Glu Ile Phe Asn Tyr Ile Leu Ala Ser Val Leu Ala Gln Val Trp Ile			
[0884]		165	170	175
[0885]	Leu Leu Ala Lys Ala Val Thr Ala Pro Asp Thr Ala Ala Glu Ala Glu			
[0886]		180	185	190
[0887]	Asn Arg Arg Trp Ile Lys Leu Met Gln Gln Arg Arg Val Asp Gly Glu			
[0888]		195	200	205
[0889]	Leu Arg Leu Ser Lys Gly Trp Leu Asp Leu Val Arg Asn Lys Ile Ala			
[0890]		210	215	220
[0891]	Ser Asp Ile Thr Ile Arg Arg Phe Met Val Ala Leu Val Leu Asp Ile			
[0892]		225	230	235
[0893]	Lys Arg Ser Pro Gly Thr Arg Pro Arg Ile Ala Glu Met Ile Cys Asp			
[0894]		245	250	255
[0895]	Ile Asp Asn Tyr Ile Val Glu Ala Gly Leu Ala Ser Phe Leu Leu Thr			
[0896]		260	265	270
[0897]	Ile Lys Phe Gly Ile Glu Thr Arg Tyr Pro Ala Leu Ala Leu His Glu			
[0898]		275	280	285
[0899]	Phe Ser Gly Glu Leu Ala Thr Ile Glu Gly Leu Met Lys Leu Tyr Gln			
[0900]		290	295	300
[0901]	Ser Met Gly Glu Met Ala Pro Tyr Met Val Ile Leu Glu Asn Ser Ile			
[0902]		305	310	315
[0903]	Gln Thr Arg Phe Ser Ala Gly Ser Tyr Pro Leu Leu Trp Ser Tyr Ala			
[0904]		325	330	335
[0905]	Met Gly Val Gly Val Glu Leu Glu Arg Ser Met Gly Gly Leu Asn Phe			
[0906]		340	345	350
[0907]	Thr Arg Ser Phe Phe Asp Pro Thr Tyr Phe Arg Leu Gly Gln Glu Met			
[0908]		355	360	365
[0909]	Val Arg Arg Ser Ser Gly Met Val Asn Ser Ser Phe Ala Arg Glu Leu			
[0910]		370	375	380
[0911]	Gly Leu Ser Glu His Glu Thr Gln Leu Val Ser Gln Ile Val Asn Ser			
[0912]		385	390	395
[0913]	Gly Gly Glu Ser Gly Ile Pro Lys Phe Asp Gly Phe Arg Ala Asn Pro			
[0914]		405	410	415
[0915]	Thr Thr Phe Leu Gly Thr Lys Asp Asn Ile Asp Asp Arg Gly Glu Asp			
[0916]		420	425	430
[0917]	Gln Ser Asn Ser Ile Ser Gly Leu Pro Gly Pro Leu Leu Pro Ser Arg			
[0918]		435	440	445
[0919]	Asp Leu Asp Leu Ser Gly Asp Ser Tyr Gly Ile Asn Ser Gly Val Lys			
[0920]		450	455	460
[0921]	Asn Val Ser Asp Lys Leu Asn Glu Gly Val Gly Pro Asp His Asp Val			
[0922]		465	470	475
[0923]	Ser Ser Ser Ala Met Glu Glu Leu Arg Arg Leu Val Glu Ser Thr Asn			

[0924]		485		490		495
[0925]	Arg Ile Asp Thr Lys Gln Pro Glu Ala Ser Gly Val Thr Asn His Tyr					
[0926]		500		505		510
[0927]	Asn Asp Thr Asp Leu Leu Lys					
[0928]		515				
[0929]	<210>	8				
[0930]	<211>	519				
[0931]	<212>	PRT				
[0932]	<213>	猫麻疹病毒				
[0933]	<400>	8				
[0934]	Met Ser Ser Leu Leu Lys Ser Leu Ala Ala Phe Lys Arg His Arg Glu					
[0935]	1	5		10		15
[0936]	Gln Pro Thr Thr Pro Ser Gly Ser Gly Gly Thr Ile Lys Gly Leu Lys					
[0937]		20		25		30
[0938]	Asn Thr Ile Ile Val Pro Val Pro Gly Asp Thr Val Ile Thr Thr Arg					
[0939]		35		40		45
[0940]	Ser Asn Leu Leu Phe Arg Leu Val Tyr Ile Ile Gly Asn Pro Asp Thr					
[0941]		50		55		60
[0942]	Pro Leu Ser Thr Ser Thr Gly Ala Ile Ile Ser Leu Leu Thr Leu Phe					
[0943]	65	70		75		80
[0944]	Val Glu Ser Pro Gly Gln Leu Ile Gln Arg Ile Ala Asp Asp Pro Asp					
[0945]		85		90		95
[0946]	Ala Val Phe Lys Leu Val Glu Val Ile Pro Glu Ala Gly Asn Pro Gly					
[0947]		100		105		110
[0948]	Glu Leu Thr Phe Ala Ser Arg Gly Ile Asn Leu Asp Lys Gln Ala Gln					
[0949]		115		120		125
[0950]	Gln Tyr Phe Lys Leu Ala Glu Arg Asn Asp Gln Gly Tyr Tyr Val Ser					
[0951]		130		135		140
[0952]	Leu Gly Phe Glu Asn Pro Pro Asn Asp Asp Asp Ile Thr Ser Ser Pro					
[0953]	145	150		155		160
[0954]	Glu Ile Phe Asn Tyr Ile Leu Ala Ser Val Leu Ala Gln Val Trp Ile					
[0955]		165		170		175
[0956]	Leu Leu Ala Lys Ala Val Thr Ala Pro Asp Thr Ala Ala Glu Ala Glu					
[0957]		180		185		190
[0958]	Asn Arg Arg Trp Ile Lys Leu Met Gln Gln Arg Arg Val Asp Gly Glu					
[0959]		195		200		205
[0960]	Leu Arg Leu Ser Lys Gly Trp Leu Asp Leu Val Arg Asn Lys Ile Ala					
[0961]		210		215		220
[0962]	Ser Asp Ile Thr Ile Arg Arg Phe Met Val Ala Leu Val Leu Asp Ile					
[0963]	225	230		235		240
[0964]	Lys Arg Ser Pro Gly Thr Arg Pro Arg Ile Ala Glu Met Ile Cys Asp					
[0965]		245		250		255

[0966]	Ile Asp Asn Tyr Ile Val Glu Ala Gly Leu Ala Ser Phe Leu Leu Thr
[0967]	260 265 270
[0968]	Ile Lys Phe Gly Ile Glu Thr Arg Tyr Pro Ala Leu Ala Leu His Glu
[0969]	275 280 285
[0970]	Phe Ser Gly Glu Leu Ala Thr Ile Glu Gly Leu Met Lys Leu Tyr Gln
[0971]	290 295 300
[0972]	Ser Met Gly Glu Met Ala Pro Tyr Met Val Ile Leu Glu Asn Ser Ile
[0973]	305 310 315 320
[0974]	Gln Thr Arg Phe Ser Ala Gly Ser Tyr Pro Leu Leu Trp Ser Tyr Ala
[0975]	325 330 335
[0976]	Met Gly Val Gly Val Glu Leu Glu Arg Ser Met Gly Gly Leu Asn Phe
[0977]	340 345 350
[0978]	Thr Arg Ser Phe Phe Asp Pro Thr Tyr Phe Arg Leu Gly Gln Glu Met
[0979]	355 360 365
[0980]	Val Arg Arg Ser Ser Gly Met Val Asn Ser Ser Phe Ala Arg Glu Leu
[0981]	370 375 380
[0982]	Gly Leu Ser Glu His Glu Thr Gln Leu Val Ser Gln Ile Val Asn Ser
[0983]	385 390 395 400
[0984]	Gly Gly Glu Ser Gly Ile Pro Lys Phe Asp Gly Phe Arg Ala Asn Pro
[0985]	405 410 415
[0986]	Thr Thr Phe Leu Gly Thr Lys Asp Asn Ile Asn Asp Lys Gly Glu Asp
[0987]	420 425 430
[0988]	Gln Ser Ser Ser Val Ser Gly Leu Pro Gly Pro Leu Leu Pro Ser Arg
[0989]	435 440 445
[0990]	Asp Leu Thr His Pro Gly Asp Ser Tyr Gly Ala Asp Asp Gly Val Lys
[0991]	450 455 460
[0992]	Asn Val Ser Asn Lys Leu Ser Glu Gly Ile Ser Pro Asp His Asp Val
[0993]	465 470 475 480
[0994]	Ser Ser Ser Ala Met Glu Glu Leu Arg Arg Leu Val Glu Ser Thr Asn
[0995]	485 490 495
[0996]	Arg Ile Asp Thr Lys Lys Pro Glu Ala Pro Gly Val Thr Asn His Tyr
[0997]	500 505 510
[0998]	Asn Asp Thr Asp Leu Leu Arg
[0999]	515
[1000]	<210> 9
[1001]	<211> 519
[1002]	<212> PRT
[1003]	<213> 猫麻疹病毒
[1004]	<400> 9
[1005]	Met Ser Ser Leu Leu Arg Ser Leu Ala Ala Phe Lys Arg His Arg Glu
[1006]	1 5 10 15
[1007]	Gln Pro Thr Ala Pro Ser Gly Ser Gly Gly Ala Ile Lys Gly Leu Lys

[1008]	20	25	30
[1009]	Asn Thr Ile Ile Val Pro Val Pro Gly Asp Thr Val Ile Thr Thr Arg		
[1010]	35	40	45
[1011]	Ser Asn Leu Leu Phe Arg Leu Val Tyr Ile Ile Gly Asn Pro Asp Thr		
[1012]	50	55	60
[1013]	Pro Leu Ser Thr Ser Thr Gly Ala Ile Ile Ser Leu Leu Thr Leu Phe		
[1014]	65	70	75
[1015]	Val Glu Ser Pro Gly Gln Leu Ile Gln Arg Ile Ala Asp Asp Pro Asp		
[1016]	85	90	95
[1017]	Ala Val Phe Lys Leu Val Glu Val Ile Pro Glu Ala Gly Asn Pro Gly		
[1018]	100	105	110
[1019]	Glu Leu Thr Phe Ala Ser Arg Gly Ile Asn Leu Asp Lys Gln Ala Gln		
[1020]	115	120	125
[1021]	Gln Tyr Phe Lys Leu Ala Glu Lys Asn Asp Gln Gly Tyr Tyr Val Ser		
[1022]	130	135	140
[1023]	Leu Gly Phe Glu Asn Pro Pro Asn Asp Asp Asp Ile Thr Ser Ser Pro		
[1024]	145	150	155
[1025]	Glu Ile Phe Asn Tyr Ile Leu Ala Ser Val Leu Ala Gln Val Trp Ile		
[1026]	165	170	175
[1027]	Leu Leu Ala Lys Ala Val Thr Ala Pro Asp Thr Ala Ala Glu Ala Glu		
[1028]	180	185	190
[1029]	Asn Arg Arg Trp Ile Lys Leu Met Gln Gln Arg Arg Val Asp Gly Glu		
[1030]	195	200	205
[1031]	Leu Arg Leu Ser Lys Gly Trp Leu Asp Leu Val Arg Asn Lys Ile Ala		
[1032]	210	215	220
[1033]	Ser Asp Ile Thr Ile Arg Arg Phe Met Val Ala Leu Val Leu Asp Ile		
[1034]	225	230	235
[1035]	Lys Arg Ser Pro Gly Thr Arg Pro Arg Ile Ala Glu Met Ile Cys Asp		
[1036]	245	250	255
[1037]	Ile Asp Asn Tyr Ile Val Glu Ala Gly Leu Ala Ser Phe Leu Leu Thr		
[1038]	260	265	270
[1039]	Ile Lys Phe Gly Ile Glu Thr Arg Tyr Pro Ala Leu Ala Leu His Glu		
[1040]	275	280	285
[1041]	Phe Ser Gly Glu Leu Ala Thr Ile Glu Gly Leu Met Lys Leu Tyr Gln		
[1042]	290	295	300
[1043]	Ser Met Gly Glu Met Ala Pro Tyr Met Val Ile Leu Glu Asn Ser Ile		
[1044]	305	310	315
[1045]	Gln Thr Arg Phe Ser Ala Gly Ser Tyr Pro Leu Leu Trp Ser Tyr Ala		
[1046]	325	330	335
[1047]	Met Gly Val Gly Val Glu Leu Glu Arg Ser Met Gly Gly Leu Asn Phe		
[1048]	340	345	350
[1049]	Thr Arg Ser Phe Phe Asp Pro Thr Tyr Phe Arg Leu Gly Gln Glu Met		

[1050]	355	360	365
[1051]	Val Arg Arg Ser Ser Gly Met Val Asn Ser Ser Phe Ala Arg Glu Leu		
[1052]	370	375	380
[1053]	Gly Leu Ser Asp His Glu Thr Gln Leu Val Ser Gln Ile Val Asn Ser		
[1054]	385	390	395
[1055]	Gly Gly Glu Ser Gly Ile Pro Lys Phe Asp Gly Phe Arg Ala Asn Pro		
[1056]	405	410	415
[1057]	Thr Thr Phe Leu Gly Thr Lys Asp Asn Ile Asn Asp Arg Gly Glu Asp		
[1058]	420	425	430
[1059]	Gln Ser Asn Ser Ile Ser Gly Leu Pro Gly Pro Leu Leu Pro Ser Arg		
[1060]	435	440	445
[1061]	Asp Leu Asn Leu Ser Gly Asp Ser Tyr Gly Ile Asn Ser Gly Val Lys		
[1062]	450	455	460
[1063]	Asn Val Ser Asp Lys Leu Asn Glu Gly Val Gly Pro Asp His Asp Val		
[1064]	465	470	475
[1065]	Ser Ser Ser Ala Met Glu Glu Leu Arg Arg Leu Val Glu Ser Thr Asn		
[1066]	485	490	495
[1067]	Arg Ile Asp Thr Lys Gln Pro Glu Ala Ser Gly Val Thr Asn His Tyr		
[1068]	500	505	510
[1069]	Asn Asp Thr Asp Leu Leu Lys		
[1070]	515		

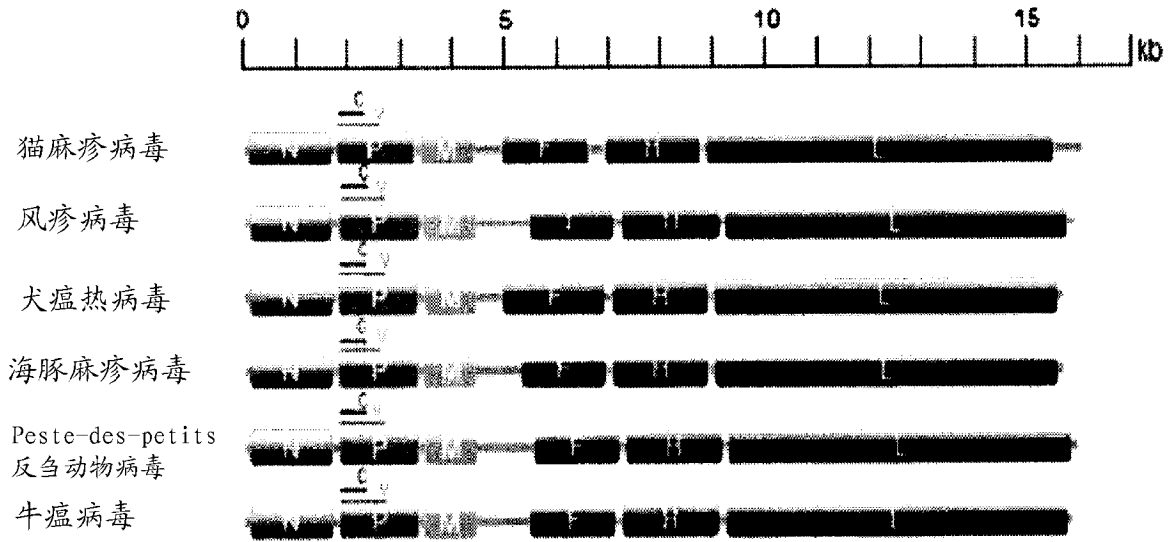


图 1

FmoPV 761U Cats/Hong Kong/2009 16050 bp

ACCAGACAAAGATGTTTGTGACCTATTCTAACGACAAGACTATTATTTAAATATTTAGGAA  
TAACGATTCCATTAGTGAGGTGAGGGGGAGGAATCAGGTATCCACAATGTCTAGTCTAT  
TGAGGTCACTTGCTGCATTTAAGAGACATAGGGAGCAACCAACAGCACCGTCAGGTTCCGG  
GTGGTGCAATTAAGGATTGAAAAATACAATTATTGTTCCAGTTCCAGGGGATACAGTAA  
TTACTACAAGGTCTAATTTGTTATTTAGATTAGTTTATATAATAGGCAATCCGGATACAC  
CTTTAAGCACCTCGACGGGAGCAATAATATCATTGTTGACCTTATTTGTGCAATCTCCAG  
GTCAATTAATCAAAGAATTGCTGATGACCCTGATGCAGTTTTTAAATGGTAGAGGTCA  
TTCTGAAGCTGGTAATCCTGGAGAATTAACTTTTGCATCTCGAGGGATTAATTTAGACA  
AGCAAGCTCAACAATACTTTAAATTTGGCTGAGAAAAATGATCAGGGGTATTATGTTAGCT  
TAGGATTTGAGAACCCACCAAAATGATGACGATATAACATCTAGTCCTGAGATATTTCAATT  
ATATCCTGGCATCTGTACTTGCACAAGTTTGATTCCTCTGGCAAAAAGCTGTGACTGCTC  
CAGATACGGCTGCTGAAGCCGAAAAATCGTAGATCGATTAATTAATGCAACAACGTAGGG  
TGGATGGTGAAC TGAGATTGAGCAAGGGATGGCTAGATTTGGTGAGAAAACAAGATTGCGT  
CAGATATTACAATAAGGCGATTCATGGTAGCATTAGTTCTTGACATCAAACGTTCTCCTG  
GGACAAGACCCAGGATAGCTGAAATGATTTGTGATATTGATAATTATATTGTAGAGGCAG  
GGCTTGCAAGTTCTTGTTAACTATTAATTTGGCATAGAGACACGTTATCCAGCACTGG  
CACTACATGAGTTTTCTGGAGA ACTAGCCACTATTGAGGGGCTTATGAAAATTGTACCAAT  
CTATGGGGGAAAATGGCACCATACATGGTAATTTCTGAAAATTC AATCCAAACCAGGTTTA  
GTGCAGGGTCTTATCCTCTGCTATGGAGTTATGCCATGGGTGTCGGGGTGGAGCTTGAAA  
GATCAATGGGTGGACTCAATTTCACTAGAAGCTTCTTTGACCCTACATATTT CAGACTTG  
GTCAAGAGATGGTGAGGAGATCTTCAGGGATGGTTAATAGTTCATTTGCGAGAGAACTTG  
GCCATCTGATCATGAAAACA AACTGGTCAGCCAAATTGTCAATTCGGGAGGTGAATCTG  
GGATACCTAAATTTGATGGATTCAGAGCAAATCCAACAAC TTTTCTAGGAACCAAAGATA  
ACATAAATGATAGAGGTGAAGATCAGTCAAATTCGATATCAGGGTTACCTGGTCCACTAT  
TACCCAGCCGTGACCTAAATCTTTCAGGTGATTCATATGGAATTAATAGTGGTGTGAAAA

图 2

ATGTCAGTGACAAACTGAATGAAGGAGTAGGTCCAGACCATGATGTGTCCAGTTCTGCCA  
TGGAAGAATTGAGAAGATTGGTTGAGTCCACCAACAGAATAGACACCAAACAGCCAGAAG  
CTTCAGGTGTCACCAACCATTATAATGATACTGACCTTCTAAAATAATATGAGCATACCC  
TAATTGCTTATTATGCAACTCAAATTAAGAAAACTTAGGACCTCAAGGTTCACAACTGT  
TGGCATATCACTAAAATACAGTCAGCTCTTACCCACCACATGTCTCTCACCAAATCCA  
GCAAGTCAAACATGGCCTCGAATCTTTACAAGAGATCAAAAACAACCCTCCGTCTTCCCA  
AGATGTCAATCTTGCCAGGGAGATTTACGAATCCATTAGACAAACAGGAACATCTTCAGT  
GCAAGGAGGAGCCATTGCGGGAGATAATATTACGTCAGGGGGTAACAATGACTCAATGTA  
TAGCCAAGGACCAAGTCCTCTATTTCAAGTGTTAACAAGAATATCGAAGGACCTACTGG  
ATTCGATCATTGAGGACTATGGGATCCAGAGGGTAACCTCTGCATGCTATTGAAAGCGA  
TGATGATGAAAACCATTATTCAGAGATTAATGGCCGGTCTTCCGCTATCGAAGGACTGGA  
TGAACAGGATAATGAGAACTCAATTATTAACAACCAGGAAATCAGTGTACTGAGGGAGT  
GTCTAAGACTGATTATCTCTTAGTTCCCAGGAAACTACACTATCTGTTGGGGGATCTGA  
TATACCTGGGGCAGGAATATCAACCTGTGCCTCTTTGGATATAACTGTAAATGAACTCGA  
AGATGCAACTGTAAGAAATAGCAACAATATGAAAGGGAAGTGGCCAATTCCTAAATTACT  
TGTTAAGCCGCCACCTAGGGTAAAAACAAGCGTTGATCACAGTAATCCATTAAGGGGC  
CACAGGAGGGAAATTAGCCTCACCTGGGATGGAGACTACATTATTCGAGAGGAGTGGTGC  
AACCCCATCTGTACACCCATATACTCAACCTGCAAGCGACTTCAATGTAGGTGCAAGCAA  
TGTCCATCAACCTGCCCTAAATGTGAATAATAATTGCAATGATGGTAGGGTAACAGCGCC  
TAACTCACATAAAGATATCGAGGGTGAGTCTGAAATATCTATTCAAGATATATATACTT  
GATTCTTGATTTAAGGATGATTACAGGAAATTATCAAACAAATTAGATATGGTATTAGA  
GATGAAACAAGACATTGACAATCTAAAAAGAATAGTGCTAAAGTGCAATTGGCTCTATC  
AACTATTGAGGGACATCTATCCAGTGTTATGATTGCCATCCCTGGTTCAGGTATTGATTC  
CACAGGGGATGAGGAAAAGGATCAGATAAATTCTGACTTAAAACCACTGCTAGGAAGGGA  
TCATTGTAGAGCATTTGAGAAGTTACCAATCCTCTAGATGAGTCTTCACTAGCCAATTC  
TCCAACAAAACATGTTGCCAAGGTAACAAAACAACTGCACTCTTCAGAAGATCAACAAGAA  
CGAAACATCTGCAATCAAATTTGTTCTAGTGACAGTCATGCAAGCACATCAACCATCAG  
ATCAATTATCAGGTATCTAATCTCGATCAGGATTTGAAAACAAAATTGCTCACAAATTCT

图 2-1

ATCCCAGATTAGAGGGGCAGACAATATTAGAGAATTCTATGAAAAGGTTATGATATTAAT  
AAAGAATAAGAATTAAATATTACAAATCTACATTCATTATAGGTTGTAATTGTCTTCAAT  
AAGATTTGGTCAGTTTCATATATATGGTTATTGATTTGTGATAATTATAAAAACTTAGG  
AGCTAAAGGTTACTCAGTCATATACAGCATGACTGAGATATTCAACCTTGATGAGAGCTC  
ATGGTCAGTCAAAGGGATACTAGATCCGTTAACACCTGATACCTATCCTGATGGTCGACT  
AGTGCCTAAAGTTCGAGTTATCGATCCGGTCTAGGAGATCGCAAGAGTGGGGGTATAT  
GTACCTACTTCTTCATGGTGTTCATAGAAGATAGTGAGACTATAATTAGCCCGAAAGGAAG  
AGCATTTGGTGCATTCCCATTAGGAGTGGGTCAATCAACTGAAAACCCGGAAGACTTGTT  
TAAGGAAATATTAECTCTCAACATCGTGACTCGTAGGACTGCTGGATTTAATGAGAAATT  
GGTTTATTATAATACCACACCTCTACATTTACTGACCCCTGGAAAAAAGTGTGGCATA  
TGGAGGCATTTTAAATGCTAATCAGGTCTGCAGTGATACAAGTTCATACCAATAGACAT  
TCCACAAAAATTTAGGCCAGTATATTTGACTGTTACAAAATTATCTGATGATGGCTATTA  
TCAGATCCCAAAGATGATTCAAGATTTCAAATCGTCAAATTCTGTTGCATTCAACATCCT  
TGTGCATCTGTCAATGGGCATAAATTTACTTGACCAATCCAAGGACCCTAGATTAAGAAA  
TGCTGCAGAACTGTGATCACATTTATGATTCATATTGGAACTTTAAACGGAAGAGTAA  
TAAGCTTACTCACCTGAATATTGCAAGAGGAAAATAATGAGGCTGGGTTAATATTCTC  
ATTAGGTGCAATTGGTGGCACAAGCTTGCATATTAGATGTACAGGTAAGATGAGCAAACG  
ACTACAGGCTTATTTAGGATTCAAAAGGACTTTATGTTACCCTTTGATGTATGTTAATGA  
AGGGCTGAACAAGACCCTGTGGAGAAGTGAATGCAGAATAGAGAAGGTTCAAGCAGTCTT  
ACAGCCATCAGTCCCGAATGAATTTAAGATATATGATGATGTTATTATTGATAATACCAA  
TGGTCTCTTCAAGATTAATAGACTATAACAATAATAACAGCTACTAAATAGTATTATG  
TATTTAAGTGTACACTGATAATTGCGAATAAAAATACACCAGATTAATAACAGTATAGAGT  
TAAGATCTAATTGATATGTGGGTTGGTACTCGATCATTIATTAGCTCTACTGATTATCTA  
TATCTTGAATCACCAAATGTAAGAGCATCAACAGGTAATAAGTTTTGGATTGCTAGATTG  
ACACTTAATTCTCAGAACTAGAATACCCAGATTGTCAAACCTATAACCTTGTTAGATTCA  
TTAAAGTTAGATTCTTGTAATGTTGATCAATTATCACTTGAGCAATTATAAAAACTAAG  
GACCTAATGTAATAGGAACCCAACTCCATCCAGTGAGCTCTAAATCGCCATGCTTGAAT  
ATTAATTTATCTAGGGCCTGTCTAACTCAGAACAAGATCACAACCTAGAGTCTAAAGGAG

图 2-2

TGGGTCAAGTCTGAACAATTATCAAGAGCCGAGATTCAAACTGATTCCCTCCTTAAACTC  
AGAACCCTAACAAATATATCATCCACTCAACATCATGAACAGAATTAAGGTTATGATAATT  
AGTTCTTTATTATTATCAGATATTACGATTGCACAAATAGGTTGGGATAATTTGACTTCG  
ATTGGAGTTATAAGTACTAAGCAATACGACTATAAAAATACTACTCTGAACACTGACCAG  
TTAATGGTTATAAAGATGGTTCCTAATATATCATCAATCATTAAATTGCACTAAACTCGAA  
TTAACAAAATATAGAGAGTTAGTCTCAGGGATCATTAGACCAATAAATGAGTCATTAGAA  
TTAATGAATTCATACATTAACATGAGAGCAGGTTCAAGAGAGATTTATAGGGGCTGTAATA  
GCTGGTGTAGCCTTAGGAGTGGCAACTGCAGCACAAATAACATCAGGGATTGCCCTACAT  
AATTCAATTATGAACAAAAACAAATACAAGAATTGAGGAAGGCTCTTAGTACTACCAAC  
AAAGCAATTGATGAAATAAGGATTGCAGGTGAAAGAACATTAATAGCAATTCAAGGTGTA  
CAGGATTATATTAATAATAATTATCCCTATGCAGGACAAACTCCAATGTGATATTTTA  
TCATCACAACCTTTCTGTTGCTTTACTCAGATATTATACAAATATACTAACAGTTTTTGGG  
CCAAGTATACGGGATCCTATTACTAGTACAATTTCAGTACAAGCACTCAGTCAAGCATTTC  
AATGGTAATCTTCAGGCATTGCTTGATGGACTGGGGTATACTGGGAGAGACTTACGTGAT  
CTTCTAGAGAGTAAATCTATCACTGGCCAGATAATTCATGCAGATATGACTGATTTGTTTC  
CTTGTTTTGAGAATAAATTATCCTTCCATAACTGAGATGCAGGGAGTAACAATATATGGG  
CTCAATTCAATTACATATCATATTGGGCCTGAAGAGTGGTATACCATTATGCCTGATTTT  
ATTGCTGTTCAGGGTTTTTTAATATCTAATTTTGATGAGAGAAAGTGTTTCAGTAACTAAA  
TCAAGTATATTGTGCCAACAAAATTCAATTTACCCAATGTCAACAGAGATGCAAAGATGT  
ATTAAGGGCGAGATAAGATTCTGTCCAAGATCCAAGGCAATTGGGACATTAGTTAATCGG  
TTTATATTGACCAAAGGTAATTTAATGGCTAATTGTTTAGGGATTATATGCAGATGTTAT  
ACTTCAGGACAAGTTATAACACAAGACCCAAGTAAATTGATTACGATAATATCGCAAGAG  
GAGTGCAAGGAAGTTGGTGTGATGGTATTCGTATTATGGTAGGACCTAGAAAATTACCA  
GATATTACCTTTAATGCTAGGTTGGAAATTGGTGTACCAATATCATTGAGCAAATTGGAT  
GTCGGGACTGATTTAGCGATTGCTTCAGCTAAACTTAATAATTCTAAGGCATTGTTAGAG  
CAATCAGATAAGATTTTAGATTCAATGTCTAAATTGGATTCTATGAATTCAAGAATAATA  
GGATTAATCTTAGCAATTATGATAATCTTTATAATCATTATTACTATTATCTGGATCATA  
TATAAAAAATGTAGGAATAAAGATAATAAATTCAGTACTTCAATTGAACCGCTCTACATA

图 2-3

CCCCCTTCTTATAACTCACCTCATAGTGTGGTTAAGTCTATTTGAGCACTGACCATATGA  
TCCACTGTAATAAGTCCAATGAAAGTATCAATTAATAATATTGGTAGTCAATGAGTATT  
GATTGTATAATATACTCCTTTAAACTAGATAGTGATAAAGGGTTATAGATGATTCAGTT  
ATTTTAATATAATCATATATTGATTTTATTATCTTACATGACTATTATGTAATTGAATTA  
TGTGTCATCAATTAATAGCTTAATAATATCGTTTAATGTACTTATATTGATGGATAGATG  
TGTTATATTGTAATCAAGGATTTAGTATTTAGAAAAGGAAAGAGTTTAATTTGTTGTAA  
TTAGTTATTGTGTATTCAATTAGAAAAAACTTAGGAATCCATGTTAATAAAAATTTATTA  
TCATGGAGTCCAACAATATTAAGTATTACAAAGATTCTAGCCGGTACTTTGGTAAAATAT  
TAGATGAACACAAAAACAATTAATAGTCAATTGTACAGTTTGAGTATCAAGGTAATTACCA  
TTATTGCTATTATTGTAAGCCTGATTGCAACAATAAACTATTATCAATGCCACTAGTG  
GGAGAACTACCCTAAATAGTAATACAGACATACTACTCAGCCAACGAGATGAGATTCATA  
ACATCCAAGAAATGATATTTGATCGTATTTATCCTTTGATAAATGCTATGAGTACAGAGC  
TAGGACTTCATATTCCTACCTTATTGGATGAACTTACTAAAGCGATTGACCAGAAAATTA  
AAATAATGCATCCTCCTGTGGACACTGTGACTTCTGACCTTAATTGGTGCATCAAACCCC  
CTAATGGAATTATCATAGACCCAAAAAGTTATTGTGAGAGTATGGAATTGTCTAAAACCTT  
ATGAACTGTTACTTGACCAGTTAGATGTCTCAAGAAAGAAATCACTTATTATAAATAGAA  
AGAATATCAACCAGTGCCAATTAGTTGATAATTCAAAGATCATTTTGGCTACTGTCAACA  
TACAATCTACACCGAGGTTTTTAAACTTTGGTCACACGGTCAGCAATCAACGTATAACAT  
TTGGTCAAGGAACATATAGTAGTACTTATGTTATAACTATCCAAGAAGATGGAGTAACTG  
ATGTTCAATATCGAGTGTTTGAGATCGGATATATTTCTGATCAGTTTGGTGTATTC CCT  
CCTTAATAGTATCGAGAGTGTGCCGATACGTATGCTATTAGGAATGGAATCCTGTACCT  
TGACAAGTGATAGACTAGGCGGGTATTTTTTATGTATGAATACTGACACGATCTATAT  
ATGATTATGTTAGCATAAGGGATTTGAAATCACTTTATATAACAATCCCTCATTATGGTA  
AAGTTAATTATACTTACTTTAATTTTGGTAAGATCAGGAGCCACATGAGATTGATAAAA  
TTTGGTTAACATCTGATAGAGGCCAAATTATCTCTGGTTATTTTGCAGCATTGTTACCA  
TTACAATTCGGAACTATAATAATTATCCCTACAAATGCTTAAATAACCCATGTTTTGACA  
ACTCTGAGAATTACTGTAGAGGATGGTATAAAAACATAACAGGAACTGATGATGTTCCGA  
TATTAGCATACTTATTGGTTGAAATGTATGATGAGGAGGGACCTTAATTACACTTGTGG

图 2-4

CAATACCACCTTACAATTATACAGCTCCATCTCATAATTCTCTTTACTATGATGACAAAA  
TTAATAAATTAATAATGACTACATCTCACATAGGTTATATTCAAATCAACGAGGTGCATG  
AGGTAATTGTTGGCGATAATTTGAAGGCTATCCTCTTAAACAGATTGTCTGATGAACATC  
CTAACCTGACTGCCTGTAGACTCAATCAGGGTATTAAGGAGCAATACAAGTCTGACGGAA  
CAATAATTTCAAATTCTGCACTTATTGATATACAAGAACGAATGTACATTACAGTTAAAG  
CTATTCCACCAGCAGGTAACTATAACTTTACAGTTGAGTTGCATTCTAGATCAAACACAT  
CCTATGTATCGTTACCAAAACAGTTAATGCTAAGTATGACAAATTACATCTTGAGTGCT  
TTAGCTGGGACAAATCCTGGTGGTGTGCTCTGATACCCAGTTTTTCATTAAGTTGGAATG  
AATCCCTTTCTGTTGATACTGCCATTTTCAATTTAATAAGCTGTAAATGAACACATCAAT  
CTATAGTTGATAGTTGTCAAACATTAGCTAATTTGGGTTTAAGAAATAGGAAAATGAAA  
TTACCAATATCTAATTAGATGTATGTTCAAGCTAAATTACAAAAACTTAGGAGTCAGAG  
ACTTCGTTGCAATGGAGCAGTCAGACTACCAAGATATTCTATACCCGGAAGTACATCTTA  
ACAGTCCTATAGTAATTTCCAAATTAGTAGGTATTTTAGAATACGCCCAAATTGCTCATA  
ATCAACAATTATCAGACCGTACAATTATCAAGAATATTCAATTTAGATTAAGGAACGGAT  
TTAATAGTTCAAGGGTACAGGTAATCAGCTATGGGTGAAATTATCAACAAAATTAGAA  
ATAAATATCCTAATTATTTACACATACCTTACCCTGAATGCAACCAAAAATTTTCGAA  
TAGTAGATCCAGAACTAACATCAAATTAGAATCTCTTCTAAACAAAGGTGACACACTGT  
ATCTCAAGATTCGATCAGATATCATAAAATGTTTTGATAGATTGAAAATGAAAATGAATA  
TAAAGAATGATCTTCTTAATGACAATAGTCAATTGATTCTAGATCTTCCTTAATTATCA  
AAGGATCTCAGTGGTTCTTCCCTTTTTTATTCTGGTTTTCTATCAAACTGAACTAGAA  
GCTGTATTCGCCAAAATCAAAGACTCGTGTTAGATCACAATATCGGCCTCACTTATCAG  
AGACTAAGAGAATTACATTGGTTGTTACATCTGATCTGATTACAATATTTGATCATATTA  
ATAAATGTATTTTTATCTGACTTTTGAGATGCTGTTAATGTATTGCGATGTGATAGAAG  
GTCGGTTAATGACTGAAACAGCTATGAGCTTGGACTGTCGGTTTACCAATCTATTGCCAA  
GAGTGCAATATATGTGGGATTTACTAGATGGAATGTTTGAAAGTTTAGGCAATCAATTA  
ATTCAGTTATTGCATTATTAGAGCCTCTTTCTTTGCTTATTTGCAATTGATAGATGCAG  
ATCCACAGATTCGGGGAACATTCTTGCATCACTGCTTTTCCGAGTTAGAAGAAATTATAT  
TTGACAAAACCCCTTTTGATCCTTTTGTGTATGAAAATTTAATTAATGGGCTTGATTACA

图 2-5

TTTATTTGACAGGTGATATTCATCTAACTGCAGAAGTTTTTCTTTTTTAGAAGTTTTG  
GTCATCCTTTTTTAGAGGCACAAAATGCTGCTAATAATGTAAGGAAGTATATGAATAAGC  
CTAAGGTAATATCATATCAGACTTTAATGCAAGGACATGCGATTTTTTGCGGTATTATAA  
TAAATGGATTTAGAGACCGCCACGGGGGAACATGGCCTCCTGTGGAGTTACCAAATCATG  
CATCTGCTGTAATTAGAAATGCCAGTTATCTGGAGAAGGGTTAACATCTGAACAATGTG  
CTCAACTGGAGATCCTTTTGTGGATTTAGATTTAAATGTTTTATGCCATTGAGTCTAG  
ATAGTGACCTTACAATGTACCTTAGAGACAAGGCGCTGTCACCTGTCAGAAATGAGTGGG  
ATTCAGTTTATGCTAAGGAGTATTTAAGGTATAATCCAGGATTACCCACAAGTTCCAGAA  
GATTGGTAAATGTATTCTTAGAAGATGATAAGTTTGACCCATATGAAATGATCATGTACG  
TGATAAATGGTGATTACTTAAGAGACAAAGAGTTAACCTTTCATACAGCCTTAAAGAGA  
AAGAAATTAAGAGGTAGGTCGATTGTTTGCTAAAATGACCTATAAGATGAGGGCTTGTC  
AAGTAATAGCTGAAAACCTGATTGCCAATGGAGTAGGGAAGTTTTTCAAAGATAATGGAA  
TGGCAAAGATGAACATAAATTAACTAAGACGTTACACAAATTAGCCATTCAGGTGTAC  
CTAAAGATAATTCTAACTTTATTTAGATGAATGTTGGGAGCAAGTAATTCGACAATGTT  
CAAGTAGTACACAGATAAGGGAACAGACTATGAATTCACAATCAAATAGGGAAATTGAAT  
CAAAGTCTTCTAGGGCAGTCTTAATAATAGAGATATCTTAAAGGGCAAGAGAGATTCGA  
ACAAACAAGTAAAGTATCCTTCAAACACCGAGTATTATGAGACTATCAGTAGTTTCATAA  
CTACTGACCTTAAAAAGTATTGTCTTAACTGGCGATATGAATCAAGTAGTATGTTTGACG  
AGAGACTTAATGAAATTTATGGACTGCCTGGATTTTTCCAGTGGCTTACAAGATTTTGG  
AGAAATCTGTTCTATACGTTAGTGATCCATCTAGTCCACCTGACTTTGATCAACATGTCCG  
ATATAGAATCAGTCCCAAATGACCATATCTTTATCAAGTACCCGATGGGTGGAATAGAGG  
GGTTCTGTCAAAAATTATGGACCATTAGTACAATCCGTTCCCTATATTTAGCAGCTTTTG  
ATACAGGGGTTAGAATCTCATCATTGGTTCAAGGCGATAACCAGGCAATTGCAGTAACCA  
AAAGAGTCCGTCATCTTGGAGTTACTCAAAGAAAAAGGAAGAATCAACTAAAATAACAA  
CACAATATTTTCTTAATTTAAGACAACGCTTACACGATATAGGTCATGAATTGAAAGCAA  
ATGAGACTATTATATCCTCTCATTCTTTGTTTACTCTAAAGGTATTTATTATGATGGAA  
TACTTCTCTCCAGGCACTTAAAAGTATTGCAAGATGTGTCTTTTGGTCTGAAACGATTG  
TTGATGAGACTAGGTCAGCTTGCAGTAATATATCTACGACACTCGCAAAGGCAATTGAAA

图 2-6

GGGGTTATGATAAATTTGTGGCGTACGCTATCAATATTTATAAAACAATACATCAGGTGT  
TGATTGCATTGTCCTTTACGATTAATCCTACTATGACACCAGACATTACAGAACCTTTCT  
ACAAGAGTTTATAGATCTACTTAAGAATCTAGTTCTGATTCTGCACCATTAGGGGGCATGA  
ACTATATGAACATGAGCAGGTTATTTGTTAGGAATATAGGAGATCCCATTACTGCTTCAT  
TTGCTGATATAAAGCGCATGATTGAATGTGGGTTGTTAGGATGTAGTATTCTGTCACAAA  
TAATGTACCAAAAATGTGGTTCCTCCAAATACTTAGACTGGGCTAGTGATCCTTATTCAA  
TAAACCTTCCTTATAGCCAAAGTATGACCAAGGTTTTAAAAAATGTAACGGCAAGATATG  
TACTTATGCATAGTCCCAACCCTATGCTCAAAGATTTGTTCCATGAAAAGTCTCAGGAAG  
AAGATGAAATCCTTGCTGAGTTTCTGTTAGACCGACACTTAATAATCCCTAGAGCAGCAC  
ACGAGATTTTATCAAATTCAGTAACAGGTGCTAGAGAATCTATAGCAGGTATGCTTGACA  
CTACTAAGGGTTTAATCCGTGCTAGTATGTCAAGAGGTGGGTTGACCTCATCCTTGTTT  
TAAAATTATCAACATATGATTACCAACAGTTTAGAACATGTCTTGAATGGCTTTATGCTC  
CTACTACGGGAATTGCTGTAAGCGTTGATTCTTGCTCTGTATTCTTAGCTAAGACCATCC  
GGAAGAGAATGTGGGTTACCTAACTAAAGGAAGGGAGATTTATGGGTTAGAAGTACCTG  
ACATTTTGAATGTATGCAAAACAATATTATTGTTGATCACGAAGATTGTTACTCATGTA  
TTCAAGGATCAAGATATTATACATGGTTTTTTGTACCTTCAAATTGTCAACTCGATCAAA  
TAAATAAGTCAACAAATTCTCTCCGAGTACCTTATGTTGGATCAACAAGTGAAGAAAGGA  
GTGATATGAAGTTGTCATATGTGAGGTCACCTAGTCGGCCACTTAAAGCAGCAGTTTCGAA  
TTGCAGCAGTATATACATGGGCTTATGGTGATGATAATTTGTCTTGGCATGAAGCTTGGT  
ATTTAGCAAGGACTAGAGCAAATATTACTTTTGACGAACTCAAATTAATAACACCTATAG  
CTACATCTACAAATTTAGCACATAGATTGAGAGATAGAAGCACTCAAGTTAAATATTAG  
GAACTTCTTTAGTAAGAGTGGCAGCTATACAACAATATCTAATGATAATATGTCGTTCA  
TTATTAATAACAAAAAAGTCGATACTAATTTTGTCTACCAGCAAGGAATGTTATTAGGTT  
TGAGTATATTAGAATATATATTAGATACTGTACAAGTACTGGACAGTCAAACACTGTAA  
TTCACTTACATGCAGATGTTAATTGTTGTATAGTACAGATGACTGATCAGCCTTATACAC  
CAAGCTTAACAAAAAAGCTACCTGATATTAGGCCCATTAATAATAAACTGATATATGATC  
CGGCTCCTATAATCGATACCGATGCAGCTAGGCTATATCCCAAAAATACCTGTACATT  
TAATAGATTTCCAAGTTGGTCAACTACTCAGCTTAACACAGTGTTGGCGAAAGTGGTGG

图 2-7

CGGTATCCATTGTAGAATTAATTACAAAAGCTAGTAAAGACCATCTCAATGAGATAATAG  
CAGTTGTTGGTGATGATGATATCAATAGCTTTATTACAGAATTTCTACTTGTGATCCAC  
GTCTGTTTACACTATATTTAGGCCAATACACATCATTACAATGGGCATATGAAGTCCATT  
ATCATAGACCAGTGGGTAATACCAGATGGCTGAAGTGTGCATAATTTGCTGTCAAGAG  
CTAGTAGAGGTATATTCAGCATATTGACCAATGCCTTTAGCCACCCCAGAGTCTACAAAA  
GATTCTGGGAGTGTGGTTTATTGGAGCCTATTTATGGGCCCTATATAGGAAGTCAAAATC  
TACATAATGCAATGATTGATTATATCTATAATGCATACATTACTTATTTGGATGCTTATT  
TATCTGATCAAGTAGATGATACTGATATTATAATATGTGAAACAGAGGAGACATGTTTGG  
CGAATCGAATTGACAATTATCAAAGCAGACACTTAGCTGTGCTTATAGATCTGTATTGTG  
ATTCCACTAGATGTCCCAATATAAAAGGGGCAGATACAATTAAGAACTCAATTCTTA  
GATCTTTCATTGATAATGAGAGGAGAACAAATCCACTCGGTTGACATGGAACCTTGACC  
CGTACTCGTGGATCATTTTAGCTGTTCTATTACGTATCTGAGGAGAGGTATTATTAAC  
AGATGAGGTTAAGATTTGATCCAAGTGTATCGTTGGAATCTAGGATGATTAAGCCTG  
ATGCGGTTTATCAAGCACCTAAAATCCGTCTTCATGGGCTCTTATAGATATCAACCCTG  
AAGTAAATGACCTTAATGTAATTTTGGAGAGCTGAATAGCAAATGGAAAGACATTCCTA  
TTGGACAGATTAGGATACAGAATTATGAAATACATGCATATAGGAGGATCGGAGTTAAT  
CAACTGCATGTTATAAAGCTCTAGAGCTATTGTCTGTTCTAAATCGGTTTATGTCTAATC  
CATCAGGTGCATTGTTTTAGGTGAAGGAGCAGGATCAATGCTGGTCACATACCGTGCTT  
TTGTCCCATTTAAGACAATTTATTATAATAGTGGTATTCAGTTCAAAATGTTTCAGGGCC  
AGAGAGAATTGAGTCTATATCCATCTGAAGTGGCACTAGTTGACAACAAAAATCGCTTGG  
CTAATGACCCCAATATCAAAGTCTTGTTCAATGGTAAACCAGAGTCTACGTGGGTTGGAA  
ACATCGACTGTTTTGCTTATATCTTAGCCACATTGAGACCTCAAGCTTGACATTGATAC  
ATAGTGATATTGAGTCCAGCTTAAGCAAGACGAAGAATAAAAATTCTTGAGGAGCTGTGCC  
ACATTCTGTCAATGGCACTCATTTTGGGGAAAATCGGATCTTTATTAGTTGTCAAGTTAT  
TACCAAGGGTCGGTGACTATACGTATTCATTTGTCAGGTATGCATCGGAATTCTATCAAC  
AAAGCCTCCTTGTTTTACCTAGGTTTAGTAACATGTCATCATCTGAGGTTTACTATATAG  
GGATTCACCTCAATACAAATCGATTGATTGATCCTGATAGAATAGTACAATACATAGTTA  
GAAATTTACAACCAACTCCAGTTACATTTTTGTCCTATATTTTTGAAACTAAGTATAGAA

图 2-8

ATAATATGGTTACAAAATTATGGACTGTGCTTGTGTCAGACGGACACAAAAGTGATTACCTGT  
CATCAATTACAAAAATAGAGAACGTTCTTCTGTCATGTGGGTAGAAATTGAATGGACCTA  
AGATTATACAGCAATTATCAGGACATGACTATGCTAATGGGGAGACTAGTCTAGAATCAA  
GTATAATGATATTAGTTAGAGAATATCTTAATGCAACTATACAAGGCCGGGAAACATTAG  
GCTTGTTTTACCTTACCCAGTCTTACATGAGAGTCAGTTAAGAGAAATTAATAAGTGTA  
TTGCATTGAAATATGTTGTATATCTACTCTTTTATTCAAGCTCTACATTATCTAGTAAAC  
AAATAATGAGTAATCTTAGAAAAGGGAATATTGATGTATGATTTGAGAGATGAATTTTTCA  
TATCAAGATTGTCAGCAAATTACAAGAAAAGGTGATGTCACAAGAAGTCAAAAACCTACCT  
GGATCTTTAATCTTGATACTCCGACACGAAAAGCATTATATAAGTTAGTAGGTTATTCAT  
TAATAATTAATCATGTATGATGATAGAGTATGATTATCCATCTTTAAAAGAGTAAGATAA  
TATCAGATGTATGATAACCAATTAAGTATTACTTTTGAATTGAAAGGTTGCTCAATTACA  
CGCTTTTTTAGTAATCGGGTTTTTATTCCAATTAGGGCAATTAGAAAAACTTCAACGGT  
TAGTCGAGCCCGAATTCATCCATATAAGTTATATTTATAATCTTGGATAAGACTTTTGT  
TTAGAATTATAACAGTAATACTAATTTATGAATGGAAGACAATTGATATCTAGTGTGAAT  
TTTATGTTTATGTGTCTTAAACCTTATACTCACTATAAATTGTTCTTTATTTGAGAATTTA  
ATTATAGGTGTTTATGTGTTATGTGATGGGAACCATCAGTGCTGACATTATTAATAACCA  
TAGGTATTGTATGGGATAGTGTATTACTACCAATGTACAATCTCATATGTCGGACCC  
CTCAACCTCCTCCTTATAGTTGAGTTTTCTGGAAAAACACAAAAGATGATCTTGAGTAAT  
TGTACGGACCTATAGCTTCTTTGTCTGGT

图 2-9

FmoPV 776U Cats/Hong Kong/2009 16050 bp

ACCAGACAAAGATGTCTGTGACCTATTCTAACGACAAGATTACTAAATATTTAGGAA  
TAACGATTCCATTAGTGAGGTGAGGAGGAGGAATCAGGTATTCCACAATGTCTAGTCTAT  
TGAGGTCACCTTGCTGCATTTAAGAGACATAGGGAGCAACCAACAGCACCGTCAGGTTTCAG  
GTGGTACAATTAAGGATTGAAAAATACAATTATTGTTCCGGTTCAGGGGATACAGTAA  
TTACTACAAGGTCTAATTTGTTATTTAGATTAGTTTATATAATAGGCAATCCGGATACAC  
CTTTAAGCACCTCGACGGGAGCAATAATATCATTGTTGACCCTATTTGTGCAATCTCCAG  
GTCAATTAATTCAAAGAATTGCTGATGACCCTGATGCAGTTTTTAAATTGGTAGAGGTCA  
TTCTGAAGCTGGTAATCCTGGAGAATTAACTTTTGCATCTCGAGGGATTAATTTAGACA  
AGCAAGCTCAACAATACTTTAAATTGGCTGAGAAAAATGATCAGGGGTATTATGTTAGCT  
TAGGATTTGAGAACCCTCCAAATGATGACGATATAACATCTAGTCCTGAGATATTCAATT  
ATATCCTGGCATCTGTACTTGCACAAGTTTGGATTCTTCTGGCAAAAAGCTGTGACTGCTC  
CAGATACGGCTGCTGAAGCCGAAAAATCGTAGATGGATTAATTAATGCAACAACGTAGGG  
TGGATGGTGAAGTACTGAGATTGAGCAAAGGATGGCTAGATTTAGTGAGAAACAAGATTGCGT  
CAGATATTACAATAAGGCGATTTCATGGTAGCATTAGTTCTTGACATCAAACGTTCTCCTG  
GGACAAGACCCAGGATAGCTGAAATGATTTGTGATATTGATAATTATATTGTAGAAGCAG  
GGCTTGCAAGTTTCTTATTAACCATTAAATTTGGCATAGAAACACGTTATCCAGCACTGG  
CACTACATGAGTTTTCTGGAGAACTAGCCACTATTGAGGGGCTTATGAAATTGTACCAAT  
CTATGGGGGAAATGGCACCATAACATGGTAATTCTGGAAAACCTCAATCCAAACCAGGTTTA  
GTGCAGGGTCTTATCCTCTGCTATGGAGTTATGCAATGGGTGTCCGGGTGGAGCTTGAAA  
GATCAATGGGTGGACTCAATTTCACTAGAAGCTTCTTTGACCCGACATATTTAGACTTG  
GTCAAGAGATGGTGAGGAGATCTTCAGGGATGGTTAATAGTTCAATTTGCGAGAGAAGTTG  
GCCTATCTGAGCATGAAACACAACCTGGTCAGCCAGATTGTCAATTCGGGAGGTGAATCCG  
GGATACCTAAATTTGATGGATTCAGAGCAAATCCAACAACCTTTCTAGGAACCAAGGATA  
ACATAGATGATAGAGGTGAAGATCAGTCAAATTCGATATCAGGGTTACCTGGTCCACTAT  
TACCCAGCCGTGACCTAGATCTTCCGGTGATTCATATGGAATTAATAGTGGTGTGAAAA  
ATGTCAGTGACAACTGAATGAAGGAGTAGGTCCAGACCATGATGTGTCCAGTTCTGCCA

图 3

TGGAAGAATTGAGAAGATTGGTTGAGTCTACCAACAGAATTGACACCAAACAGCCGGAAG  
CTTCAGGTGTCACCAACCATTATAATGATACTGACCTTCTAAAATAATATGAGCATACCC  
TAATTGATTATGATACAACCTCAAATTAAGAAAACTTAGGACCTCAAGGTCACAACGT  
TGGCATATCACAAAACACAGTCAGCTCTTCACCCACCCCATGTCCTCTCACAAAATCCA  
ACAAGTCAAACATGGCCTCGAATCTTTACAAGAGATCAAAGCAACCCTCCGCCTTCCCA  
AGATGTCAATCTTGCCAGGGAGATTTACGAATCCATTAGACAAACAGGAACATCTTCAGT  
GCAAGGAGGAGCCATTGCGGGAAATAATATTACGTCAGGGGGTAACAATGACTCAATGTA  
TAGCCAAGGACCAAGTCCTCCTATTTCAAGTATTAACAAGAATATCGAAGGACCTACTGG  
ATTCGATCATT CAGGACTATGGGATCCAGAGGGTAACCTCTGCATGCTATTCGAAAGCGA  
TGATGATGAAAACCATTATTCAGAGATTAATGGCCGGTCTTCCACTATCGAAGGACTGGA  
TGAACAGGATAATGAGAACTCAATTATTAACAACCAGGAAATCAGTGTACTGAGGGAGT  
GTCTAAGACTGATT CATCTCCTAGTTCCCAGGAACTACACTATCTGTTGGGGGATCTGA  
TATACCTGGGACAGGAATATCAACCTGTGCCTCTTTGGATATAACTGTAAATGAACTCGA  
AGATGCAACTGTAAGAAATAGCAACAATATGAAAGGGAACTGGCCAATTCCTAAATTACT  
AGTTAAGCCGCCACCTAGGGTAAAATCAAGTGTTGATCACAGTAATCCATTAAGGGGC  
CACAGAAGGGAAATTAGCCTCACCTGGGATGGAGACTACATTATTCGAGAAGAGTGGTGC  
AACCCCATCTGTACACCCATATACTCAACCTGCAAGCGACTTCAATGTAGGTGCAAGCAG  
TGTCCATCAACCTGCCCTAAATGTGAATAATAATTGCAATGACGGTAGGGTAACAGCGCC  
TAACTCACATAAAGATATCGAGGGTAAGTCTGAAATATCTATTCAAGATATATAACTT  
GATTCITGGATTTAAGGATGATTACAGGAAATTATCAAACAAATTAGATATGGTATTAGA  
GATGAAACAAGACATTGACAATCTTAAAAAGAATAGTGCTAAAGTGCAATTAGCTCTATC  
AACTATTGAGGGACATCTATCCAGTGTTATGATTGCTATCCCTGGTTCAGGTATTGATTC  
CACAGGGGATGAGGAAAAGGACCAGATAAATTCTGACTTAAAACCACTGCTAGGAAGGGA  
TCATTGTAGAGCATTTTCGAGAAGTTACCAATCCTCTAGATGAGTCTTCACTAGCCAATTC  
TCCAACAAAACATGTTGCCAAGGTAAACAAGA ACTGCACTCTTCAGAAGATCAACAAGAA  
CGAAACATCTGCAATCAAATTTGTTCCCTAGTGACAGTCATGCAAGCACATCAACCATCAG  
GTCAATTATCAGGT CATCTAATCTCGATCAGGATTTGAAAACAAAATTGCTCACAATTTT  
ATCCCAGATAAGAGGTGTAGACAATATTAGAGAATTCTATGAAAAGGTTATGATATTAAT

图 3-1

AAAGAATAAGAATTAATATTACAAATCTACATGCATTATAGGTTGTAATTGTCTTCAAT  
AAGATTTGGTCAGTTTCATATATATGGTTATTGATTTGTGATAATTATAAAAACTTAGG  
AGCTAAAGATTACTCAGTCATATACAGCATGACTGAGATATTCAACCTTGATGAGAGCTC  
ATGGTCAGTCAAAGGGACACTAGATCCGCTAACACCTGATACCTATCCTGATGGTCGACT  
AGTGCCTAAAGTTCGAGTTATCGATCCGGTCTAGGAGATCGCAAGAGTGGGGGGTATAT  
GTATCTACTTCTTCATGGTGTATAGAAGATAGTGAGACTATAATTAGTCCGAAAGGAAG  
AGCATTTGGTGCATTCCCATTAGGAGTGGGTCAATCAACTGAAAACCCGGAAGACTTGTT  
TAAGGAAATATTAACCTCAACATCGTGACTCGTAGGACTGCTGGATTTAATGAGAAATT  
GGTTTATTATAATACCACACCTCTACATTTACTGACCCCTGGAAGAAAGTGTGGCATA  
TGGAGGCATTTTTAATGCTAATCAGGTCTGCAGTGATACAAGTTCCATACCAATAGACAT  
TCCACAAAAATTTAGGCCAGTATATTTGACTGTTACAAAAATTATCTGATGATGGCTATTA  
TCAGATCCCAAAGATGATTCAAGATTTCAAATCGTCAAATTCTGTTGCATTTAACATCCT  
TGTGCATCTGTCAATGGGCACAAATTTACTTGACCAATCCAAGGACCCTAGATTAAGAAG  
TGCTGCAGAACTGTGATCACATTTATGATTCATATTGGAACTTTAAACGGAAGAGTAA  
TAAGTCTTACTCACCTGAATATTGCAAGAGGAAAATAATGAGGCTTGGTTAATATTCTC  
ATTAGGTGCAATTGGTGGCACAAGCTTGCATATTAGATGTACAGGTAAGATGAGCAAACG  
ACTACAGGCTTATTTGGGATTCAAAAGGACTTTATGTTACCCTTTGATGTATGTTAATGA  
AGGGCTGAACAAGACCCTGTGGAGAAATGAATGCAGAATAGAGAAGGTTCAAGCAGTCCCT  
ACAGCCATCAGTCCCGAATGAGTTAAGATATATGATGATGTTATTATTGATAATACCAA  
TGGTCTCTCAAGATTAATAGACTATAACAATAATAAACCGCCACCAAATGGTACCATG  
TATTCAAGTGTACACTGACAATTGCGAATAAAAATATACCAGATTAACAACAGTATAGAGT  
TAAGATCTAATTGATATGTGGGTTGGTACTCGATCATTATTAGCTCTACTGATTATCTA  
TATCCTAAATCACCAAATATAAGAGCATCAACAGGTAATAAGTTTGGGATTGCTAGATTA  
ATACTTAATTCTCAGAACTAGAATACACAGATTGTCAAACCTATAATCTTGTTAGATTCA  
TTAAAGTTAGATTCTTGTAATGTTGATCAATTATCACTCGAGCAATTATAAAAACTAAG  
GACCTAATGTAATAGGAGCCCAAATCCATCCAGTGAGCTTTAAATCGCCATGCTTAAAC  
ATTAATTTGTCCAGGGCCTATCTAACTCAGAACAAGATCACAACCTAGAGTCTGAAGGAG  
TGGGTTAAGTCTGAATAATTATTAAGAGTTGAGATTTAAAACCTGATTCCTTCTTAAATTT

图 3-2

AGAATTTTAATAATATATCATCCATTCAATATCATGAACAGGATTAAGGTTATAATAATT  
AGTTCCTTATTACTATCAGATATTACGATTGCACAAATAGGTTGGGATAATTTGACTTCG  
ATTGGAGTTATAAGTACTAAGCAATACGACTATAAAATAACTACTCTGAACACTGACCAG  
TTAATGGTTATAAAGATGGTTCCTAATATATCATCAATCATTAAATTGCACTAAACTCGAA  
TTAACAAAATACAGAGAGTTAGTCTCAGGGATCATTAGACCAATAAATGAGTCATTAGAA  
TTAATGAATTCATACATTAACATGAGAGCAGGTTGAGAGATTATAGGGGCTGTAATA  
GCTGGTGTAGCCTTAGGAGTGGCAACTGCAGCACAAATAACATCAGGGATTGCCCTACAT  
AATTCAATTATGAACAAAAACAGATACAAGAATTGAGGAAGGCTCTTAGTACTACTAAC  
AAAGCAATTGATGAAATAAGGATTGCAGGTGAAAGAACATTAATAGCAATTCAAGGTGTA  
CAGGATTATATTAATAATATAATTATCCCTATGCAGGACAAACTCCAATGTGATATTTTA  
TCATCACAACCTTTCTGTTGCTTTACTCAGATATTATACAAATATATTAACAGTTTTTGGG  
CCAAGTATACGGGATCCTATTACTAGTACAGTTTCAGTACAGGCACTCAGTCAAGCATT  
AATGGTAATCTTCAGGCATTGCTTGATGGATTGGGATATACTGGGAAAGACTTACGTGAT  
CTTCTAGAGAGTAAATCTATCACTGGCCAGATAATTCATGCAGATATGACTGATTTGTT  
CTTGTTCTGAGAATAAATTATCCTTCTATAACTGAGATGCAGGGAGTAACAATATATGGG  
CTCAATTCAATTACATATCATATTGGGCCTGAAGAGTGGTATACCATTATGCCTGATTTT  
ATTGCTGTTCAAGGTTTTTTAATATCTAATTTTGATGAGAGAAAGTGTTCAATAACTAAA  
TCAAGTATATTGTGCCAACAAAATTCAATTTACCCAATGTCAACAGAGATGCAAAGATGT  
ATTAAGGGCGAAATAAGATTCTGTCCAAGATCCAAGGCAATTGGGACATTAGTCAATCGG  
TTTATATTGACCAAAGGTAATTTGATGGCTAATTTGTTTAGGGATTATATGCAGATGTTAT  
ACTTCAGGCCAAGTTATAACACAAGACCCTAGTAAATTGATCACGATAATATCGCAAGAG  
GAGTGCAAGGAAGTTGGTGTGATGGTATCCGTATTATGGTAGGACCTAGAAAATTACCA  
GATATTACCTTTAACGCTAGGTTGGAAATTGGTGTACCGATATCATTAAAGCAAATTAGAT  
GTCGGGACTGATTTAGCGATTGCTTCAGCTAACTTAATAATTCTAAGGCATTGTTAGAG  
CAATCAGATAAGATTTTGGATTCAATGTCTAAATTGGATTCTATGAACTCAAGAATAATA  
GGGTTAATCTTAGCAATTATGATAATCTTTATAATCATTATTACTATTATCTGGATCATG  
TATAAGAAATGTAAGAATAAAGATAATAAATTCAGTACTTCAATTGAACCGCTCTACATA  
CCCCCTTCTATAACTCACCTCATAGTGTGGTTAAATCTATTTGAGTACTGACTATATGA

图 3-3

TCCACTGTAATAAGTCCAATGAAAGTATCAATTAATAATATTGGTAGTGCAATAAGTATT  
GATTGTATAATATACTCCTTTAAACTAGATAGTGATAAAGGGTTATAGATGATTCAGTC  
ACTTTAATATAATCATATATTGGTTTTATTATCTTGCATAACTATTATGTAATTGAATTA  
TGTATCATCAATTAATAGCTTAATAATATGTTTTAATACTTATATTGATAGATAAATG  
TGTTATATTGTAATCAAGGAGTTGGTATTTAGAAGAGGAAAGAGTTAAATTTGTTGTTAA  
TTAGTTATTGTGTATTCAATTAGAAAAAACTTAGGAATCCATGTTAATAGAAAATTTATTA  
TCATGGAGTCCAACAATATTAAGTACTACAAAGATTCTAGCCGGTACTTTGGTAAAATAT  
TAGATGAACACAAAAACAATTAATAGTCAATTATACAGTTTGAGTATCAAGGTAATTACCA  
TTATTGCTATTATTGTAAGCCTGATTGCAACAATAAACTATTATCAATGCCACTAGTG  
GGAGAACTACCCTAAATAGTAATACAGACATACTACTCAGCCAACGAGATGAGATTCATA  
ACATCCAAGAAATGATATTTGATCGTATTTATCCTTTGATAAATGCTATGAGTACAGAGC  
TAGGACTTCATATTCCTACCTTATTGGATGAACTTACTAAAGCGATTGACCAGAAAATTA  
AAATAATGCATCCTCCTGTGGACACTGTGACTTCTGACCTTAATTGGTGCATCAAACCCC  
CTAATGGAATTATCATAGACCCAAAAAGTTATTGTGAGAGTATGGAATTGTCTAAAACCT  
ATGAATTGTTACTTGACCAGTTAGATGTCTCAAGAAAGAAATCACTTATTATAAATAGAA  
AGAATATTAACCAATGCCAATTAGTTGATAATTCAAAGATCATTTTTGCCACTGTCAACA  
TACAATCTACACCGAGGTTTTTAAACTTTGGTCACACGGTCAGCAATCAACGTATAACAT  
TTGGTCAAGGAACATATAGTAGTACTTATGTTATAACTATCCAAGAAGATGGAGTAACTG  
ATGTTCAATATCGAGTGTTTGAGATCGGATATATTTGTGATCAGTTTGGTGTATTCCCCT  
CCTTAATAGTATCGAGAGTGTTGCCGATACGCATGCTATTAGAAATGGAATCCTGTACCT  
TGACAAGTGATAGACTAGGCGGGTATTTTTTATGTATGAATACACTGACACGATCTATAT  
ACGATTATGTTAGCATAAGGGATTTGAAATCACTTTATATAACAATCCCTCATTATGGTA  
AAGTTAATTACTTACTTTAATTTGGTAAGATCAGGAGCCCACATGAGATTGATAAAA  
TTTGGTTAACATCTGATAGAGGCCAAATTATCTCTGGTTATTTTGCAGCATTGTGTTACCA  
TTACAATTCGGAACTATAATAATTATCCCTACAAATGCTTAAATAACCCATGTTTTGACA  
ACTCTGAGAATTACTGTAGAGGATGGTATAAAAACATAACAGGAACTGATGATGTTCCGA  
TATTAGCATACTTATTGGTTGAAATGTATGATGAAGAGGGACCTTTAATTACACTTGTGG  
CAATACCACCTTACAATTATACAGCTCCATCTCATAATTCTCTTACTATGATGACAAAG

图 3-4

TTAATAAATTAATAATGACTACATCTCACATAGGTTATATTCAAATCAATGAGGTGCATG  
AGGTAATTGTTGGCGATAATTTGAAGGCTATCCTCTTAAACAGATTATCTGATGAACATC  
CTAACCTGACTGCCTGTAGACTCAATCAGGGTATTAAGGAGCAATACAAGTCTGACGGAA  
CAATAATTTCAAATTCTGTACTTATTGATATACAAGAACGAATGTACATTACAGTTAAAG  
CTATTCCACCAGCAGGTAACATAACTTTACAGTTGAGTTGCATTCTAGATCAAACACAT  
CTTATGTATCGTTGCCAAGACAGTTTAATGCTAAGTATGACAAATTACATCTTGAGTGCT  
TTAGCTGGGACAAATCCTGGTGGTGTGCTCTGATACCTCAGTTTTCATTAAGTTGGAATG  
AATCCCTTTCTGTTGATACTGCCATTTTCAATTTAATAAGCTGTCAATGAACACATCAAT  
CTATAGTTGATAGTTGTCAAAACATTAGCCAATTTGGGTTAAAGAAATAGGAAAATGAAA  
TTATCAATATCTAATTAGATGTATGTTCAAGCTAAATTACAAAAACTTAGGAGTCAGAG  
ATTTTCGTTGCAATGGAGCAGTCAGACTACCAAGATATTCTATACCCGGAAGTACATCTTA  
ACAGTCCTATAGTAATTTCCAAATTAGTAGGTATTTTAGAATATGCCCAAATTGGTCATA  
ATCAACAATTATCAGACCGTACAATTATCAAGAATATTCAATTTAGATTAAGGAACGGAT  
TTAATAGTTCAAGGGTACAGGTACTATCAACTATGGGTGAAATTATCAACAAAATTAGAA  
ATAAATATCCTAATTATTTACACATACCTTACCCTGAATGCAACCAAAAACTATTTGAA  
TAGTAGATCCAGAACTAACATCAAAATTAGAATCTCTTCTAAACAAAGGTGACACACTGT  
ATCTCAAGATTCGATCAGATATCATAAAGTGTGTTTGGATAGATTGAAAATGAAAATGAACA  
TAAAGAATGATCTTCTCAATGACAATAGTCAATTGATTCTAGATCTTCCTTTAATTATCA  
AAGGATCTCAGTGGTTCTTCCCTTTTTTATTTTGGTTTTCTATCAAACTGAACTAGAA  
GCTGTATTCGCCAAAATCAAAAGACTCGTGTTAGATCACAAATATCGGCCTCACTTATCAG  
AGACTAAGAGAATTACATTGGTTGTTACATCTGATCTGATTACAATATTTGATCATATTA  
ATAAATGTATATTTTATTTGACTTTTGAGATGCTGTTAATGTATTGCGATGTGATAGAAG  
GTCGGTTAATGACTGAAACAGCTATGAGCTTGGACTGTCGGTTTACCAATCTATTGCCAA  
GAGTGCAATATATGTGGGATTTACTAGATGGAATGTTTGAAAGTTTAGGCAATCAATTAT  
ATTCAGTTATTGCATTATTAGAGCCTCTTCTCTTCTTATTGCAATTGATAGATGCAG  
ATCCACAGATTCGGGGAACATTCCCTGCATCACTGCTTTTCCGAGTTAGAAGAAATTATAT  
TTGACAAAACCCCTTTTGATCCTTTCGTATATGAAAATTTAATTAATGGACTTGATTACA  
TTTATTTGACAGATGATATTCATCTAACTGCAGAAGTTTTTCTTTTTTTAGAAAGTTTTG

图 3-5

GTCATCCTTTTTAGAAAGCACAAAATGCTGCCAATAATGTAAGGAAGTATATGAATAAAC  
CTAAGGTAATCTCATATCAGACTTTAATGCAAGGACATGCGATTTTTTTCGGTATTATAA  
TAAATGGATTTAGAGATCGCCACGGGGGAACATGGCCTCCTGTAGAGTTACCAAATCATG  
CATCTGCTGTAATTAGAAATGCCAGTTATCTGGAGAAGGGTTAACATCTGAACAATGTG  
CTCAACACTGGAGATCCTTCTGTGGATTTAGATTTAAATGTTTTATGCCATTGAGTCTAG  
ACAGTGACCTTACAATGTACCTTAGAGACAAGGCGTTATCACCTGTCAGAAATGAGTGGG  
ATTCAGTTTATGCTAAGGAGTATTTAAGATATAATCCAGGATTACCCACAAGTCCAGAA  
GATTGGTAAATGTATTCTTAGAAGATGATAAGTTTGATCCATATGAAATGATCATGTACG  
TGATAAATGGTGATTACTTAAGAGACAAAGAGTTAACCTTTCATACAGCCTTAAAGAGA  
AAGAAATTAAGAGGTTAGGTCGATTGTTTCGCTAAAATGACCTATAAAATGAGGGCTTGTG  
AAGTAATAGCTGAAAACCTGATTGCCAATGGAGTAGGGAAGTTTTTCAAAGATAATGGAA  
TGGCAAAGATGAACATAAATTAATAAAACGTTACACAAATTAGCCATTTTCAGGTGTAC  
CTAAAGATAATTCTCAACTTTATTTAGATGAATGTTGGGAGCAAGTAATTCGACAATGTT  
CAAGTAGTACACAGATAAGGGAACAGGCTATGAATTCACAATCAAATAGGGAAATTGAAT  
CAAAGTCTTCTAGGGCACGTCTTAATAATAGAGATATCTTAAAGGGCAAGAGAGATTTCGA  
ACAAACAAATAAAGTATCCTTCAAACACCGAGTATTATGAGACTATCAGTAGTTTCATAA  
CTACTGACCTTAAAAAGTATTGTCTTAAGTGGCGATATGAATCAAGTAGTGTATTTGCAG  
AGAGACTTAATGAGATTTATGGACTGCCTGGATTTTTCCAGTGGCTTCACAAGATTTTGG  
AGAAATCTGTTCTATACGTTAGTGATCCATATAGTCCACCTGACTTTGATCAACATATCG  
ATATAGAATCAGTCCCAAACGACCATATCTTTATCAAGTACCCGATGGGTGGAATAGAGG  
GGTCTGTCAAAAATTATGGACCATTAGTACAATTCCGTTCCCTATATTTAGCAGCTTTTG  
ATACAGGGGTTAGAATCTCATCATTAGTTCAAGGCGATAACCAGGCAATTGCAGTGACCA  
AAAGAGTTCGTCATCTTGGAGTTATTCAAAGAAAAAGGAAGAATCAACTAAAATAACAA  
CACAGTATTTCTTAATTTAAGACAACGCTTACACGACATAGGTCATGAATTGAAAGCAA  
ATGAGACTATTATATCCTCTCATTCTTTGTTTACTCTAAAGGTATTTATTATGATGGAA  
TACTTCTCTCCCAGGCACTTAAAAGTATTGCAAGATGTGTCTTCTGGTCTGAAACGATTG  
TTGATGAGACTAGGTCAGCTTGCAGTAACATATCTACGACACTCGCAAAGGCAATTGAAA  
GGGGTTATGATAAATTTGTGGCGTACGCTATCAATATTTATAAAACAATACATCAGGTGT

图 3-6

TGATTGCATTGTCCTTTACGATTAATCCTACTATGACACCAGACATCACAGAACCTTTCT  
ACAAGAGTTTAGATCTACTTAAGAATCTAGTCCTGATTCCTGCACCATTAGGGGGCATGA  
ACTATATGAACATGAGCAGGTTATTTGTTAGGAATATAGGAGATCCCATTACTGCTTCAT  
TTGCTGATATAAAGCGCATGATTGAATGTGGGTTGTTAGGATGTAGTATTCTGTCACAAA  
TAATGTACCAAAAATGTGGTTCCTCTAAATACTTAGACTGGGCTAGTGATCCTTATTCAA  
TAAACCTTCCTTATAGCCAAAGTATGACCAAGGTTTTAAAAATGTAACGGCAAGATATG  
TACTTATGCATAGTCCCAACCCTATGCTCAAAGATTTGTTCCATGAAAAGTCTCAGGAAG  
AAGATGAAATCCTTGCTGAGTTTCTGTTAGACCGACACTTAATAATCCCTAGAGCAGCAC  
ACGAAATTTTATCAAATTCAGTAACAGGTGCTAGAGAATCTATAGCAGGTATGCTTGACA  
CTACTAAGGGTTTAATCCGTGCTAGTATGTCAAGAGGTGGGTTGACCTCATCACTTGTTT  
TAAAATTATCAACATATGATTACCAACAGTTTAGAACATGTCTTGAATGGCTTTATGCTC  
CTACTACGGGAATTGCTGTAAGCGTTGATTCTTGCTCTGTATTCTTAGCTAAGACCATCC  
GGAAGAGAATGTGGGTTACCTAACTAAAGGAAGGGAGATTTATGGGTTAGAAGTACCTG  
ACATTTTGAATGTATGCAAACAATATTATTGTTGATCACGAAGATTGTTACTCATGTA  
TTCAAGGATCAAGATATTATACATGGTTTTTTGTACCTTCAAATTGTCAACTCGATCAAA  
TAAATAAGTCAACAAATTCTCTCCGAGTACCTTATGTTGGATCAACAACCTGAAGAAAGGA  
GTGATATGAAGTTGTCATATGTAAGGTCACCTAGTCGGCCACTTAAAGCAGCAGTTAGGA  
TTGCAGCAGTATATACATGGGCTTATGGTGATGATAATTTGTCTTGGCATGAAGCTTGGT  
ATTTAGCAAGGACTAGAGCAAATATTACTTTTGACGAACTCAAATTAATAACACCTATAG  
CTACATCTACAACTTAGCACATAGATTGAGGGATAGAAGCACTCAAGTTAAATATTAG  
GAACTTCTTTAGTAAGAGTGGCACGCTATACAACAATATCTAATGATAATATGTCGTTCA  
TTATTAATAACAAGAAAGTCGATACTAATTTGTCTACCAGCAAGGAATGTTATTAGGTT  
TGAGTATATTGGAATACATATTCAGATACTGTACAAGTACTGGACAGTCAAACACTGTAA  
TTCACTTACATGCAGATGTTAATTGTTGTATAGTACAGATGACTGATCAGCCTTATACAC  
CAAGTTTAACAAAAAGCTACCTGATATTAAGCCCATTAAATAATAAACTGATATATGATC  
CGGCTCCTATAATCGATACTGATGCAGCTAGGCTATATTCCTAAAAGTACCTGTCACATT  
TAATAGATTTCCAAGTTGGTCAACTACTCAGCTTAACACAGTATTGGCGAAAGTAGTGG  
CGGTATCTATTGTGGAATTAATTACAAAAGCGAGTAAAGACCATCTCAATGAGATAATAG

图 3-7

CAGTTGTTGGTGATGATGATATCAATAGCTTTATTACAGAATTTCTACTTGTGATCCAC  
GTCTGTTTACACTATATTTAGGCCAATACACATCATTACAATGGGCATATGAAGTCCATT  
ATCATAGACCAGTGGGTAAATACCAGATGGCTGAAGTGTTGCATAATTTGCTGTCAAGAG  
CTAGTAGAGGTATATTCAGTATATTGACCAATGCCTTTAGCCACCCCAGAGTCTACAAAA  
GATTCTGGGAGTGTGGTTTTATTGGAGCCTATTTATGGGCCCTATATAGGAAGTCAAAATC  
TACATAATGCAATGATTGATTATATCTATAATGCATACATTACTTATTTGGATGCTTATT  
TATCTGATCAAGTAGATGATACTGATATTATAATATGTGAAACAGAGGAGACATGTTTGG  
CGAATCGAATTGACAATTATCAAAGCAGACACTTAGCTGTGCTTATAGATCTGTATTGTG  
ATTCCACTAGATGTCCCAATATAAAAAGGGGCAGATACAATTATGAGAAATTCAATTCTTA  
GATCTTTCATTGATAATGAGAGGAGAACAAATCCACTTGGTTTGACATGGAACCTTGACC  
CGTACTTGTGGATCACTTTAGCTGTTCTATTACGTATCTGAGGAGAGGTATTATTAAC  
AGATGAGGTTAAGATTTGATCCAAGTGTATCGCTGGAECTATCTAGGATGATTAACCTG  
ATGCGGTTTATCAAGCACCTAAAATTCCGTCTTCATGGGCTCTTATAGATATCAACCCTG  
AAGTAAATGACCTTAATGTAATTTTTGGAGAGCTGAATAGCAAGTGGAAGATATCCCTA  
TTGGACAGATTAGAATACAGAATTATGAAATACATGCATATAGGAGGATTGGAGTTAATT  
CAACTGCCTGTTATAAAGCTCTAGAGCTATTATCTGTTCTAAATCGGTTTATGCCTAATC  
CATCAGGTGCATTGTTTTTAGGTGAAGGAGCAGGATCAATGCTGGTCACATACCGTGCTT  
TTGTCCCATTTAAGACAATTTATTACAATAGTGGTATTTTCAGTTCAAAATGTTTCAGGGCC  
AGAGAGAATTGAGTCTATATCCATCTGAAGTGGCACTAGTTGACAACAAAATCGCTTGG  
CTAATGACCCTAATATCAAAGTCTTGTTCAATGGTAAGCCAGAGTCTACGTGGGTTGGAA  
ACATCGACTGTTTTGCTTATATTCTTAGCCACATTGAGACCTCAAGCTTGACATTGATAC  
ATAGTGATATTGAGTCCAGCTTAAGCAAGACGAAGAATAAAAATCTTGAGGAGCTGTGCC  
ACATTCTGTCAATGGCACTCATTTTGGGGAAAATCGGATCTTTATTAGTTGTTAAGTTAT  
TACCAAGGGTCGGTGACTATACGTATTCATTTTGCAGGTATGCATCGGAATTCTATCAAC  
AAAGCCTCCTTGTTTTACCTAGGTTTAGTAACATGTCATCATCTGAGGTTTACTATATAG  
GAATTCACCTCAATACAAATCGATTGATTGATCCTGATAGAATAGTACAATACATAATTA  
GAAATTTACAACCAACTCCAGTTACATTTTTGTCTATATTTTTGAACTAAGTATAGGA  
ATAATATGGTTACAAATTATGGACTGTGCTTGTGTCAGACGGACACAAAAGTGATTACCTGT

图 3-8

CATCAATTACAAAAATAGAGAATGTTCTCCTGTCATGTGGGTTAGAATTGAATGGACCTA  
AGATTATACAGCAATTATCAGGACATGACTATGCTAATGGGGAGACTAGTCTAGAATCAA  
GTATAATGATATTAGTTAGGGAATATCTTAATGCAACTATACAGGGCCGGGAAACATTAG  
GCTTGTTTTACCTTACCCAGTCTTACATGAGAGTCAGTTAAGAGAGATTAATAAGTGTA  
TTGCATTGAAATATGTTGTATATCTACTCTTTTATTCAAACCTACATTATCTAGTAAAC  
AAATAATGAGTAATCTCAGAAAGGGAATATTGATGTATGATTTGAGAGATGAATTTTTCA  
TATCAAGATTGTCAGCAAATTACAAGAAAAAGGTGATGTCACAGGAAGTCAAGACTACCT  
GGATCTTTAATATTGATACTCCGACACGAAAAGCATTATATAAGTTAGTAGGTTATTCAT  
TAATAATTAATCATGTATGATGATAGAGTGTGATTATCCATCTTTTAGAGAGTAAGATAA  
TATCAGATGTATGATAACCAATTAAGTATTGCTTTTGAATTGAAAGGTTGCTCAATTACA  
CGCTCTTTAGTAATCGGGTTTTTATTCCAATTAAGGCAATTAGAAAAAACTTCAACAGT  
TAGTCGAGCCCGAATTCATTTTATATAAGTTATATTTATAATCTTGGATAAGACTTTTGT  
TTAGAATTATAACAGTAATACTAATTTATGAATGGAAGACAATTGATATCTAGTGTGAAT  
TTCATGCTTATGTGTCCTTAACCTTATACTCACGATCATTATCTTTATTTGAGAATTTA  
ATTATAGGTGTTTATGTGTTATGTGATGGGAACCATCAATGCTGACATTATTAATAACCA  
TAGGTATTGTATGAGATAATGTTTATTTACTACCAATGTACAATCTCATATGTCGGACCC  
CTTAACCTCCTCCTTATAGTTGAGTTTTCTGGAAAAACACAAAAGATGATCTTGAGTAAT  
TGTACGGACCTATAGCTTTCTTTGTCTGGT

图 3-9

FmoPV M252A Cats/China/2010 16050 bp

ACCAGACAAAGATGTCTGTGACCTATTCTAACGACAAGACTATTATTAATATTTAGGAA  
TAACGATTCCATTAGTGGGGTGAGGGGAAGGAATCAGGTATTCCAGAATGTGCGAGTCTAC  
TGAAGTCACTTGCCGCATTTAAAAGACATAGAGAGCAACCAACTACACCGTCAGGTTTCAG  
GTGGTACAATTAAGGATTGAAAAACACAATTATTGTTCCAGTACCAGGGGATACAGTAA  
TTACCACGAGGTCTAATTTGTTATTTAGATTAGTTTATATAATAGGCAATCCAGATACGC  
CTCTAAGCACCTCGACGGGAGCAATAATATCATTATTGACCCTATTCGTGCAATCCCCAG  
GTCAATTAATTCAAAGAATTGCCGATGACCCTGATGCAGTTTTTAAATTAGTAGAGGTCA  
TTCCTGAAGCTGGTAATCCTGGAGAATTGACTTTTGCATCTCGAGGGATTAATTTAGATA  
AGCAAGCCCAACAATACTTTAAACTGGCTGAGAGAAATGATCAGGGGTATTATGTTAGCT  
TAGGATTTGAGAACCACCAAACGATGATGATATAACATCTAGTCCTGAGATATTTAATT  
ATATTTGGCATCTGTACTTGCGCAAGTTTGGATTCTTCTGGCAAAAAGCTGTGACTGCTC  
CGGATACAGCTGCTGAAGCTGAAAACCGTAGATGGATTAATTGATGCAACAACGTCCGG  
TGGATGGTGAATTAAGATTGAGTAAAGGATGGCTAGATTTGGTGAGAAATAAAATTGCGT  
CAGATATTACAATAAGACGATTTATGGTGGCATTAGTCCTTGACATCAAACGTTCTCCTG  
GGACAAGACCCAGAATAGCTGAAATGATTTGTGATATTGATAATTATATTGTAGAGGCAG  
GGCTTGCAAGTTTCTTGTTAACTATTAATTTGGCATAGAGACACGTTATCCAGCATTGG  
CATTGCATGAGTTCTCTGGAGAATTAGCTACTATTGAGGGACTTATGAAATTGTACCAAT  
CTATGGGAGAAATGGCACCATATATGGTAATTCTGGAAAATTCAATTCAAACCAGGTTTA  
GTGCCGGGTCTTATCCTTTGCTATGGAGTTATGCCATGGGCGTTGGTGTGGAGCTTGAAA  
GATCGATGGGTGGACTTAATTTTACTAGGAGCTTCTTTGACCCTACGTACTTCAGACTTG  
GTCAAGAGATGGTGAGAAGATCTTCAGGGATGGTTAATAGTTTCATTTGCGGAGAACTTG  
GGCTATCTGAACATGAGACACAACCTTGTCAGCCAAATTGTTAATTCGGGAGGTGAATCTG  
GGATACCTAAATTTGATGGATTTCAGAGCAAATCCAACAACCTTTCTAGGAACCAAAGATA  
ATATTAATGATAAAGGTGAGGATCAGTCAAGTTCAGTATCAGGGTTACCTGGTCCATTAT  
TACCCAGTCGTGACCTAACTCATCCAGGTGATTCATATGGAGCAGATGATGGTGTGAAAA  
ATGTCAGTAATAAATTGAGTGAAGGAATAAGTCCAGATCATGATGTGTCTAGCTCTGCCA

图 4

TGGAAGAATTGAGGAGGTTAGTTGAGTCTACCAACAGAATTGACACCAAAAAGCCGGAAG  
GTCCAGGTGTCACCAACCATTATAATGACACCGACCTTTTAAGATAATATGAGTATATCT  
TATTTGATCATCATAACAATTCAAATTAAGAAAACTTAGGACCTCAAGGTTACAACGTG  
TGGCACATCACTGAGATATAGTCAATTCCTTTACCCACCACATGTCCTCTCACCAGATTCA  
ACAAGTCAAACATGGCCTCGAATCTTTACAAGAGATCAAAAACAACCCTCCGTCTTCCAA  
AGATGTGCGATCTTGCCAGGGAGATTTACGAATCCATTAGACAAACAGGAACATCTTCAGT  
GCAAGGAGGAGCCATTGCGGGAGATAATATTACGTCAGGGGGTAACAATCACTCAATGCA  
TAGCCAAGGACCAAGTTCTCCTATTTCAAGTGTTAACAAGAATATCGAAGGATCTACTGG  
ATTCGATCATTCAAGACTATGGGATTCAGAGGGTAACCTCTGCATGTTATTCGAAAGCGA  
TGATGATGAAAACCATTATTCAGAGATTAATGGCCGGTCTCCCGCTATCGAAGGATTGGA  
TGAACAGGATACTGAGAACTCAATTATTAACAACCAGGAAATCAGTGTACTGAGGGAGT  
GTCTAAGACTAATTCACCTTCTAGTCCCCAGGAACTACACTATCTGTTGGGGGATCTAA  
TATACCTGGGACAGGAATATCAACCTGTGCCTCTTTGGATATAACTGTAAATGAACTTGA  
GGATGCAACTATAAGAAACAGCGACAATATGAAGGGAACTGGCCAATTCCGAAATTACT  
TGTTAAGCCGCCACCTAGGGCAAGATCAAGCATTGATCATAGCAATCCATTAAGGGGC  
CACAGGAGGGAAATTAGTCTCACCTGGGATGGAGACTACATTATTCGAGAAGAGTGGTGC  
AACCCATCTGTACACCCATCTACTCAACCTGCAAGCGACTTCAATGTAATGTAAGCAA  
TGTCATCAACCTGCCCAAGTGTGAATAATGATTACAGAGACAGTGAGGTAACAGTGCT  
TAACCTACATAAAGATATTGAGGATAAGTCTGAAATATCTATACAGGATATATATACTT  
GATTCTTGATTAAAGGATGATTATAGGAAATTATTAACAAATTAGATATGGTATTAGA  
GATGAAACAAGACATTGACAATCTAAAAAGAGTAGTGCTAAGGTACAATTGGCATTGTC  
AACTATTGAAGGACATCTATCTAGTGTTATGATTGCCATCCCTGGTTCAGGTATTGATTC  
CACTGGGGAAGAGAAAAAGGATCAGATGAATTCTGACTTAAAACCATTAATTAGGGAGGGA  
TCATTGTAGAGCATTTTCGAGAAGTTACTAATCCTCTAGATGAGTCGTTACTGGCCAATTC  
TCCAACAAAACATGTTGCCAAAATAGACAAGAATTGCACTCTTCAGAAAATCAACAAGAA  
TGAAACATCTGCAATCAAGTTTGTTCCTCAATGATAGTCATGCAAGCACATCGACCATCAA  
ATCAATTATCAGGTCATCTAATCTCGATCAGGATTTGAAGACAAAATTGCTCACAATTCT  
ATCCCAAATTAGAGGGACAGAGAATGTTAAAGAATTTTATGAGAAGGTCATGATATTGAT

图 4-1

AAAGAATAAGAACTAAATATCACCAATCTACATGCACTATGAGTTGTAATTGTCTTCAGT  
AGAATTTAGTTGATTTAATACATACTGTTGTGATTTGTAATAATTATAAAAACTTAGG  
AGCTAAAGGCTACTCAGTCATATAACAACATGACTGAGATATTCACTCTTGATGAGAGCTC  
ATGGTCAATCAAAGGAACACTTGATCCGCTAACACCTGATATCTATCCTGATGGGAGACT  
CGTGCCCAAAGTTCGGGTATCGATCCGGGCCTAGGAGATCGCAAGAGTGGGGGATATAT  
GTATCTACTTCTCCATGGTGTCATAGAAGACAGCGAGAACATGATTAGTCCAAAGGGGAG  
AGCATTGGGGCATTCCCATTAGGAGTGGGTCAATCAACTGAAAACCCAGAAGATTTGTT  
TAAGGAAATATTAECTCTCAATATCGTGACTCGTAGAACTGCTGGATTTAATGAGAAGTT  
AGTTTATTATAATACCACACCTATACATTTACTGACCCCTGGAAAAAGGTGTTGGCATA  
TGGAAGCATCTTTAATGCTAATCAGGTCTGCAGTGATACAAGCTCTATACCAATAGATAT  
TCCACAAAAGTTTAGACCTGTATATTTGACTGTTACAAAATTATCTGATGATGGCTATTA  
TCAGATACCAAAGATGATTCAAGATTTCAAATCGTCAAATTCTGTTGCATTCAACATCCT  
TGTGCATCTATCAATGGGTACAAATTTACTTGACCAATCCAAAGACTCTCGATTAAGAAA  
TGCTGGGGAAACTGTGATTACATTTATGATTCATATTGGGAACTTCAAACGGAAGAGTAA  
TAAATCTTATTCAGCGGAATACTGCAAGAGGAAAATAATGAGGCTTGGTTTGATATTCTC  
ATTAGGTGCAATTGGTGGCACAAGCTTACATATTAGATGCACAGGTAAGATGAGCAAACG  
ACTACAGGCCTACTTAGGATTCAAAGGACTTTATGTTACCCTCTGATGTATGTAAATGA  
AGGGCTAAATAAAACACTGTGGAGAAATGAATGTAGAATAGAGAAGGTTCAAGCAGTCTT  
ACAGCCATCTGTTCCAAATGAATTTAAGGTATATGATGATGTCATTATTGACAATACCAA  
TGGTCTCTTCAAGATTAATAGGTTATAACCGTAACAAACAGCTAATAAATGGTATTATG  
TATTTAAGTGTACACTGATAATTGTGAATAAAAATACATTGGGTAAATAACGGTATAGAGT  
TAAAATCTAATTGATATGTGGGTAAATGCTTAAACACTTATTAGCTCTATTGATTATCTA  
TATCTTGAGTTATCTAATATCAGAGTATCAACATGTAATCAGTTTAACTTGTGGATTA  
ACGTTCAATTATTATAACCAGAATACACAAATTGTTAACTTATAATTCTGTTAGATTCA  
TTCAAGTTGAACTTATGTAGGGTTAACCAATTATCATTTCGAGCAATTATAAAAACTAAG  
GATCTAATGTAGTAGGAACCTAACTCCATCCAGTGAGCTCAAATCACCACACTCAAAT  
ATCAATTTGTCTAGGGCCTGTCTAACTCAAACAAAGCTCATAACCAGGATCCAGACGAG  
TGGGTAAATCTGAATAACTATTAGGAATTGAGATTTTAAATTGATTCTCTCTTAACTCT

图 4-2

AAAGTTTTAGTAATATAGCATCAATTCAGCACCATGAACAGAATTAAGTTATAATAATT  
AGTTCTTTGTTATTATCAGATATTACGATTGCACAAATAGGCTGGGATAATTTAACTTCG  
ATTGGGGTTATAAGTACTAAGCAGTACAACATAAAAATAACTACTCTAAATACTAATCAG  
TTGATGGTTATAAAGATGGTCCCAATATATCGTCAATCATTAAATTGCACTAAACTTGAA  
TTGATAAAATATAGAGAGTTAGTCTCAGGGATCATTAGACCAATAAATGAGTCATTAGAA  
TTAATGAACTCATACTAATATGAGAGTAGGTTTCAGAGAGATTTATAGGGGCTGTAATA  
GCTGGAGTAGCATTAGGAGTGGCAACTGCAGCACAAATAACATCAGGGATTGCCCTACAT  
AATTCAATTATGAACAAAAACAGATACAAGAGTTGAGGAAGGCTCTTAGTACTACCAAC  
AAAGCAATTGATGAAATAAGGATTGCAGGTGAACGAACATTAATGGCAGTACAAGGTGTA  
CAGGATTATATCAATAATATAATTGTCCCTATGCAGGACAACTCCAATGTGATATTTTA  
TCATCACAGCTTCTGTTCATTACTCAGATATTATACAAATATATTAACAGTCTTTGGA  
CCAAGTATACGAGATCCTATCACTAGCACGATTTCCGGTACAAGCACTTAGTCAAGCATT  
AATGGTAATCTTCAGGCACTACTTGACGGACTAGGATATACTGGGAGAGACTTACATGAC  
CTTCTAGAGAGTAAATCTATCACTGGTCAGATAATTCATGCAGATATGACTGATTTGTT  
CTTGTCTGAGAATTAATTACCCTCCATAACTGAGATGCAGGGAGTAACAATATATGAA  
CTGAATTCAATTACATATCATATTGGGCCTGAAGAGTGGTATACTATTATGCCTGATTTT  
ATAGCTGTTACAGGTTTTTTAATATCTAATTTTGATGAAAGAAAGTGTTCAATAACTAAA  
TCGAGTGTAATATGCCAACAAAATTCAATTTACCCGATGTCAGCAGAGATGCAAAGATGT  
ATTAAGGGCGAAATAAGATTCTGTCCAAGATCTAAGGCAATTGGGACGTTAGTTAATCGG  
TTCATATTGACCAAAGGTAATTTAATGGCTAATTGTCTGGGAATTATATGCAGATGTTAT  
ACCTCAGGCCAAGTTATAACACAGGACCCCAGTAAGTTAATTACAATAATATCACAAGAG  
GAGTGCAAAGAAGTCGGTGTTGATGGTATCCGTATTATGGTAGGACCTAGAAAATTACCA  
GATATTACCTTTAATGCTAGGTTAGAAATTGGTGTACCGATATCATTAAAGCAAATTAGAT  
GTCGGAAATGATTTAGCAATTGCTTCAGCTAAGCTTAATAATTCCAAAGCATTGTTAGAG  
CAATCAGATAAGATTCTGGGTCTATGTCTAAGTTGGATTCTATTAATTCAAGAATTATA  
GGATTAATCTTAGCAATCATGATAATCTTTATAATTATTGTTACCATTATCTGGATCATA  
TATAAAAATTGTAGAAATAAAGATACTAAATTCAGTACTTCAATTGAACCGCTCTACATA  
CCCCCTTCTATAACTCACCTCATAGTGTGGTCAAGTCTATTTGAGTACTGACCATATGA

图 4-3

TTTACTGTAATAAGTCCAGTGGGAAGTATCAATTGACAATACTGGTAGTATAATGAATATT  
GAATATATAATATACTCTCTTAAATTGGATAGTGATAAAGAGTTATAGATGATTGCAATC  
ATTTAATATAATTATATATTGATTTGATTACCTGGTATAATTCTTATGCAATTGAATTA  
TGTGTCATCAATTAATAGCTTAATAGCACTGTTTTATACACTTATGTTGATAGATAGATG  
TGTTATATTGTAATCAAGGATTTAGTATCTAGAAGAGGAAAGAGTTCAATTGGTTGTTAA  
TTGGTTATTGTGTATTCAATTAGAAAAAAGTTAGGAATCCATGTTAATAAAAACTCATT  
TCATGGAGTCCAATAATGTTAAATATTACAAGGATTCTAACCGATACTTTGGTAAAATAT  
TAGATGAACACAAAACAATTAATAGTCAATTGTACAGCTTAAGTATTAAGTAATTACCA  
TTATTGCCATAATTGTAAGCCTAATTGCAACAATAATGACTATTATTAATGCCACAAGTG  
GGAGGACTGCCCTAACAGTAATACAGACATACTGCTTAGCCAAAGAGATGAGATTCATA  
ATATCCAAGAAATGATATTTGATCGTATTTATCCTTTGATAAATGCTATGAGTACAGAGT  
TAGGACTTCATATTCCTACCTTATTGGATGAAGTACTAAAGCGATTGACCAAAAGATTA  
AAATAATGAATCCCCCTATTGACACTGTGACGTCTGATCTTAATTGGTGCATCAAACCCC  
CTAACGGAATTATTATAGACCCGAAGGGTTATTGTGAGAGTATGGAATTGTCCAAAAGT  
ATAAATTACTACTTGACCAATTAGATGTCTTAAGAAAGAAATCACTCATTATAAATAGAA  
AGAATATTAACCAGTGTCAATTAGTTGATGATTCAAAGATCATTGCTACTGTCAACA  
TACAATCTACACCGAGGTTTTTGAATTTGGTACACAGTCAGCAATCAACGTATAACAT  
TTGGTCAAGGAACATATAGTAGTACTTATGTTATAACTATCCAAGAAGATGGGATAACTG  
ATGTTCAATATCGAGTTTTTGAATCGGGTATATCTCTGATCAGTTTGGTGTGTTTTCCCCT  
CCTTAATAGTATCCAGAGTGTGCTATACGCATGCTATTAGGAATGGAATCCTGTACCT  
TGACAAGTGACAGACTAGGTGGGTATTTCTTGTGTATGAATACACTGACACGATCTATAT  
ATGATTATGTTAGCATAAGGGATTTGAAATCATTATATATAACTCCCTCATTATGGTA  
AGGTTAATTATACTTACTTTGATTTTGGTAAGATCAGAAGCCACATGAAATAGATAAAA  
TTTGGTTAACATCTGAGAGGGGCCAAATTATTTCTGGTTATTTTGCAGCATTGTTACCA  
TTACAATTCGGAATTATAATAATTATCCCTACAAATGTTTAAATAATCCATGCTTTGACA  
ACTCTGAGAATTACTGTAGAGGGTGGTATAAAAACATAACAGGTAAGTACTGACGATGTTCCGA  
TATTAGCATACCTATTAGTTGAAATGTATGATGAAGAAGGACCTTTAATTACACTTGTAG  
CAATCCCGCCTTACAATTATACAGCTCCATCTCATAATTCTCTTTACTATGATGATAAAA

图 4-4

TCAATAAATTGATAATGACTACATCTCACATAGGTCATATTCAAGTTAATGAGGTGCATG  
AGGTGATTGTTGGCGATAATTTAAAGGCTATCCTCCTAACAGATTATCTGATGAACATC  
CTAATCTTACTGCCTGTAGACTCAATCAGGGCATTAAAGGAGCAGTACAGGTCTGACGGAA  
CAATAATTTCAAATTCTGCACTTATTGATATACAAGAACGGATGTATATTACAATTAAG  
CTGTTCCACCAGTGGGTAACATAACTTTACAGTTGAATTGCATTCTAGATCAAACACAT  
CTTATCTATTGTTACCAAAACAGTTTAATGCTAAATACGACAAATTACATCTTGAGTGCT  
TTAGCTGGGACAAATCTTGGTGGTGCGCCTTGATACCTCAGTTTTCATTAAGTTGGAATG  
AATCCCTTTCTGTTGATACTGCTATTTTTAATTTAATAAGTTGTAAATGAATATGTCAAC  
TGATAGTTGATAGTTGTCAAAACATCAGCTAATTGAGATTAAGAAATAAAAAAATGAAA  
TTATCAAGATTGACTAGATGTATACTCAAGCTAAATTACAAAAAATTAGGAGTCAGAG  
ACTTCGTTGCAATGGAGCAGTCAGACTACCAAGATATTCTATATCCTGAGGTACATCTTA  
ACAGTCCTATAGTAATCTCTAAATTAGTAGGTATTTTAGAATATGCCCGAATTGCTCACA  
ATCAACAACATCAGACCATACAATTATCAAGAATATTCAATTTAGATTAAGAAATGGCT  
TTAATAGTCCAAGGATACAGACACTATCAACTATGGGTGAAATCATCAACAAAATTA AAA  
GCAAACACCCCAATTATTTACACATACCTTACCCCGAATGTAACCAAAAAGCTATTTGAA  
TAGTAGATCCAGAACTGACATCAAAATTGGAATCTCTTCTGAACAAAGGTGATACACTGT  
ATCTCAAAATTCGGTCAGATATCATAAAATGCTTTGATAGATTGAAAATGAAGATGAACA  
TAAGGAATGATCTTCTTAATGACAATAGTCAATTAATTCTGGATCTTCTTTAATTCTCA  
AAGGATCTCAGTGGTTCTTCCCGTTTTTATTTTGGTTTTCGATTAAAATGAGACTAGAA  
GCTGTATCCGACAAAATCAAAAAGCTCGTGTTAGATCACAATATCGGCCTCACTTATCAG  
AGACTAAGAGAATTACATTGGTTGTTACATCTGATCTAATTACGATATTTGATCATATTA  
ATAAATGTATATTTTATCTGACTTTTGAGATGTTGTTAATGTATTGCGATGTGGTAGAAG  
GTAGATTAATGACTGAAACAGCTATGAGCTTGGATTGTCGATTTATCAATCTATTGCCAA  
GAGTGCAATATATGTGGGATTTGCTAGATGGAATGTTTGAAAGTTTAGGTAATCAATTAT  
ATTCAGTTATTGCATTGTTAGAGCCTCTTTCTTTGCTTATTTGCAATTAATAGATGCAG  
ATCCACAGATTCGGGGAACATTCTTGCATCACTGTTTTTTCAGAGTTAGAAGAAATTATAT  
TTGACAAGTCTCCTTTTGTGATGAAAATTTAATTAATGGACTAGATTATA  
TTTATTTGACAGATGATATTCATCTAACTGCAGAAGTTTTTCTTTTTTAGGAGCTTTG

图 4-5

GTCATCCTTTTTTAGAAGCACAAAATGCTGCTAATAATGTGAGGAAGTATATGAATAAGC  
CTAAAGTGATCTCATACCAGACTCTAATGCAAGGACATGCGATTTTCTGTGGTATTATAA  
TAAATGGATTTAGAGATCGCCATGGGGGAACATGGCCTCCTGTAGAGTTACCAAATCATG  
CATCTGCTGTAATTAGAAATGCCAGCTATCTGGAGAAGGGTTAACATCTGAACAATGTG  
CTCAACTGGAGATCCTTTTGTGGATTTAAATTTAAATGTTTTATGCCACTGAGTCTAG  
ATAGTGACCTTACAATGTACCTTCGGGACAAGGCGTTGTACCTGTCAAAAGTGAGTGGG  
ATTCTGTTTATGCGAAAGAGTATTTAAGATACAATCCAGGATTACCTACAAGCTCTAGAA  
GACTAGTGAATGTATTCTTAGAAGATGATAAGTTTGATCCATATGAAATGATCATGTACG  
TGATAAATGGTGATTACTTAAGAGACAAAGAGTTTAATCTTTCATACAGTCTTAAAGAGA  
AAGAGATCAAAGAGGTAGGTCGATTGTTTCGCCAAAATGACTTATAAAATGAGGGCTTGCC  
AAGTAATAGCTGAAAACCTGATTGCCAATGGAGTAGGGAAGTTCTTCAAAGATAATGGAA  
TGGCAAAGATGAACATAAACTAACTAAAACGTTACACAAATTAGCCATTTACAGGTGTAC  
CTAAAGATAATTCTCAACTTTATTTAGATGAATGCTGGGAGCAAGTAGTTCGACAATGCT  
CAAGTAGTACACAGATAGGAGAACAGACTATGAATTCACAATCGAAGAGGGCAATTGAAT  
CAAAGTCTTCTAGATCACATCGAAATAATAGGGATATCTTAAGGGGCAGGAGAGATTGA  
ATAAACAGATAAAGTACCCTTCCAACACCGAGTATTATGAGACTATTAGTAGTTTCATAA  
CTACTGACCTTAAAAGTACTGTCTTAATTGGCGATATGAATCAAGTAGTGTGTTTGCAG  
AGAGACTTAATGAAATTTATGGATTGCCTGGGTTTTTTCAGTGGCTTCACAAAATATTGG  
AGAAATCTGTTTATACGTTAGCGATCCGCTAGTCCACCTGATTTTGATCGACATATCG  
ATATAGAATCAGTTCCGAATGACCATATCTTTATTAAGTACCCGATGGGTGGAATAGAGG  
GGTTCTGTCAAAAATTATGGACTATTAGTACGATTCCATTCCTATATTTAGCAGCTTTTG  
ATACAGGAGTTAGAATCTCATCATTGGTTCAGGGCGATAATCAGGCAATTGCAGTGACCA  
AAAGAGTTCCATCATCTTGGAGTTACTCAAAGAAAAAGGAAGAATCAACTAAAATAACAA  
CACAATATTTCTTAATTTAAGACAACGCTTACACGACATAGGTCATGAATTTAAAGCAA  
ATGAGACTATTATATCCTCTCATTCTTTGTTTACTCTAAAGGTATTTATTACGATGGAA  
TACTTCTCTCAAGCACTTAAAAGTATTGCAAGATGTGTTTTTTGGTCTGAAACAATTG  
TTGATGAAACTAGATCAGCTTGCAGTAATATATCTACGACACTTGCAAAGGCAATTGAAA  
GGGGTTATGATAAATTTGTGGCATATGCTATTAATATTTATAAAACAATACATCAAGTTT

图 4-6

TGATTGCATTATCTTTTACGATTAATCCTACTATGACACCAGACATTACAGAACCTTTCT  
ACAAAAGTTTGGATCTACTTAAAAATCTAGTTCTAATCCCTGCACCATTGGGAGGCATGA  
ATTATATGAACATGAGCAGGTTATTTGTTAGGAACATAGGTGACCCCATTACTGCTTCAT  
TTGCTGATATAAAGCGCATGATCGAATGTGGGTTATTAGGATGTAGCATTCTGTCACAGA  
TAATGTACCAAAAATGTGGTTCCTCTAAATACTTAGACTGGGCTAGTGATCCTTACTCAA  
TAAACCTTCCTTATAGCCAAAGTATGACCAAGGTCTTAAAAAATGTAACAGCAAGATATG  
TACTTATGCATAGCCCCAATCCTATGCTCAAAGATTTGTTCCATGAAAAGTCACAAGAAG  
AAGATGAAATCCTTGCTGAATTTCTGTTAGACCGACACTTAATAATCCCTAGAGCAGCAC  
ACGAAAATTTATCAAATTCAGTGACAGGTGCTAGGGAATCTATAGCAGGTATGCTTGACA  
CTACTAAGGGTTTAATCCGTGCTAGTATGTCAAGAGGTGGGCTGACATCATCACTAGTTT  
TAAAATTATCAACATATGACTACCAACAGTTTAGAACGTGTCTTGAATGGCTTTATGCTC  
CTATCACGGGAATTGCTGTAAGCGTTGATTCTGTTCCTGTATTCTTAGCTAAGACCATCC  
GAAAGAGAATGTGGGTTTCATCTAACTAAGGGAAGGAGATTTACGGGTTGGAGGTACCTG  
ACATTTTGGAAATGCATGCAAAAACAATAATTATTGATCATGAAGATTGTTACTCATGTA  
TTCAAGGATCAAAATATTATACATGGTTTTTTGTACCTTCAAATTGTCAACTCGATCAGA  
TAAATAAGTCAACAAATTCTCTCCGAGTACCTTATGTTGGATCAACAACCTGAAGAAAGGA  
GTGATATGAAGTTGTCATATGTGAGGTCACCAAGTAGACCACTTAAAGCAGCAGTCCGAA  
TTGCAGCAGTATATACATGGGCTTATGGTGATGATGATTTATCCTGGCATGAGGCTTGGT  
ATTTGGCAAGGACTAGGGCAAATATTACATTTGATGAACTCAAATTAATAACACCTATAG  
CTACATCTACTAATTTGGCACATAGGTTGAGAGATAGAAGTACTCAAGTTAAATATTCAG  
GGACTTCCTTAGTAAGAGTGGCAGCTATACAACAATATCTAATGATAACATGTCGTTCA  
CTATTAACAACAGGAAAGTCGATACTAATTTGTCTACCAGCAAGGGATGTTATTAGGCT  
TGAGTATACTCGAATACATATTCAGATACTGTACAAGTACTGGACAATCAAACACTGTAA  
TTCACCTTACATGCAGATGTTAATTGTTGTATAGTACAGATGACTGATCAGCCTTATACGC  
CAAGCTTAACTAAGAAGCTACCTGATATCAAACCCATCAATAATAAATTGATATATGATC  
CGGCTCCTATAATTGATACTGATGCAGCTAGGTTGTATTCTCAAAAATATCTGTCACATC  
TAATAGATTTTCCAAGTTGGTCAACTACTCAGCTTAACACAGTGTTGGCAAAAGTGGTAG  
CAGTATCTATAGTAGAATTGATCACAAAAGCGAGTAAAGACCATCTCAATGAGATAATAG

图 4-7

CGGTTGTTGGTGATGATGATATCAATAGCTTTATTACAGAATTTCTACTTGTTGATCCAC  
GTTTGTTTACTACTATACTTAGGCCAATACATGTCTTTACAATGGGCATATGAAATCCATT  
ATCATAGACCAGTGGGCAAGTACCAGATGGCCGAAGTATTACATAATTTGCTGTCAAGAG  
CTAGTAGAGGCATATTTAGCATATTGACCAATGCCTTTAGCCATCCCCGGGTCTATAAAA  
GATTCTGGGAATGTGGTTTATTGGAGCCTATTTATGGGCCTTATATAGGAAGTCAAATC  
TACATAGTGCAGTGATTGATTATATCTATAATGCATATCTTACTTATTTGGATGCTTATT  
TATCTGATCAAGTAGATGATACTGATATTATAATCTGTGAAACAGAGGAGACATGTTTAG  
CAAATAGAATTGACAATTACCAAAGTAGACACCTAGCTGTACTCATAGACTTGTACTGCG  
ATTCCACTAGATGCCCCAATATAAAAAGGGTCAGATACAATTATGAGAAATTCAATCCTTA  
GATCCTTCATTGATAATGAGAGGAAAACAAACCCACTCGGTTTGACATGGAATCTTGATC  
CATTACTTGTGGATCACTTTAGCTGTTCTATTACATATCTAAGGAGAGGTATTATTAAC  
AGATGAGATTAAGATTTGACCCAAGCGTATCTCTTGAATTATCTAGAATGATTAACCTG  
ATGTGATTTATCAAGCACCTAAAGTTCCGTCCTCATGGGCTCTTATAGATATCAACCCTG  
AAGTAAATGACCTTAATACAATTTTTGGAGAGCTTAATAGCAAGTGGAAAGACATCCCTA  
TAGGACAAATCAGAATCCAAAATTATGAAATACATGCATATAGGAGGATTGGAGTTAATT  
CAACTGCATGTTATAAGGCTTTAGAGCTATTATCTGTTCTAAATCGGTTTCATGTCTAACC  
CATCAGGTGCATTGTTTTAGGTGAAGGGGCAGGATCGATGCTGGTCCACATATCGTGCCT  
TTATTCCATTCAAGACAATTTATTATAATAGTGGTATTTTCAGTTCAAAATGTTTCAGGGTC  
AGAGAGAATTAAGTCTATATCCATCTGAAGTGGCACTAGTTGATAACAAAAATCGCTTGG  
CTAATGACCCTAATATCAAAGTCTTGTTTAATGGTAAGCCAGAGTCTACATGGGTTGGAA  
ATATTGACTGTTTTGCTTATATTCTTAGCCATATTGAGACTTCAAGCTTGACATTGATAC  
ATAGTGATATTGAGTCCAGCTTGAGCAAGACAAAGAATAAAAATTCTTGAGGAGCTGTGCC  
ATATTCTGTCAATGGCACTCATTTTGGGAAAGATCGGATCTTTATTAGTTGTTAAGTTGC  
TACCAAGGGTCAGTGATTATACGTATTCATTTTGCAAATATGCATCAGAGTTCTATCAAC  
AAAACCTTCTTGTTCTGCCTAGATTTAGTAACATGTCATCATCTGAGGTTTACTACATAG  
GAATTCACCTTAATACAAATCGATTGATTGACCCTGATAGAATAGTACAATACATAATTA  
GAAATTTACAACCTACTCCAGTTACATTTTTATCCTACATTTTGGAACTAAGTATCGAA  
ATAATATGGTTACAAATTATGGACTATGCTTGTGACGACGGACACAAAAGTGATTACTTGT

图 4-8

CATCAATTACAAAATAGAGAGTGTCTTCTGTCATGTGGGTTAGAATTGAACGGACCTA  
AGATTATACAGCAATTATCAGGACATGACTATGCCAGTGGAGAGACTAGTCTGGAATCAA  
GTATAATGATATTAGTTAGAGAATATCTTAATGCAACTATACAAGGCCGGGAAACATTAG  
GCTTGTTTTACCTTACCCGGTCCTTCATGAGAGTCAGTTAAGAGAAATCAATAAGTGTA  
TTGTATTGAAGTATATTGTATATCTGCTCTTTTATTCAAACCTACATTATCTAGTAAAC  
AAATAATGAGTAATCTTAGAAAAGGAATATTGATGTATGATTTGAGAGATGAGTTTTTCA  
TATCAAGATTGTCAGCAAATTACAAGAAAAAGTAATGTCACAGGAAGTTAAGACTACCT  
GGATATTTAATATTGATACTCCGACACGAAAGGCGTTATATAAGTTAGTAGGTTACTCAT  
TAATAATTAATCACATATGAAGGTTGGGCATGGTTATTCATTTTTTAAGGAGTAAGATAA  
GACTTGATATATGATAACTGATTAACATTACCTCTGAATTGAAGGATTGCTCAATTACA  
TGGTTTTTGAGTAATTGAGATTTTATTCCAATTAGTACAATTAGAAAAACTTCAACAGT  
TGATTGAGCCTTAATTTACTCCATACTAGCTATATTTATAAGCTCGGATAAACTTTGGT  
TTGAAATTATAACAGTCATACCAATCTATCAAGGAAACACAATTGATGTCTAGTATGAAG  
TTCATATTTATATGTTTTTAATCTTATACCCACTCTAATTAGTTCCTATTTAAGAATTAA  
ATTATAGATGTTAACATGTTATATAATGGGAACCATCAATGCTGCTATTGTTGGTAACTA  
TAGGCATTGTATTAGATAATGTTTATTCTTAGAAATGTGCAATCTCATAACGTCGGACCC  
CTCAGCCTCCCCCTTATAGTTGCGTGATTTGAAAAACACAAAAATAATCATGAATGGG  
TGTACGTACCTATAGCTTTCTTTGTCTGGT

图 4-9



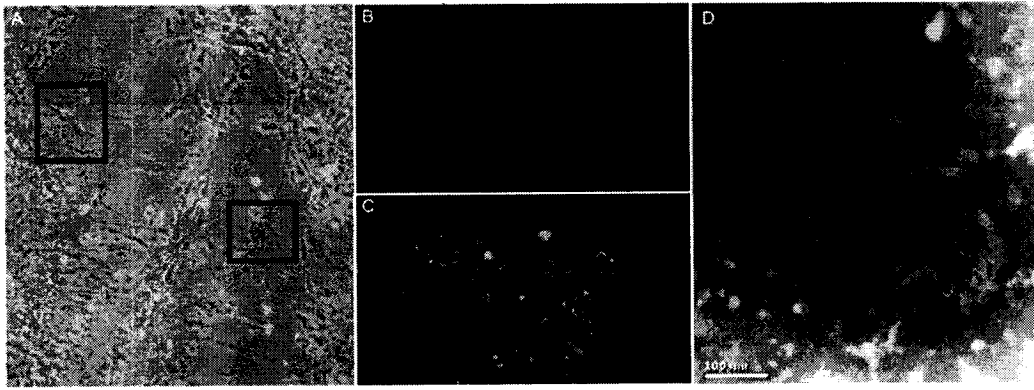


图 6

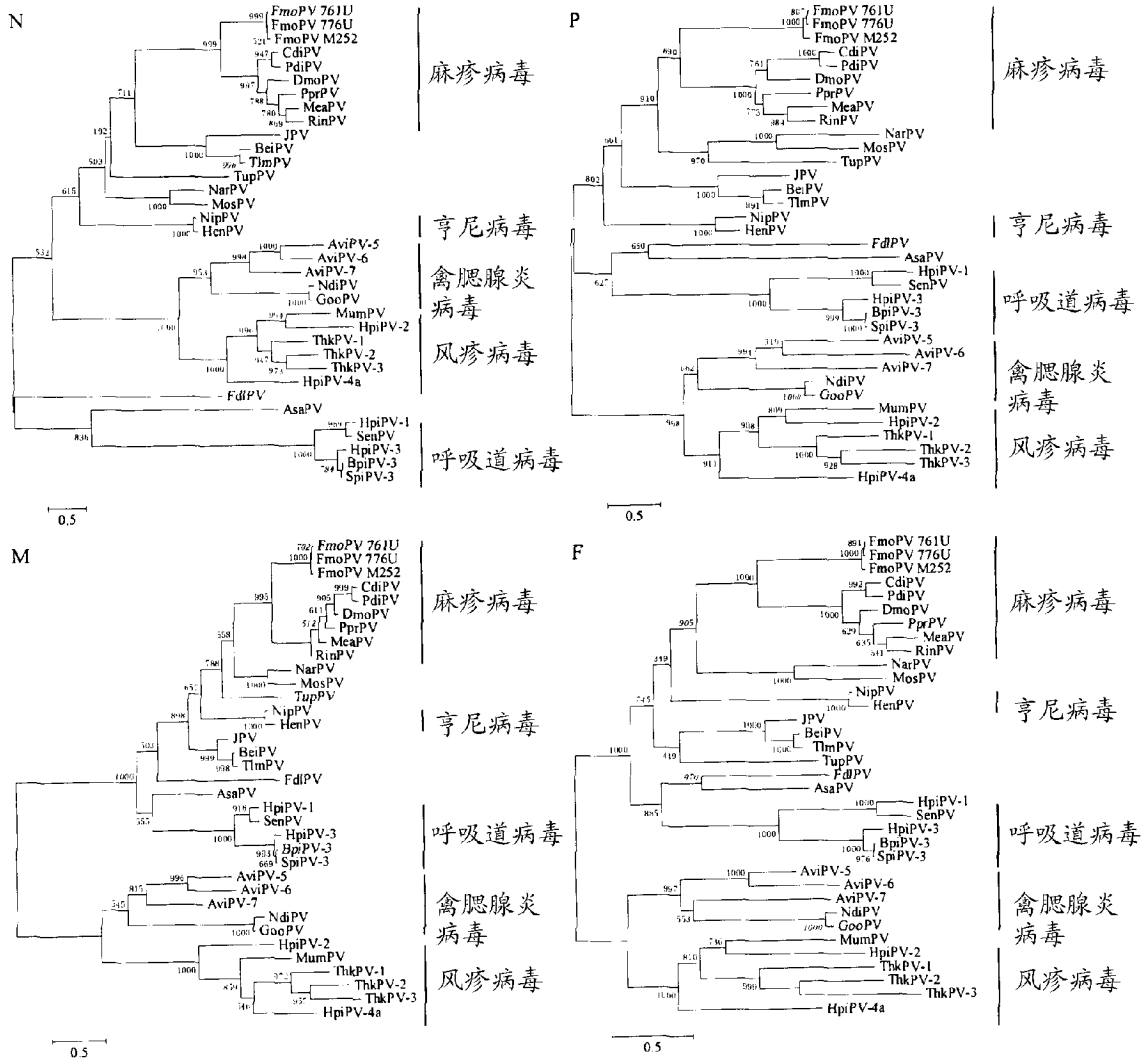


图 7

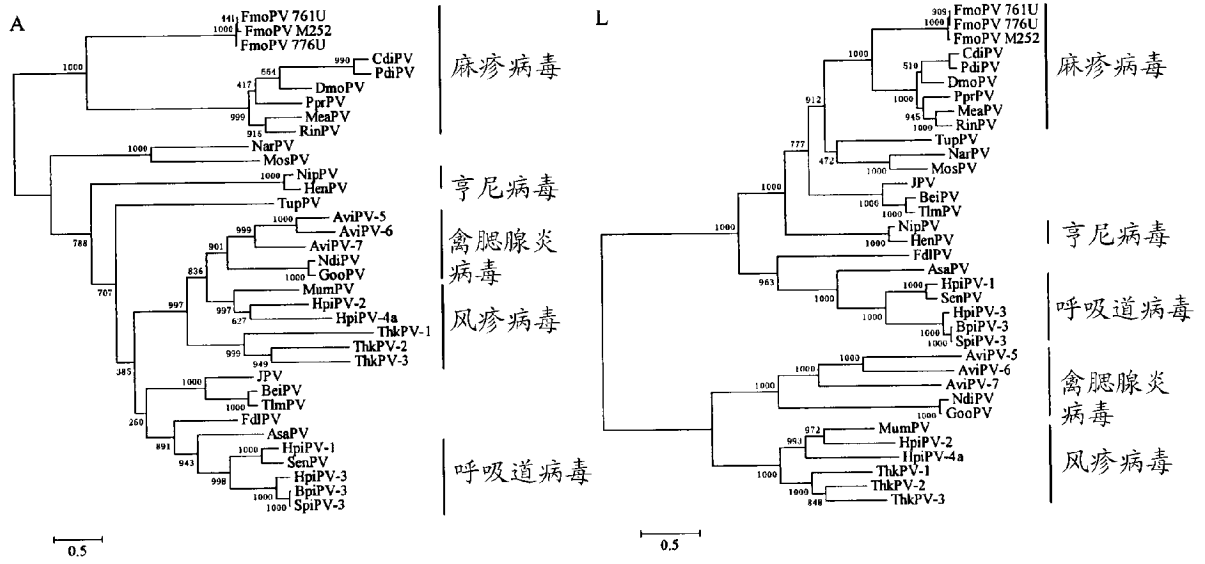


图 7-1

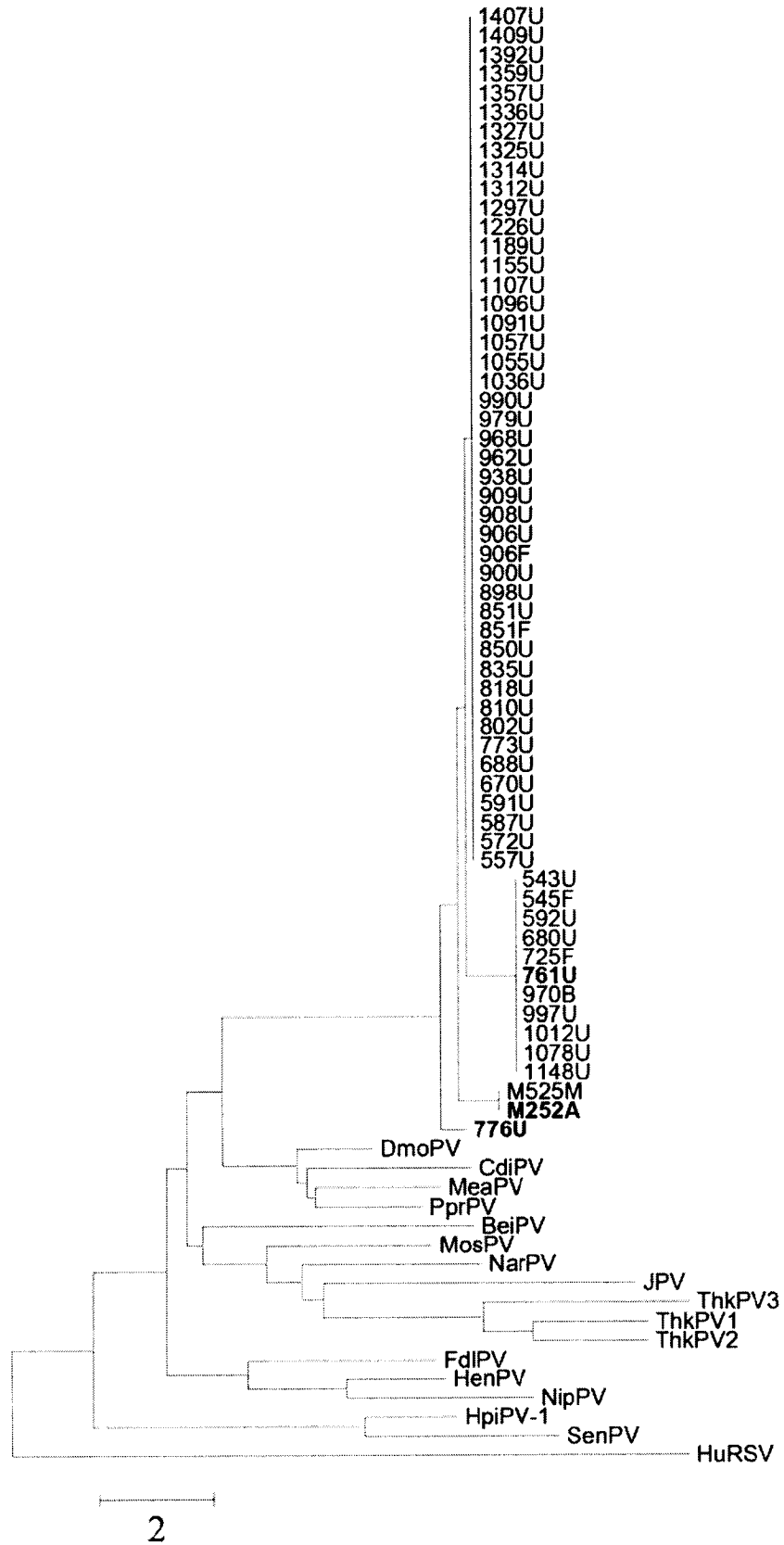


图 8

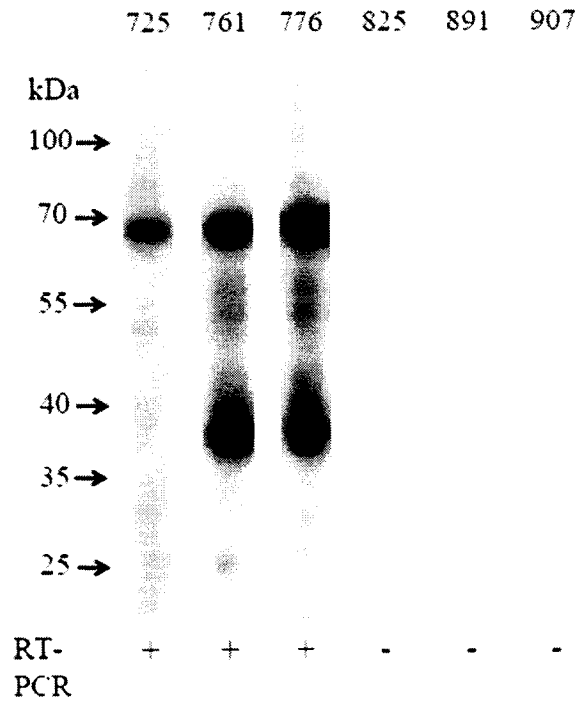


图 9

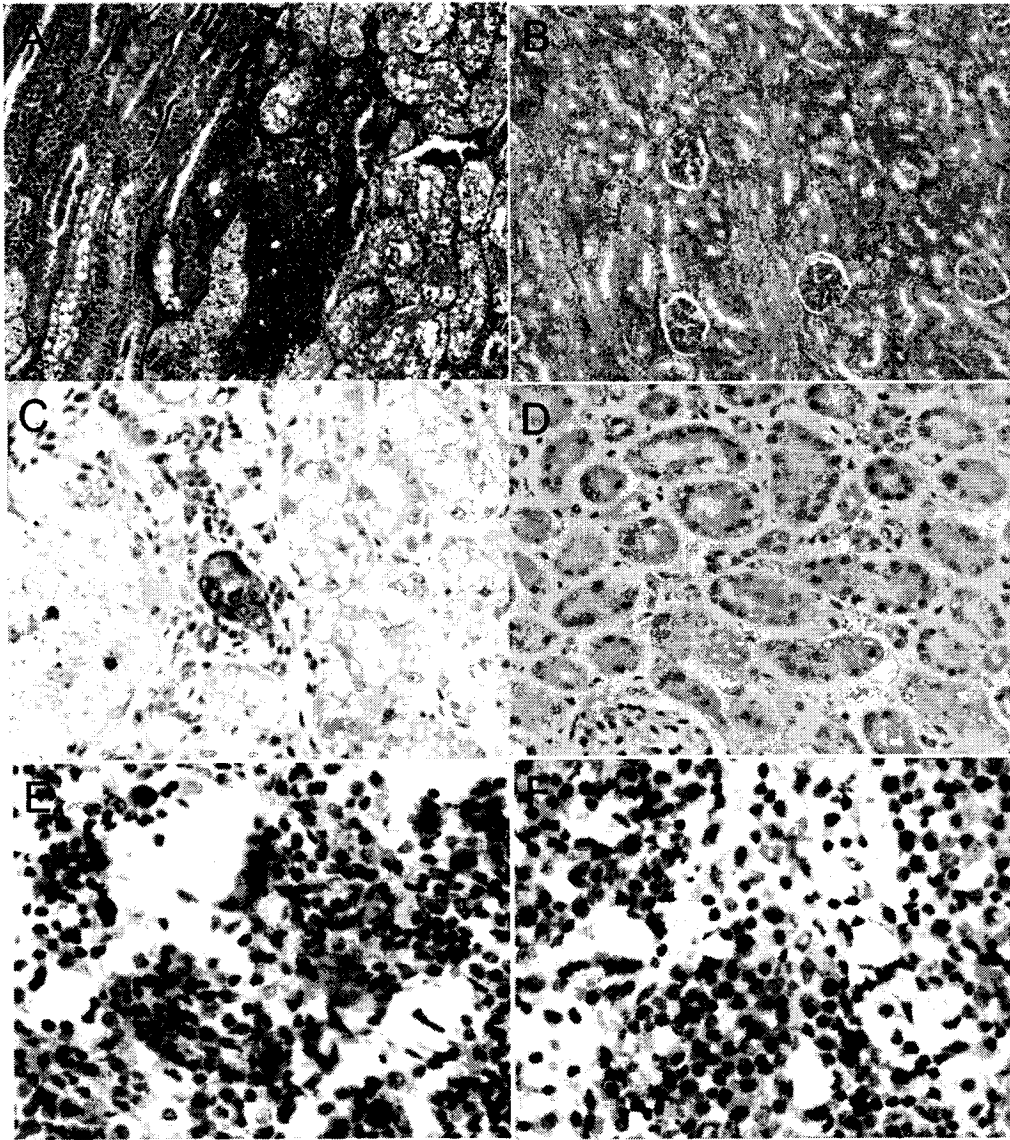


图 10

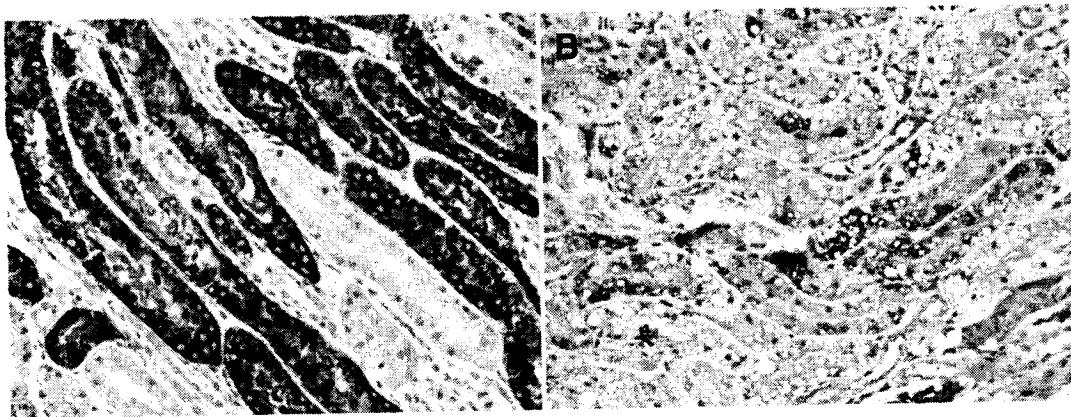
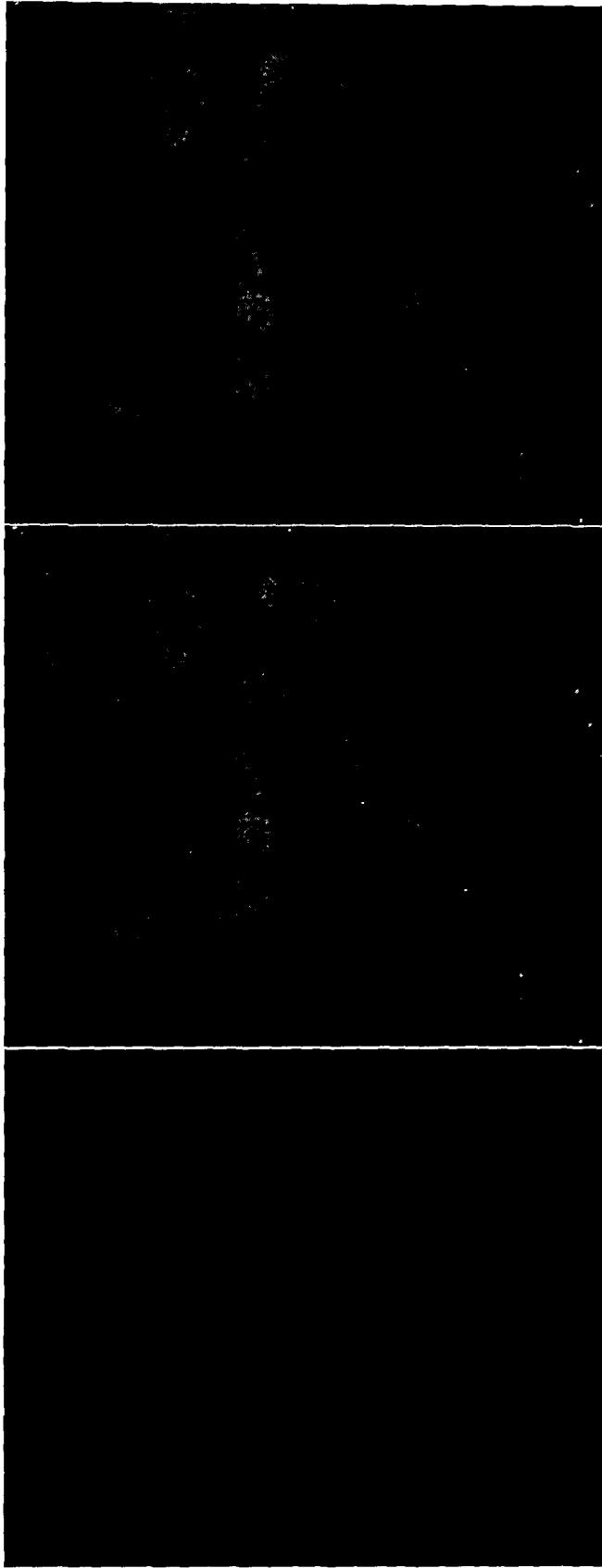


图 11



合并图

豚鼠抗NP和FITC缀合的兔抗豚鼠  
IgG (Invitrogen, Camarillo,  
CA, USA)

小鼠抗人髓性/组织细胞抗原和  
Texas-red缀合的山羊抗小鼠IgG  
(Jackson ImmunoResearch,  
West Grove, PA, USA)

图 12