구제역 Asia1 백신주의 전체 염기서열분석 및 특성

이여주 · 초가기 · 이서용 · 김수미 · 이광녕 · 고영준

이향심 · 조인수 · 남석현¹ · 박종현*

국립수의과학검역원 해외전염병과, ¹아주대학교 생명과학과

(접수 2011. 3. 31, 게재승인 2011. 4. 11)

Analysis of complete genome sequence of foot-and-mouth disease (FMD) Asia1 vaccine strain

Yeo-Joo Lee, Jia-Qi Chu, Seo-Yong Lee, Su-Mi Kim, Kwang-Nyeong Lee,
Young-Joon Ko, Hyang-Sim Lee, In-Soo Cho, Seok-Hyun Nam¹, Jong-Hyeon Park*

Foreign Animal Disease Division, National Veterinary Research and Quarantine Service, Anyang 430-757, Korea

¹Department of Biological Science, Ajou University, Suwon 443-749, Korea

(Received 31 March 2011, accepted in revised from 11 April 2011)

Abstract

Foot-and-mouth disease (FMD) is one of the most infectious diseases affecting cloven-hoofed animals including cattle, sheep, goats, and pigs. Seven serotypes of foot-and-mouth disease virus with multiple subtypes within each serotype have been identified until now. In particular, it has been demonstrated that the outbreak of the serotype Asia1 reported from China, Mongolia and North Korea since 2005 is mostly classified into genetic group V. Though it has been recommended that Asia1 Shamir strain can be used as a high priority vaccine by World References Laboratory for FMD, the complete nucleotide sequences of the strain has not yet been determined. In this study, to be prepared for Asia1 type viruses that may be brought into Korea, the complete genome sequence of this vaccine strain Asia1 Shamir including its 5' and 3' non-coding region was identified.

Key words : Foot-and-mouth disease, Asia1, Vaccine, Complete sequence

서 론

구제역(Foot-and-mouth disease: FMD)은 소, 돼지 등과 같은 우제류에서 체온이 상승하고 입, 혀, 발굽 사이 등에서 수포가 형성되며, 식욕이 저하되는 급성 바이러스성 가축 질병이다. 구제역은 전염력이 매우 강해 이환된 동물은 형성된 수포의 통증 때문에 발육, 운동 및 비유 장애에 따른 생산성의 저하를 일으킨다(Bachrach, 1968).

구제역 바이러스는 Family *Picornaviridae*의 Genus *Aphthovirus*에 속하는 single strand positive RNA를 갖는 non-enveloped capsid virus이다(Alexandersen 등, 2003). 구제역 바이러스의 유전자 길이는 약 8.2 kb로 single polyprotein을 encoding하는 하나의 open reading frame (ORF)를 가지고 있다. 또한, 5' 말단과 3' 말단에 각각 translation 되지 않는 부분인 untranslated region (UTR)이 존재한다(Kitching, 1998). 하나의 ORF는 single polypeptide protein을 encoding하며 이 polyprotein은 세 가지 viral proteases에 의해 4개의 구조 단백질(1A, 1B, 1C, 1D)과 10개의 비구조단백질(L, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B1, 3B2, 3B3,

*Corresponding author: Jong-Hyeon Park, Tel. +82-31-467-1719,
Fax. +82-31-449-5882, E-mail. parkjhvet@korea.kr, parkjh@nate.com

3C, 3D)로 잘린다(Sáiz 등, 2002).

이 중 4개의 구조단백질을 P1 부위라 하는데 이 부분은 FMDV의 capsid protein으로서 capsid를 형성해 RNA genome을 보호하며 early stage를 거쳐 1A-1D로 잘린다. 이러한 1A, 1B, 1C는 외부로 표출되어 있고, 1D의 경우는 capsid 내부에 있어 표면상으로 보이지 않는다. 특히 1D는 cell epitope으로서 역할을 한다(Wong 등, 2000). 또한 1D는 intermolecular disulfide bond로 형성된 dimer로서 구제역의 치료와 예방에서 중요하게 여겨지는 부위이다. 1D의 G와 H 사이에는 β -sheet 구조로 이루어진 G-H loop가 존재하는데 이 loop 내의 Arg-Gly-Asp (RGD motif) sequence가 존재하며(Beard 등, 1999) 이 RGD sequence가 motif가 되어 virus infection의 attachment site가 된다.

또한, 구제역의 원인이 되는 구제역 바이러스는 O, A, Asia1, C, SAT1, SAT2 및 SAT3의 7가지 각기 다른 혈청형으로 구분할 수 있는데(Bachrach, 1968), 이는 viral protein 1 (VP1)의 coding region sequence에 따라 분류할 수 있다. 1D가 숙주세포의 감염성 및 그에 따른 숙주의 범위를 결정하는 capsid protein 중 하나이기 때문에 그 유전자 서열에 따라 혈청형이 결정되는 것이다.

P2 부위는 2A, 2B, 2C로 잘리는데 2A 부분은 18개의 아미노산으로 이루어진 non-functional 부위이며 2C의 전구체인 2BC는 cell membrane과 관련되어 있으며 vesicle proliferation을 유도한다. 또한, 2C 부분은 helicase domain이 존재하여 viral RNA의 합성에 도움을 준다(Grubman 등, 1985).

P3 부분은 3A, 3B, 3C, 3D로 이루어져 있으며 3AB는 VPg의 전구체로 알려졌다. VPg는 5'에 위치하여 RNA replication의 primer로서 기능을 한다고 알려졌다. 3C는 trans-cleavage 기능을 가지기 때문에, P1 부분을 VP0, VP1, VP2로 나눠주는 역할은 물론 대부분의 바이러스 단백질을 형성하는 일을 맡는다. 3D 부분은 RNA polymerase를 coding 부분으로 viral RNA를 주형으로 viral RNA를 합성하는 효소의 기능을 한다(Doedens와 Kirkegaard, 1995).

Asia1형은 구제역 혈청형 중 비교적 안정해 병원성이 약하다고 알려졌으나 동아시아 지역에서는 2005년 중국의 Asia1형의 구제역 발생 이후 지속적으로 Asia1형이 발생하고 있다(Hammond, 2009). 이들은 유전형 Group V에 속하는 바이러스로 인도에서 분리된 바이러스와 유전적으로 관련이 깊은 것으로 확인되었다(박 등, 2008a). 이러한 우리나라 주변 지역의 발생상황을 고려

하면 A형과 O형 이외에도 이 Asia1형 바이러스가 국내에 유입될 발생 상황에 대한 대비가 필요할 것으로 생각한다. Asia1/Shamir는 세계동물보건기구(Office international des épizooties, OIE)에서도 우선 순위가 높은 것으로 추천하고 있으며 현재 우리나라에서 백신주로 선정되어 있으나 아직 그 바이러스의 전체 염기서열이 밝혀져 있지 않다. 백신주는 바이러스 유형형에 따라 달라질 수 있어 대부분의 혈청형의 경우 발생하는 바이러스의 유형형에 따라 여러 백신주가 선정, 추천되고 있으나 Asia1 혈청형의 경우는 Asia1/ Shamir 한 가지만 추천하고 있다. 따라서 이 논문에서는 국내에 유입 가능성이 있는 Asia1 혈청형의 바이러스에 대비해 백신주 Asia1/Shamir의 전체 염기서열을 확인하고 이를 통해 방어 가능성을 예측, 구제역 발생시 빠른 대처가 가능하도록 염기서열 분석을 통한 바이러스의 특성을 파악해 보고자 하였다.

재료 및 방법

바이러스 및 RNA 추출

실험에 사용한 구제역 바이러스는 백신주인 Asia1/Shamir (ISR 3/89) 주로 2009년 세계 구제역 표준연구소로부터 Bovine thyroid cell (BYT)에서 한번 계대 후 Baby hamster kidney cell (BHK)에서 3번 계대한 바이러스를 분양받아 국립수의과학검역원(National Veterinary Research and Quarantine Service, NVRQS)의 Biosafety level III (BL-3) 실험실에서 실험을 수행했다. 바이러스 RNA는 RNeasy MINI kit(QIAGEN, USA)를 이용하여 제조사에서 추천한 방법대로 추출하였다.

cDNA의 합성 및 PCR 증폭

SuperScript™ First-Strand Synthesis System (Invitrogen, USA)을 이용해 RNA로부터 cDNA 합성하였다. RNA 5 μ l, primer로는 oligo dT를 1 μ l 그리고 10 mM dNTPs를 1 μ l, 총 10 μ l로 65°C에서 5분 반응 후 ice에서 최소 1 분간 처리하였다. 그리고 50°C에서 50분, 85°C에서 5분 반응 후 RNase H를 1 μ l를 넣고 37°C에서 20분간 반응시켜 나머지 RNA를 제거하였다. 합성된 cDNA 2 μ l를 Phusion® Hot Start enzyme (Finnzyme, Finland)을 이용해 특이적으로 결합 가능한 primer를 합성하고(Table 1), 5

Table 1. Oligonucleotides used for PCR of the full-length Asia1/Shamir genome

Primers	Direction	Position	Sequence (5'→3')
37F	Sense	37~57	CAACGACAGCTCCTGCATTG
947R	Anti-sense	927~947	CTTAGCCTGTCACCAAGTGTC
220F	Sense	220~240	ACCTGGTCGTTAGCGCTGTC
710R	Anti-sense	685~710	TCTTTCCAGGTCTAGAGGGGTGACA
726F	Sense	726~746	ACTCCACGCTCGGTCCACTA
2289R	Anti-sense	2269~2289	ACAGCAGTCACCTCTATGTC
1984F	Sense	1984~2004	TGAAGACCGCATTCTCACCA
3925R	Anti-sense	3905~3925	TCCTGCCAACTTGAGTAGG
3635F	Sense	3635~3655	CGTGTGCTGGCAACAGTGTA
5674R	Anti-sense	5654~5674	CTTGTCATCCGTGGTGATGT
5411F	Sense	5411~5431	GGCCAACACGAAGCAGCAAT
7591R	Anti-sense	7571~7591	GATAATGCTTGTCGCGGAAC
7303F	Sense	7303~7323	AATTGGCTCGGCGGTGCGTT
5' RACE			GGGCACGCGTCGACTAGTACG
3' RACE			CTGTGAATGCTGCGACTACGAT

Table 2. Full-length sequences of foot-and-mouth disease viruses serotype Asia1 used in this study

Strain	Year	Country	Host	Serotype	GenBank accession no.
Asia1/Shamir	1989	Israel	—	Asia1	—
YNBS/58	2003	China	Bovine	Asia1	AY390432
IND61-02	2002	India	Bovine	Asia1	DQ989318
IND97-03	2002	India	Bovine	Asia1	DQ989323
IND148-01	2000	India	Buffalo	Asia1	DQ989317
IND139-02	2002	India	Bovine	Asia1	DQ989322
IND491/97	1985	India	—	Asia1	AY687334
HNK/CHA/05	—	China	Bovine	Asia1	EF149010
IND37-02	2002	India	Buffalo	Asia1	DQ989311
Asia1Leb83	1983	Lebanon	—	Asia1	AY593798
Asia1-3	1963	Israel	—	Asia1	AY593797
IND63/72	—	India	—	Asia1	AY304994
VN/QT03/2007	2007	Vietnam	Bovine	Asia1	GU125645
MOG/05	2005	Mongolia	Bovine	Asia1	EF614458
WHN/CHA/06	2006	China	Pig	Asia1	FJ906802
JS/CHA/05	2005	China	Bovine	Asia1	EF149009
Asia1-1	1954	Vietnam	—	Asia1	AY593795
VN/LC04/2005	2005	Pakistan	Buffalo	Asia1	GU125646
O1Manisa	1969	Turkey	—	O	AY593823

개의 단편으로 나누어 PCR을 수행하였다. Phusion[®] Hot Start enzyme의 제조사에서 제시된 protocol에 따라 PCR mix는 최종 50 µl가 되게 조정하였다. PCR 조건은 98°C에서 1분 후 denaturation은 98°C/10초, annealing은 65°C/15초, extension은 72°C/ 1분으로 25 cycle, 그리고 마지막 extension은 72°C에서 7분간 실시하였다.

클로닝

전체 DNA 중 poly C 서열이 포함된 5' region 근처의

352nt부터 947nt까지의 염기서열 부분은 primer 220F와 710R (Table 1)로 PCR 수행한 후 QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN, USA)를 이용해 agarose gel에서 분리, 정제하였고 그 후 pGEM[®]-T Easy vector (Promega, USA)에 삽입하였다. 그 후 형성된 콜로니를 선별하여 AccuPower[®] PCR premix (Bioneer, Korea)를 이용해 M13 forward와 M13 reverse universal primer를 이용, colony PCR을 시행해 클로닝이 확인된 플라스미드를 DNA 염기서열 분석을 하였다.

바이러스 유전자의 염기서열 분석

염기서열 분석은 M13 forward와 M13 reverse universal primer를 이용하여 ABI Prism 3730xi DNA sequencer (Applied BiosystemsTM, Life TechnologiesTM, USA)로 수행하였다. 염기서열의 Align 및 분석, 유사도 분석은 Clone Manager professional suite (Scientific & Educational Software, USA), DNASTAR package (DNASTAR, INC., USA)를 이용하여 결과를 얻었다. Phylogenetic tree의 제작과 identity 분석에는 MEGA version 3.1 (Center for Evolutionary Medicine and Informatics, USA)을 이용했으며, 염기서열의 similarity를 분석에 Simplot 3.5.1 software를 이용하여 자료를 정리하였다. 전체 염기서열의 Align 비교에 이용한 혈청형은 Table 2와 같다.

결 과

전체 염기서열 분석

이 실험에서 분석된 Asia1/Shamir의 전체 유전자 (Table 2)의 크기는 poly C와 Internal ribosome entry site (IRES) 등을 포함한 5'-UTR 부분 1,100nt와 6,989nt 길이의 ORF, 3'-UTR 110nt를 포함해 8,202 bp였다. ORF는 2,329개의 polyprotein을 암호화하며 poly C 부위 cytosine의 개수는 실험 시 마다 다양하게 나타났으나 최소 15개 이상으로 확인되었다.

전체 유전자의 염기서열이 밝혀진 strain과 phylogenetic tree를 만들어 비교해 보았을 때, group III와 가까운 위치에 속하는 것을 확인할 수 있었고, P1 부위, 1D 부위의 염기서열로 비교했을 때도 역시 같은 결과를 보였다(Fig. 1).

전체 유전자의 뉴클레오타이드 서열과 아미노산 서열의 유사도 비교

다른 구제역 바이러스와 뉴클레오타이드 서열 및 아미노산 서열의 유사도를 각각 비교해본 결과, 구조단백질인 P1 부위 1A부터 1D까지의 부위가 각각 평균 74.5~89.9%, 67.3~71.9% 정도였으며 비구조 단백질 P2는 뉴클레오타이드 서열이 평균 91.3~93.8%, 아미노산은 80.2~83.6%, P3는 각각 91.4~93.2%, 77.4~84.3%로 평균범위를 보였다. P1 부위가 다른 부위의 91.4~100%,

Fig. 1. Phylogenetic trees based on full-length sequences (A), P1 region sequences (B) and 1D region sequences (C) of FMDV Asia1/Shamir and other reference Asia1 strains (IND: India, MOG: Mongolia, CHA: China, Pak: Pakistan, VN: Vietnam, HNK: HongKong, Leb: Lebanon, ISR: Israel).

77.4~95.1%의 유사도 평균보다 낮은 수치를 보였다. 그중에서도 1D 부분의 유사도가 뉴클레오타이드 서열, 아미노산 서열 모두 74.5%, 67.3%로 가장 낮은 것을 확인할 수 있었다(Table 3).

Table 3. The genomic organization of Asia1/Shamir and sequence similarities compared with other FMDV reference strains

Position of genome	Nucleotides		Nucleotide similarity (%)			Amino acid similarity (%)		
			Minimum	Maximum	Average	Minimum	Maximum	Average
P1	5' UTR	1,096	56.4	99.9	85.1	—	—	—
	L	601	86.0	100.0	87.9	91.5	100.0	95.1
	1A	255	85.1	91.4	89.4	58.8	75.3	69.6
	1B	654	86.2	92.4	89.2	64.2	78.0	71.9
	1C	657	86.7	91.8	89.9	63.2	76.8	71.8
P2	1D	627	54.9	100.0	74.5	54.5	76.8	67.3
	2A	54	83.3	94.4	91.3	66.7	88.9	83.6
	2B	462	91.9	95.1	93.8	80.8	86.5	84.4
P3	2C	954	89.9	93.9	92.6	73.3	84.0	80.2
	3A	459	75.9	93.5	91.4	67.3	83.0	78.7
	3B	141	91.5	96.5	94.0	76.6	89.4	84.3
	3C	711	90.3	99.9	91.7	73.4	79.3	77.4
	3D	1,415	91.3	100.0	93.2	77.5	83.4	81.8
	3' UTR	110	62.3	94.3	88.4	—	—	—

Fig. 2. Similarity plot for the comparison of the complete genomic sequences of Asia1/Shamir and worldwide strains. The x-axis indicates nucleotide positions along the alignment and the y-axis denotes the percentage similarity.

뉴클레오타이드 서열 중 가장 유사성이 낮은 부위는 1D, 5' UTR, 3' UTR 순으로 확인되었으며 아미노산 서열 중에서 가장 유사성이 낮은 부위는 1D, 1A, 1C, 1B 순이었다. 뉴클레오타이드 중 가장 높은 유사성을 보이는 것은 3B, 2B, 3D, 2C 순으로 비구조 단백질이었으며 아미노산 서열은 2B, 3C, 2A, 3D 순이었다.

Simplot software를 이용하여 Asia1/Shamir 서열을 query 서열로 설정하여 그려본 유사도 그래프 역시 1D 부분에서 그래프 차이가 벌어지는 변화를 볼 수 있었다 (Fig. 2).

유사도 그래프 분석 결과 1D, 1B, L, 5' UTR 순으로

그 변화가 커짐을 확인할 수 있었고, 전반적으로 구조 단백질이 포함된 부위인 5' UTR에서 P1까지의 변화가 뚜렷하였다. 비구조 단백질 부위에서는 P2보다는 P3 부위가 유사도 범위가 더 넓었으며 P1 부위보다는 낮았다. P2와 3' UTR의 변화는 전반적으로 낮은 것으로 확인되었다.

1D 부위 염기서열 분석 결과

1D 부위의 서열을 바탕으로 radial phylogenetic tree를 확인한 결과 Asia1/Shamir 백신주는 기존에 알려진 gen-

Fig. 3. Phylogenetic tree analysis of Asia types of FMDV based on 1D nucleotides.

otype의 어느 그룹에도 속하지 않았다. Shamir는 group III, VI, I과 유전적으로 가까운 곳에 있었으며 group II, group IV 및 group V와는 유전적 거리를 두고 있음이 확인되었다(Fig. 3).

1D의 아미노산 서열을 분석한 결과 Shamir와 같은 유전적 서열을 보였던 레바논 분리주인 leb89iso주를 제외하고는 전체적으로 크게 차이가 나는 부위는 5개의 아미노산이었다(Fig. 4). 그 부위는 35, 93, 95, 135, 155 아미노산에 해당하는 부위로 다른 Asia1 바이러스와는 달랐던 아미노산의 변화의 특징을 보였다(Table 4).

고 찰

구제역 바이러스는 아프리카 지역에서 발생하는 SAT 혈청형을 제외한 O, A, Asia1형이 대부분 유럽 및 아시아 지역에서 발생에 대비가 필요한 혈청형이다. 그 중 Asia1 혈청형은 group I~VI로 나누어 분류할 수 있다. 주로 아시아 지역에서만 발생한다고 알려졌으나 (Mohapatra 등, 2004; Sanyal 등, 2004; Biswas 등, 2006) 터키 및 그리스 등지에서 Asia1 혈청형의 발생이 보고되었다(Valarcher 등, 2009).

변이가 심하여 여러 가지 후보 백신주가 존재하는 다른 혈청형에 비해 Asia1형은 유전적 변이가 심하지 않은 것으로 알려져 있어 Shamir주만이 세계표준연구소에서 백신주로 추천하고 있다(박 등, 2008b). 이 백신주는 항원 영역이 넓어 지속적으로 Asia1 바이러스를 방어할

수 있는 유일한 백신주로 유지되고 있으며 최근 우리나라 주변에서 발생하고 있는 구제역 바이러스의 발병 상황을 볼 때 이에 대한 대비가 필요한 상황이다(Knowles, 2007). 주변지역에서 유입 위험이 큰 바이러스와 유사한 백신주의 적절한 선정 및 이에 따른 백신정책은 바이러스의 전파를 막는 중요한 요소가 될 수 있다. 이러한 실제적인 백신 정책의 효용성을 유전적인 변화 측면에서 판단할 수 있도록 이번 실험을 시도하게 되었다.

이번 실험의 결과로 구제역 바이러스 백신주 Shamir와 알려진 모든 Asia1 혈청형과의 유사율 및 유사도 그래프 비교에서 예상대로 구조단백질인 P1의 차이가 가장 크게 나타났으며, 비구조 단백질인 P2 및 P3 부위에서는 변화가 심하지 않았다. P1 부위 중 특히 1D(VP1) 서열은 세포와의 결합부위로 알려졌으며, 뉴클레오타이드와 아미노산 서열에서 가장 변화가 심한 부위라는 것이 이번 결과로 다시 한 번 증명되었다. 따라서 이 결과는 Shamir주와의 변화 부위를 판단하기 위해서 P1 부위와 1D 부위를 분석하면 방어가 가능한 항원의 변화를 알 수 있는 후보 부위라는 것이 확인되었다.

1D의 아미노산 서열에서 다른 Asia1 바이러스와 5개 residue (35, 93, 95, 135, 155)의 확연한 차이를 보인 것은 Shamir주의 특징이었다. 특히 residue 140~157번째에 해당하는 부위는 세포 수용체 integrin과 결합부위인 RGD 서열이 존재하는 곳으로 다른 바이러스들과 비교에도 많은 차이가 보였다.

세계적인 추세와 더불어 우리나라는 아시아지역에서 흔하게 발생하고 있는 3종의 혈청형에 대한 대비 태세

Fig. 4. Alignment of the deduced amino acid sequences of 1D surface proteins of Asia1/Shamir compared with other serotype Asia1 FMDV representatives. Dot(.) indicates amino acid identity with the consensus sequence.

Table 4. Amino acid differences among the 1D proteins of FMDV

Amino acid residues*	Amino acids present in FMDV	
	Asia1/Shamir and leb89iso	Other Asia1 serotypes
35	I	V
93	N	D
95	A	S
135	A	T
155	A	G/N/E

*Amino acid residues are numbered from the amino terminus to the carboxyl terminus.

를 갖추지 않으면 안 된다(Paton 등, 2005). 따라서 예방 백신도 Asia1형을 비롯한 O 및 A형에 대한 3종 혈청형에 대한 예방체계를 구축하여야 하며, 지속적으로 긴급 발생 상황 시 주변지역의 발생 지역형과 및 유전적 분석에 의한 관련된 적절한 유전형 백신으로 개발하거나 비축하여야 할 것이다.

결론

이번 실험의 결과, 구제역 바이러스 백신 주 Shamir의 전체 염기서열은 8,209 bp로 전체 유전자의 염기서열이 밝혀진 다른 바이러스주와 비교했을 때 group III와 가까운 것으로 밝혀졌다. 또한, 염기서열이 알려진 모든 Asia1 혈청형과의 유사율 및 유사도 비교에서 예상대로 구조 단백질인 P1의 차이가 가장 크게 나타났으며, 비구조 단백질인 P2 및 P3 부위에서는 변화가 심하지 않았으며, 아미노산 서열 중에서 가장 유사성이 낮은 부위는 P1 부위로 1D, 1A, 1C, 1B 순이었다. 이 중 특히 1D(VP1) 서열은 세포와의 결합부위로 알려졌으며, 뉴클레오타이드와 아미노산 서열에서 가장 변화가 심한 부위라는 것이 이번 결과로 다시 한 번 확인되었다. 또한, 1D의 아미노산 서열에서 다른 Asia1 바이러스와 5개 residue에서 뚜렷한 차이를 보인 것은 Shamir주의 특징이었다. 따라서 P1 부위, 특히 1D 부위의 염기서열 분석이 구제역 바이러스의 특성 파악 및 방어 가능성 예측을 가능하게 해줄 강력한 후보라는 것이 확인되었다. 1D 부위의 epitope 부위 염기서열 분석으로 백신주의 방어 가능성을 예측할 수 있다면 Asia1 혈청형의 바이러스가 국내 유입되었을 때라도 특정 부위의 염기서열 분석만으로 빠른 대처가 가능하리라 생각한다.

참 고 문 헌

- 박종현, 이광녕, 김수미, 고영준, 이항심, 권창희, 양창범. 2008a. 구제역의 최근 세계적 발생 특성과 분자역학적 고찰. *한국수의공중보건학회지* 32(1): 61-68.
- 박종현, 이광녕, 김수미, 고영준, 이항심, 허은정, 주이석, 권창희, 양창범. 2008b. 구제역 예방 백신의 현재와 미래. *한국수의공중보건학회지* 32(2): 173-181.
- Alexandersen S, Zhang Z, Donaldson AI, Garland AJ. 2003. The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *J Comp Path* 129(1): 1-36.
- Bachrach HL. 1968. Foot-and-mouth disease. *Annu Rev Microbiol* 22: 201-244.
- Beard C, Ward G, Rieder E, Chinsangaram J, Grubman MJ, Mason PW. 1999. Development of DNA vaccines for foot-and-mouth disease, evaluation of vaccines encoding replication and non-replicating nucleic acids in swine. *J Biotechnol* 73(2-3): 243-249.
- Biswas S, Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Mohapatra JK, Manoj Kumar R, Bandyopadhyay SK. 2006. Sequence analysis of the non-structural 3A and 3C protein-coding regions of foot-and-mouth disease virus serotype Asia1 field isolates from an endemic country. *Vet Microbiol* 116(1-3): 187-193.
- Doedens JR, Kirkegaard K. 1995. Inhibition of cellular protein secretion by poliovirus proteins 2B and 3A. *Embo J* 14(5): 894-907.
- Grubman MJ, Morgan DO, Kendall J, Baxt B. 1985. Capsid intermediates assembled in a foot-and-mouth disease virus genome RNA-programmed cell-free translation system and in infected cells. *J Virol* 56(1): 120-126.
- Hammond J. 2009. OIE/FAO World Reference Laboratory report, January-March 2009, Foot-and-mouth Disease. World Reference Laboratory, Pirbright: 1-33.
- Kitching RP. 1998. A recent history of foot-and-mouth disease. *J Comp Pathol* 118(2): 89-108.
- Knowles NJ. 2007. Update on the world situation in relation to FMD. In: OIE regional coordinational unit (ed). Report of 13th meeting of the OIE Sub-commission for Southeast Asia. Appendix 1. OIE, Bangkok: 11.
- Mohapatra JK, Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Sabarinath GP, Manoj Kumar R, Venkataramanan R, Bandyopadhyay SK. 2004. Sequence variability in the structural protein-encoding region of foot-and-mouth disease virus serotype Asia1 field isolates. *Res Vet Sci* 77(2): 153-161.
- Paton DJ, Valarcher JF, Bergmann I, Matho OG, Zakharov VM, Palma EL, Thomson GR. 2005. Selection of foot and mouth disease vaccine strains-a reviews. *Rev Sci Tech* 24(3): 981-993.
- Sáiz M, Núñez JI, Jimenez-Clavero MA, Baranowski E, Sobrino F. 2002. Foot-and-mouth disease virus: biology and prospects for disease control. *Microbes Infect* 4(11): 1183-1192.
- Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Bandyopadhyay SK. 2004. Emergence of a novel subgroup within the widely circulating lineage of foot-and-mouth disease virus serotype Asia1 in India. *Res Vet Sci* 76(2): 151-156.
- Valarcher JF, Knowles NJ, Zakharov V, Scherbakov A, Zhang Z, Shang YJ, Liu ZX, Liu XT, Sanyal A, Hemadri D, Tosh C, Rasool TJ, Pattnaik B, Chumann KR, Beckham TR, Linchongsabongkoch W, Ferris NP, Roeder PL, Paton DJ. 2009. Multiple origins of foot-and-mouth disease virus serotype Asia 1 outbreaks, 2003-2007. *Emerg Infect Dis* 15(7): 1046-1051.
- Wong HT, Cheng SC, Chan EW, Sheng ZT, Yan WY, Zheng ZX, Xie Y. 2000. Plasmids encoding foot-and-mouth disease virus VP1 epitopes elicited immune responses in mice and swine and protected swine against viral infection. *Virology* 278(1): 27-35.