

구제역 Asia1 백신의 방어 유전형 분석

이여주 · 초가기 · 이서용 · 김수미 · 이광녕 · 고영준
이향심 · 조인수 · 남석현¹ · 박종현*

국립수의과학검역원 해외전염병과, ¹아주대학교 생명과학과

(접수 2011. 3. 31, 게재승인 2011. 4. 11)

Analysis of protective genotype of foot-and-mouth disease (FMD) Asia1 vaccine

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

Asia1/Shamir that has been recommended by World Reference Laboratory for foot-and-mouth disease (FMD) is used as a vaccine strain, and is being prepared in many countries including Korea. Although it is assumed that vaccine strain Asia1/Shamir has a wide antigenicity, sufficient molecular biological analysis has not been accomplished yet. Complete genome sequence analysis showed that the region with the most severe variations was 1D region of structural protein-coding sequence; particularly amino acid 141~157 residues in 1D region RGD sites for binding to susceptible cells. In addition, five amino acids in 1D region were identified as characteristic sites that are different from other known Asia1 viruses. Asia1/Shamir strain was shown to be genetically similar to group VI that had occurred in the Middle East, but showed low level of genetic similarity to the group V viruses that had occurred in the Southeast Asia and China. It is considered that, if these viruses, group I and II including group V are introduced into Korea, care would be paid in case of inoculating the vaccine strain Shamir available in Korea.

Key words : Foot-and-mouth disease, Asia1, Vaccine, 1D region

서 론

구제역(foot-and-mouth disease, FMD)은 소, 돼지, 양, 염소 및 사슴 등과 같은 우제류 동물에서 체온이 상승하고 입, 혀, 유두 및 발굽 사이에 수포가 형성되는 급성 바이러스성 질병으로 구제역에 걸린 동물은 형성된 수포의 통증 때문에 발육, 운동 및 비유장애에 따른 현저

한 생산성의 저하를 일으킨다(Bachrach, 1968). 동물 질병 중에서 전염력이 가장 강한 질병 중 하나로써 세계동물보건기구(Office International des Epizooties, OIE)에서 전파력이 빠르고 국제교역상 경제피해가 큰 질병으로 분류하여 관리하고 있으며, 우리나라에서도 제1종 가축전염병으로 지정하여 관리하고 있다(Grubman 등, 1985; Sáiz 등, 2002). 구제역이 발생하게 되면 관련 가축과 그 생산물의 수출 중단 및 방역 비용 등으로 인해 큰 경제적 손실을 야기할 수 있다. 우리나라에서는 1933년 발

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

생이 종식된 후 1934년부터 2000년 3월까지 66년간 구제역 발생이 없어 구제역 청정국으로 분류됐으나 2000년 15건과 2002년 16건의 구제역이 발생하였다(Shin 등, 2003; Wee 등, 2004). 2010년에도 A형 6건, O형 11건이 발생하였고 2010년 11월 발생한 O형은 아직 진행 중이다(www.oie.int).

Asia1 형은 7개 혈청형 중 비교적 유전적 및 항원적으로 안정해 병원성은 비교적 다른 혈청형에 비해 약하다고 알려졌으나 2002년 이후 서남아시아에서 주로 발생하던 Asia1 혈청형의 구제역 바이러스가 2005년 이후 지속적으로 중국, 러시아, 몽골 등 우리나라 주변 지역에서 발생하고 있다. 이들은 7개 혈청형 중 유전형 Group V에 속하는 바이러스로 Group V는 인도에서 분리된 바이러스와 밀접하게 유전적으로 관련성 있는 바이러스로 확인되었다(박 등, 2008). 또한, OIE에 발표된 사실로는 북한에서 2007년 3월 구제역 발생을 공식 보고하였다.

OIE의 추천을 받아 백신주로 사용되고 있는 Asia1/Shamir는 우리나라를 비롯한 세계 여러 국가에서 발생에 대비해 준비하고 있는 백신 바이러스 주(Valarcher 등, 2009)이지만 아직 그 바이러스에 대한 염기서열이 밝혀져 있지 않다. 구제역 바이러스 백신주는 바이러스 유행형에 따라 달라질 수 있어서 대부분의 혈청형의 경우 발생하는 바이러스의 유행에 따라 많은 백신주가 선정되어 추천되고 있으나 Asia1 혈청형의 경우는 Asia1/Shamir 한 가지만을 추천하고 있다(Knowles, 2007). 따라서 Shamir 백신주는 광범위한 공통항원성을 지니고 있을 것으로 여겨지나(박 등, 2009) 아직 분자생물학적인 분석은 미흡한 실정이다. 따라서 이 논문에서는 국내에 유입 가능성이 있는 Asia1형의 바이러스에 대비해 1D region 염기서열을 분석하고 이 백신주의 방어 가능한 방어 유전형을 분석해보고자 하였다.

재료 및 방법

바이러스 및 세포

실험에 사용한 구제역 바이러스는 백신주인 Asia1/Shamir (ISR 3/89)주로 2009년 세계 구제역 표준연구소(World Reference Laboratory Institute for Animal Health, WRLFMD UK)로부터 Bovine thyroid cell (BYT)에서 한번 계대 후 Baby hamster kidney cell (BHK)에서 3번 계대

한 바이러스를 분양받아 국립수의과학검역원(National Veterinary Research and Quarantine Service, NVRS)의 Biosafety level III (BL-3) 실험실에서 실험을 수행했다.

바이러스 RNA 추출 및 cDNA 합성

바이러스 RNA는 RNeasy MINI kit (QIAGEN, USA)을 이용하여 제조사에서 추천한 방법대로 사용하여 추출한 후 SuperScript™ First-Strand Synthesis System (Invitrogen, USA)을 이용해 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA 2 µl를 Phusion® Hot Start enzyme (Finnzyme, Finland)을 이용해 특이적으로 결합 가능한 primer를 합성하여 PCR을 수행하였다(Table 1). 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.

바이러스 유전자 클로닝

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 Biosystems™, Life Technologies™, USA)로 수행하였다. 염기서열의 Align 및 분석, 유사도 분석은 Clone Manager professional suite (Scientific & Educat-

Table 1. Oligonucleotides used for PCR to amplify the 1D region* of Asia1/Shamir genome

Primers	Direction	Position	Sequence (5'→3')
1984F	Sense	1984~2004	TGAAGACCGCATCTCACCA
3925R	Anti-sense	3905~3925	TCCTGCCAACTTGAGTAGG

*1D region: from 3264nt to 3890nt.

Table 2. 1D region 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	—
AFG/1/2001	2001	Afghanistan	Bovine	Asia1	DQ121109
AFG/4/2001	2001	Afghanistan	Bovine	Asia1	DQ121110
AFG/26/2003	2003	Afghanistan	Bovine	Asia1	EF457989
AFG/33/2003	2003	Afghanistan	Bovine	Asia1	EF457990
AFG/138/2004	2004	Afghanistan	Bovine	Asia1	EF457994
AFG/116/2004	2004	Afghanistan	Bovine	Asia1	EF457993
BHU/27/2002	2002	Bhutan	—	Asia1	DQ121111
GRE/1/84	1984	Greece	Bovine	Asia1	EU553909
GRE/2/2000	2000	Greece	—	Asia1	DQ121113
HKN/1/2005	2005	Hong Kong	Bovine	Asia1	DQ121114
HKN/2/2005	2005	Hong Kong	Bovine	Asia1	DQ121115
IND/WBN/117/85	1985	India	—	Asia1	AY687334
IRN/1/73	1973	Iran	—	Asia1	EU553912
IRN/58/99	1999	Iran	—	Asia1	DQ121122
IRN/4/2001	2001	Iran	Bovine	Asia1	DQ121118
IRN/25/2004	2004	Iran	Bovine	Asia1	DQ121120
IRN/30/2004	2004	Iran	—	Asia1	FJ785246
IRN/31/2004	2004	Iran	—	Asia1	DQ121121
ISR/1/57	1957	Israel	—	Asia1	EU553913
MYA/2/2001	2001	Myanmar	Bovine	Asia1	DQ121123
PAK/2/98	1998	Pakistan	Bovine	Asia1	EU553914
PAK/20/2003	2003	Pakistan	—	Asia1	DQ121128
PAK/69/2003	2003	Pakistan	Bovine	Asia1	DQ121127
PAK/1/2004	2004	Pakistan	—	Asia1	DQ121128
TUR/15/73	1973	Pakistan	Bovine	Asia1	EU553917
TUR/8/99	1999	Turkey	Bovine	Asia1	DQ121130
TUR/6/2000	2000	Turkey	Bovine	Asia1	EU553916

ional 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. 이 실험에서 분석된 Asia1/Shamir의 1D의 유전자 서열과 비교에 함께 이용한 reference 유전자 염기서열은 GenBank에서 이미 공개된 전체 cDNA를 확인하여 비교하였다(Table 2).

결 과

1D 부위의 염기서열과 아미노산 서열의 유사도 비교

Asia1/Shamir의 1D의 유전자 서열을 결정하고, Asia1 바이러스를 그룹별로 1D 부위의 아미노산 서열 유사도를 분석한 결과 세 부위의 epitope 부위에서 유사도가 낮은 것을 볼 수 있었다(Fig. 1).

유전형별로 1D부위를 뉴클레오타이드와 아미노산의 유사성을 수치적으로 분석한 결과에서 아미노산 유사성이 높은 순은 group VI, IV, II, III, V, I 순이었다. 뉴클레오타이드 유사성의 높은 순서로는 group VI, IV, II, V, III, I 순이었다.

1D 부위의 r1 value와의 상관성

기존에 알려진 r1 value의 비교에서 아미노산 유사도가 약 70%가 넘어야 0.3 이상의 좋은 방어 수치를 보임이 확인되었다(Table 3).

r1 value가 알려진 FMDV strain과 Shamir 백신주의 1D 부위의 아미노산 서열 일치도를 비교했을 때, r1 value가 높은 Group II에 속하는 Asia1/KRG/1/04주가 일치도 역시 가장 높은 93.36%였으며 r1 value가 낮은 Asia1/Amursky/Rus/05주의 1D region의 일치 정도는 91.94%로 비교군 가운데 가장 낮았다. 세 개의 epitope 중 특히 B cell의 epitope로 알려진 141~160 residue (이하 epitope2로 명명)에서 일치도가 가장 낮았으며 또 그 서열의 일

치도 변화 역시 그룹 간의 차이가 컸다(Table 4).

그리고 r1 value와 1D 전체 서열의 일치도, 각 epitope 서열의 일치도 사이의 상관계수 r^2 값을 구했을 때 r1 value와 1D 전체 서열 사이의 상관계수 r^2 가 0.042, epit-

ope 1과의 r^2 가 0.202, epitope2와 r^2 가 0.796 (Fig. 2A), 그리고 세 부위의 epitope 모두를 합한 것과의 r^2 가 0.789 (Fig. 2B)로 epitope 2가 전체 epitope의 일치하는 정도에 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있었다.

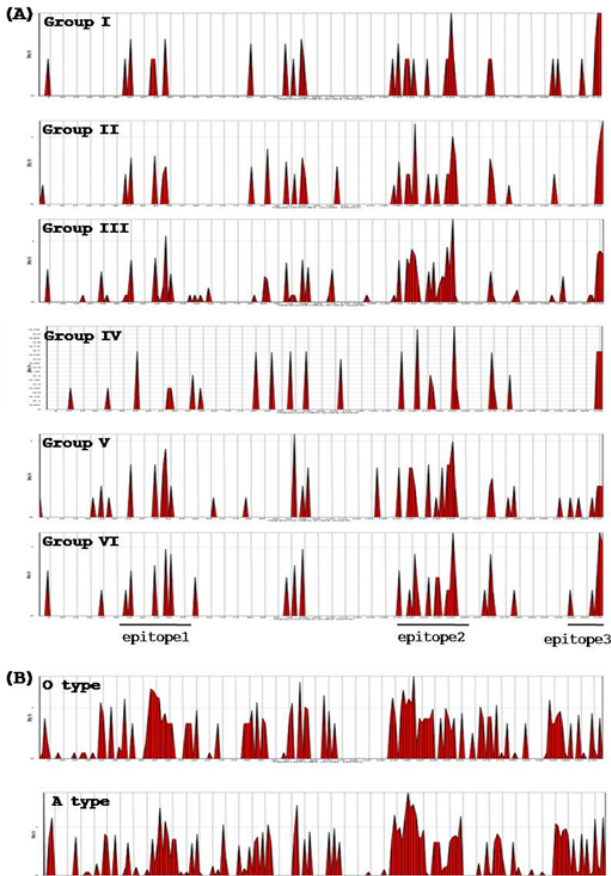


Fig. 1. Display of antigenic variations in 1D region (213 amino acids) among FMDV Asia1/ Shamir and other Asia1 reference viruses (A) and control with O type, A type reference virus (B). Epitope1, 2 and 3 represent 21~40, 141~160, and 200~211 residues, respectively.

고 찰

전 세계적으로 볼 때 구제역 바이러스의 상재지역은 크게 동남아시아, 중동, 아프리카, 남미 등으로 구분할 수 있으며(Hammond, 2009a; 2009b), 이 바이러스는 아프리카 지역에서 발생하는 SAT 혈청형을 제외하면 O, A, Asia1형이 대부분 발생하는 혈청형이다. 유럽 및 아

Table 3. Comparison among nucleotide, deduced amino acid and r1 value in FMDV Asia1 genotypes using Asia1/ Shamir as a reference

Group	Sequence	Minimum	Maximum	Average	r1 value*
Group I	Nucleotide	83.6	87.1	84.9	0.14
	Amino acid	61.2	68.9	64.6	
Group II	Nucleotide	85.5	88.2	87.4	0.51
	Amino acid	64.9	74.4	71.8	
Group III	Nucleotide	85.2	86.1	85.6	N/A**
	Amino acid	64.9	66.8	66.2	
Group IV	Nucleotide	90.1	91.9	91.1	0.36~0.39
	Amino acid	76.1	81.3	78.5	
Group V	Nucleotide	85.5	86.1	85.8	0.18~0.45
	Amino acid	64.9	66.8	65.7	
Group VI	Nucleotide	92.9	94.8	93.4	N/A
	Amino acid	88.3	88.9	88.6	

*r1=reciprocal titre of reference serum against vaccine virus. r1 value higher than 0.3 suggests that there is a close relationship between field isolate and vaccine strain. r1 value lower than 0.3 suggests that the field isolate is so different from the vaccine strain that the vaccine is unlikely to protect. **N/A: Not available.

Table 4. The relationships between predicted protectivity and matching rate of amino acid(a.a) in epitopes of 1D by comparing with Asia1 vaccine strain, Shamir

Groups	Virus strains	r1 (VNT* with Shamir)	Matching percent (Matching a.a/Total a.a)	Matching percent of 1D major epitopes			
				Epitope 1 (21~40)	Epitope 2 (141~160)	Epitope 3 (200~211)	Sum of epitopes
I	Asia1/Pak/29/09	0.14					
II	Asia1/KRG/1/04	0.55 (0.51~0.59)	93.36 (197/211)	95.00 (19/20)	85.00 (17/20)	100.00 (12/12)	92.31 (48/52)
III	Asia1/Vit/15/05	0.36	90.99 (192/211)	90.00 (18/20)	75.00 (15/20)	100.00 (12/12)	86.54 (45/52)
IV	Asia1/Vit/16/05	0.39	90.99 (192/211)	90.00 (18/20)	75.00 (15/20)	100.00 (12/12)	86.54 (45/52)
V	Asia1/MOG/05	0.25	92.89 (196/211)	95.00 (19/20)	70.00 (14/20)	100.00 (12/12)	86.54 (45/52)
V	Asia1/Amursky/Rus/05	0.215 (0.18~0.25)	91.94 (194/211)	90.00 (18/20)	70.00 (14/20)	100.00 (12/12)	84.62 (44/52)
V	Asia1/NKR/2/07	0.485 (0.45~0.52)	91.94 (194/211)	95.00 (19/20)	75.00 (15/20)	100.00 (12/12)	88.46 (46/52)

*VNT: Virus neutralization test.

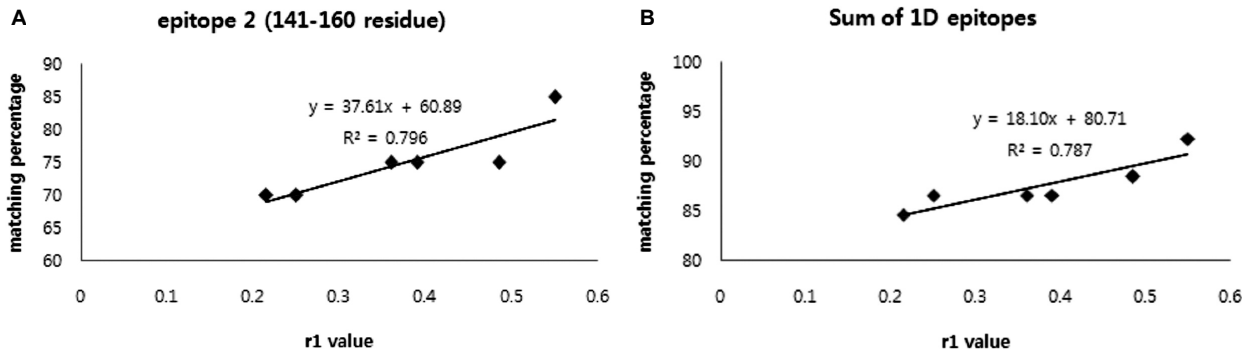


Fig. 2. The correlation X-Y graph of r1 value and matching rate of 1D epitope of Asia1 viruses and vaccine virus Shamir as a reference. (A) epitope 2, (B) sum of three epitopes (epitope 1, 2, 3).

시아 지역은 이 3종 혈청형 발생에 대한 대비가 필요한 지역이다. 특히 Asia1 혈청형은 다른 혈청형에 비해 비교적 병원성이 약하다고 알려졌으며, 유전형은 group I ~VI로 구분되어 분류할 수 있다. Asia1 혈청형이 아시아 지역에만 국한되어 발생한다고 하나(Mohapatra 등, 2004; Sanyal 등, 2004; Biswas 등, 2006), 2000년에 터키 및 그리스에 이 바이러스가 전파되었을 뿐만 아니라, Asia1 혈청형의 발생 증가가 보고되고 있다(Valarcher 등, 2009). 최근 동아시아 지역에 발생하고 있는 상황으로 아프가니스탄, 인도, 이란, 말레이시아, 네팔, 파키스탄 및 태국 등에서 발생하였으며 2004년 말에서 2006년에는 통하여 Asia1 바이러스가 중국, 미얀마, 몽골, 동러시아, 타지키스탄 및 베트남 등지에서 발생하였다.

구제역 바이러스는 Asia1 혈청형을 제외한 다른 혈청형은 변이가 심하여 후보로 추천되는 백신주가 다양하게 존재한다. 그러나 Asia1형은 유전적 변이가 심하지 않다고 알려졌고 Shamir주만이 세계표준연구소에서 추천하는 표준주이다. 이 백신주는 인식 가능한 항원의 범위가 다른 혈청형에 비해 넓어 지속적으로 Asia1 바이러스에 대해서 유일한 백신주로서 유지되고 있으나, 최근 발생하는 유전형과 우리나라 주변에서 자주 발생하는 Asia1 혈청형의 바이러스에 대해 방어 가능한지에 대해 파악하고 대비할 필요가 있다. 또한, 국내에서 발생한 O형과 A형의 사례에서도 보듯이 우리나라에서 비축하고 유지하고 있는 추천된 백신주의 방어가능성이 비교적 낮게 평가되고 있다. 따라서 주변국가로부터 유입위험이 있는 바이러스와 유사한 적절한 백신주의 선정과 이에 따른 백신정책은 바이러스의 전파를 막는 매우 중요한 요소가 된다. 이 실험은 이러한 실제적인 백신의 효용성을 유전적인 변화 정도에 의하여 판단할 수 있는 기준을 마련하기 위해 시도되었으며, 이러한 백신

주와의 상관성을 유전자의 변화에 따라 방어가능성을 빠르게 판단하는 것도 향후 백신 접종 정책 시 중요한 일일 것이다.

r1 value가 알려진 구제역 바이러스 strain과 Shamir 백신주의 1D 부위의 아미노산 서열 일치도를 비교했을 때, r1 value가 높으면 아미노산 서열의 일치도가 높을 것이라는 예상 결과와 일치하였다. 특히 r1 value와의 상관성에서 1D 부위의 아미노산 서열과 70% 이상의 수치가 되면 방어 가능성이 있을 것으로 보이며 그 중 특히 epitope 2가 중요함을 확인하였다.

Asia1형 바이러스는 2002년 이후 서남아시아에서 주로 발생하던 Asia1 혈청형의 구제역 바이러스였으나 2005년 이후 중국, 러시아, 몽골 등 우리나라 주변국가에서 발견되었다. 이러한 Asia1형 바이러스는 유전학적으로 분석해 볼 때 차이가 있었다. 즉, 대부분의 중국에서 발생한 바이러스들은 몽골, 러시아 등에서 발생한 같은 group V의 유전형으로 확인되었고, 베트남, 미얀마에서 발생한 동남아시아 바이러스는 중국 발생 구제역과는 다른 group IV에 속하는 바이러스였다. 서남아시아 국가들에서 발생한 구제역은 이와는 또 다른 유전형에 속하는 것으로 확인되었다. 서남아시아에서 2002년부터 2005년 사이의 발생한 바이러스 유전형은 주로 파키스탄의 경우는 groups II, VI 유전형이 포함되어 있었고, 이란의 경우는 group I, II가 포함되어 있었다. 2004년 발생한 아프가니스탄과 타지키스탄은 group II로 확인되었다. 이는 group II에 속하는 바이러스가 이 지역에서 광범위하게 공통적으로 발생하는 유전형이었다. 2003~2004년 인도는 group III로 확인되었다. 또한, 지역적으로 멀리 떨어진 홍콩에도 2005년 group II의 바이러스가 확인된 바 있다(박 등, 2008). 중국에서 2005년부터 2009년까지 지속 발생하고 있는 Asia1형은 유전

형이 group V로 몽골, 러시아 등과 2007년 북한에서 발생한 동아시아 지역에서 유행되었던 바이러스 유전형이다. 이에 더해 최근 IV형까지 중국에 들어와 있다 (박 등, 2009).

이번 실험의 유전형 I~VI의 분석에서는 Shamir는 1989년 이스라엘에서 발생한 바이러스로 유전형 그룹 중 터키 지역에서 발생한 group VI와 가장 가까운 유전형으로 판단되었으며, 타지키스탄에서 발생한 유전형 IV는 이란 및 아프가니스탄에서 발생한 유전형 I과 홍콩과 터키, 그리스의 유전형 II (박 등, 2008)와도 유전적 거리를 보였다. 따라서 이 바이러스는 레바논, 인도 등 중동 유래 바이러스와 유전적으로 유사하다는 것이 확인되었다. 따라서 우리나라에서 발생가능성이 있는 동남아시아, 중국에서 발생하는 유전형 IV 및 V와는 어느 정도 유전적인 거리가 있는 것으로 판단되었다.

중국은 이 바이러스 근절을 위하여 예방접종을 하고 있으나 다른 혈청형까지 발생해서 3가지 혈청형의 바이러스들로 복잡한 발생양상으로 아직 근절이 되지 않고 있다. 한국은 지역적 여건을 고려할 때 중국 및 동남아시아 지역에서 발생하는 유전형 IV와 V가 유입이 가능하리라 보여진다.

이러한 상황을 비춰볼 때 유전형 V와 Shamir와의 유전적 관련성은 그리 높지 않으며, V형과의 바이러스와의 상관성(r1 value)도 실험동물에서는 문제없어 보이나 (박 등, 2009), 목적동물에서는 비교적 낮은 것으로 보아 다른 유전형의 백신 접종 시 백신효능이 낮아질 가능성도 있다고 판단된다. 그러나 유전적 관련성과 r1값이 낮다 하더라도 2번 접종 또는 고역가(6PD50 이상)의 백신 접종 때는 방어효능이 인정될 수 있을 것으로 생각한다. 유전자에 의한 방어유전형의 결정은 완벽히 일치되는 것은 아니며 일반적 발생 상황과 긴급상황 시에는 방어형 예측에 유용하게 쓰일 수 있을 것이다.

결 론

구제역 바이러스의 ID의 주요 epitope 3개 중 141~160번째 아미노산에 해당하는 epitope 부위가 백신과 혈청학적 상관성과의 비교에서 가장 높은 관련성($r^2=0.796$)을 보였다. 또한, 구제역 바이러스 백신주 Asia1/Shamir는 유전형 I~VI 중 터키 등 중동지역에서 발생하는 유전형 VI 바이러스들과 아미노산 서열에서 가장

유사한 것으로 확인되었다. 우리나라 유입가능성이 있는 유전형 V와 유전적인 비교 분석결과 항원적인 상관성이 비교적 낮은 것으로 확인되어, 이를 위해서는 고역가 백신을 접종하거나 2회 접종, 또는 적절한 백신주의 재선정도 고려가 필요할 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- 박종현, 고영준, 김수미, 이향심, 이광녕, 조인수. 2009. 동아시아 유래 구제역바이러스 Asia1 혈청형과 백신항원의 면역학적 상관성. 대한수의학회지 49(3): 221-229.
- 박종현, 이광녕, 김수미, 고영준, 이향심, 권창희, 양창범. 2008. 구제역의 최근 세계적 발생 특성과 분자역학적 고찰. 한국수의공중보건학회지 32(1): 61-68.
- Bachrach HL. 1968. Foot-and-mouth disease. Annu Rev Microbiol 22: 201-244.
- 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.
- 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. 2009a. OIE/FAO World Reference Laboratory report, April-June 2009, Foot-and-mouth Disease. World Reference Laboratory, Pirbright: 1-29.
- Hammond J. 2009b. OIE/FAO World Reference Laboratory report, January-March 2009, Foot-and-mouth Disease. World Reference Laboratory, Pirbright: 1-33.
- 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. p. 11. OIE, Bankkok
- 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.
- 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.
- Shin JH, Sohn HJ, Choi KS, Kwon BJ, Ko YJ, An DJ, Cha SH, Park JH, Jeong WS, Park JY, Choi CU, Kweon CH, Song

- JY, Kim JY, An SH, Kim SJ, Joo YS. 2003. Molecular epidemiological investigation of foot-and-mouth disease virus in Korea in 2000. *J Vet Med Sci* 65(1): 9-16.
- 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, Linchongsubongkoch 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.
- Wee SH, Park JY, Joo YS, Lee JH, An SH. 2004. Control measures implemented during the 2002 foot-and- mouth disease outbreak in the Republic of Korea. *Vet Rec* 154(19): 598-600.