



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101605898 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200780029971. 7

(22) 申请日 2007. 11. 16

(30) 优先权数据

10-2007-0109535 2007. 10. 30 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 02. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2007/005789 2007. 11. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02009/057843 EN 2009. 05. 07

(73) 专利权人 韩国安捷公司

地址 韩国京畿道

(72) 发明人 赵荣植 河健雨 吴镇植 姜东奭

宋鎭燮 姜普圭 李澈承

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理
有限责任公司 11290

代理人 梁兴龙 王维玉

(51) Int. Cl.

C12N 15/33 (2006. 01)

(56) 对比文件

KRISTIN L. NICHOL. VACCINE FOR SEASONAL
AND PANDEMIC INFLUENZA. 《THE JOURNAL
OF INFECTIOUS DISEASE》. 2006, (第 194
期), 111-118.

NCBI. AY862641. 《NCBI》. 20050207, 2005,
NCBI. AY862607. 《NCBI》. 2005,

审查员 李振鹏

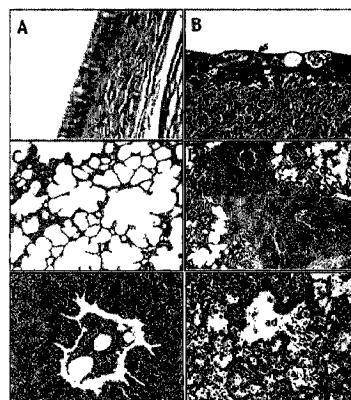
权利要求书 1 页 说明书 12 页
序列表 29 页 附图 7 页

(54) 发明名称

新型犬流感病毒及用于它的疫苗

(57) 摘要

本文公开了新型流感病毒 A/
Canine/Korea/01/07 (H3N2)、A/Canine/
Korea/02/07 (H3N2) 和 A/Canine/
Korea/03/07 (H3N2)。还公开了一种包含至少一
种所述病毒的疫苗组合物、一种通过给予所述疫
苗组合物来预防或治疗由流感病毒感染引起的疾
病的方法以及一种用于检测所述病毒的分析试剂
盒。



1. 一种 H3N2 血清型流感病毒,它具有由 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列表示的红血球凝集素 (HA) 蛋白。
2. 根据权利要求 1 所述的 H3N2 血清型流感病毒,它具有由 SEQ ID NO. 11 的氨基酸序列表示的神经氨酸苷酶 (NA) 蛋白。
3. 根据权利要求 2 所述的 H3N2 血清型流感病毒,其还包含选自以下的蛋白:由 SEQ ID NO. 3 的核苷酸序列编码的非结构性蛋白 (NS)、由 SEQ ID NO. 4 的核苷酸序列编码的基质蛋白 (M)、由 SEQ ID NO. 5 的核苷酸序列编码的核蛋白 (NP)、由 SEQ ID NO. 6 的核苷酸序列编码的聚合酶 (PA)、由 SEQ ID NO. 7 的核苷酸序列编码的聚合酶碱性蛋白 2 (PB2)、由 SEQ ID NO. 8 的核苷酸序列编码的聚合酶碱性蛋白 1 (PB1) 及其组合。
4. 根据权利要求 1 所述的 H3N2 血清型流感病毒,其保藏编号为 KCTC 11205BP。
5. 根据权利要求 1 所述的 H3N2 血清型流感病毒,它具有由 SEQ ID NO. 9 的核苷酸序列表示的红血球凝集素 (HA) 核苷酸。
6. 根据权利要求 2 所述的 H3N2 血清型流感病毒,它具有由 SEQ ID NO. 11 的核苷酸序列表示的神经氨酸苷酶 (NA) 核苷酸。
7. 一种 H3N2 血清型流感病毒,其保藏编号为 KCTC 11206BP。
8. 一种 H3N2 血清型流感病毒,其保藏编号为 KCTC 11207BP。
9. 一种多核苷酸,其由 SEQ ID NO. 9 的核苷酸序列表示。
10. 一种多核苷酸,其由 SEQ ID NO. 11 的核苷酸序列表示。
11. 一种流感病毒疫苗组合物,其包含权利要求 1~8 中任一项所述的病毒或其抗原作为活性成分,其中所述抗原为由 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列表示的红血球凝集素 (HA) 或由 SEQ ID NO. 11 的氨基酸序列表示的神经氨酸苷酶 (NA)。
12. 根据权利要求 11 所述的流感病毒疫苗组合物,其适用于犬类。
13. 根据权利要求 11 所述的流感病毒疫苗组合物,其还包含氢氧化铝凝胶或油作为佐剂。
14. 根据权利要求 11 所述的流感病毒疫苗组合物,其中所述疫苗组合物与犬仙台病毒、犬瘟热病毒或犬腺病毒混合,或者与支气管炎博德特菌组合。
15. 根据权利要求 11 所述的流感病毒疫苗组合物,其中所述疫苗组合物是一种减毒活疫苗。
16. 根据权利要求 11 所述的流感病毒疫苗组合物,其包含 2^5 HAU 以上量的所述流感病毒。
17. 一种用于检测 H3N2 血清型流感病毒的分析试剂盒,所述分析试剂盒包含权利要求 1~8 中任一项所述的病毒或其抗原,其中所述抗原为由 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列表示的红血球凝集素 (HA) 或由 SEQ ID NO. 11 的氨基酸序列表示的神经氨酸苷酶 (NA)。

新型犬流感病毒及用于它的疫苗

技术领域

[0001] 本发明涉及新型流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)、A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 和 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2), 还涉及包含至少一种所述病毒作为活性成分的疫苗组合物、用于预防或治疗由流感病毒感染引起的疾病的方法以及用于检测所述病毒的分析试剂盒。

背景技术

[0002] 由正黏液病毒科 (Orthomyxoviridae) 家族的流感病毒 A 引起的流感, 是人、猪、马和家禽最具有经济学重要性的疾病。

[0003] 基于已知的红血球凝集素 (H) 和神经氨酸苷酶 (N) 这两种表面蛋白的特性, 将流感病毒 A 进一步分类。将流感病毒 A 表示为 H(红血球凝集素) 亚型和一种类型 N(神经氨酸苷酶) 的组合 (例如, H9N2)。有 16 种不同的 H 亚型和 9 种 N 亚型, 导致流感病毒 A 的 H 和 N 亚型总计有 144 种不同的可能组合。

[0004] 流感是一种人畜共患病。在 3 种流感类型中, A 型病毒是最恶性的人病原体, 引发最严重的疾病。此外, 它们非常易于变异并且易于从一个物种传播到另一物种, 引发流行病。因此, 流行性流感的爆发已成为亟待解决的重大问题。此外, 有几个报道认为流感病毒正在感染迄今已知能抵抗病毒感染的新物种。

[0005] 犬流感指的是引起犬科动物流感的流感病毒 A 的新品种。因为之前没有暴露于这种病毒, 所以犬类对这种病毒没有天然免疫力。因此, 所有种类和各种年龄均易感染这种病毒。带有犬流感的犬类可能患有急性肺炎, 表现出剧烈咳嗽、高烧和流鼻涕的症状。

[0006] 高度传染性流感病毒经发现是造成 2004 年 Florida 赛犬跑道上 Greyhound 赛犬因呼吸性疾病死亡的原因。当时, 因为在美国的 Texas、Alabama、Arkansas 和其他州均报导了犬流感的爆发, 所以犬流感被视为犬类的新流行病。流行病学的调查显示出: 从带有犬流感的犬分离出来的病毒几乎与马流感病毒 H3N8 相同, 表明犬流感的产生是由马传播到犬的结果。有报道说马流感病毒 H3N8 引起赛犬出血性肺炎, 并从犬类分离出人流感病毒 H3N8。然而, 必须找到犬流感的足够的血清学和病毒学证据。

[0007] 此外, 已有犬科动物爆发禽流感的报导病例。据推测, 流感由禽类传播到犬类的流行病学机理有两种途径: 一种途径是通过向犬类喂食未煮过的携带流感的禽类, 如鸭、鸡等; 流感病毒蔓延的另一种主要途径是以咳嗽和喷嚏的呼吸小滴从感染的犬类传播到正常犬类。另外, 据推测, 犬流感在感染的犬类暴露于新环境并与正常犬类接触后形成。重要的是预防犬流感, 因为犬流感病毒可引起具有不同死亡率的继发性感染。这时没有可用于犬类的疫苗。

发明内容

[0008] 技术问题

[0009] 为实现本发明, 本发明者在上述背景下对犬科动物流感病毒的产生进行了深入彻

底的研究,结果发现来自韩国某些犬类的流感病毒是 A 血清型变体,与以前的流感病毒不同,并且,尽管属于禽群,但是通过病毒学、血清学、病理学和进化分析却显示出禽类和犬类之间的种间传播。此外,已经成功开发了抵抗这些病毒的高度稳定的疫苗。

[0010] 技术方案

[0011] 本发明的一个目的是,提供一种新型的 H3N2 血清型犬流感病毒。

[0012] 本发明的另一个目的是,提供一种编码流感病毒蛋白组分的核苷酸序列。

[0013] 本发明的另一个目的是,提供一种抵抗上述新型病毒的疫苗组合物。

[0014] 本发明的另一个目的是,提供一种用于检测 H3N2 血清型流感病毒的分析试剂盒,所述分析试剂盒包括本发明的病毒或其抗原决定簇。

附图说明

[0015] 图 1 显示与流感病毒 A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)、A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2) 和 A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2) 的那些相比较,用流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 NA 基因编码的完全氨基酸序列。

[0016] 图 2 显示与流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)、A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)、A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2) 和 A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2) 的那些相比较,用流感病毒 A/Equine/Jilin/1/1989 (H3N8) 的 HA 基因编码的完全氨基酸序列。

[0017] 图 3 显示与流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)、A/Canine/Korea/02/07 (H3N2)、A/Canine/Korea/03/07 (H3N2)、A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)、A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2) 和 A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2) 的那些相比较,用流感病毒 A/Equine/Jilin/1/1989 (H3N8) 的 HA 基因编码的部分氨基酸序列。

[0018] 图 4 显示 HA 基因的进化树,根自流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)。

[0019] 图 5 显示 NA 基因的进化树,根自流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)。

[0020] 图 6 是显示用流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 进行免疫的动物和没有用其进行免疫的动物一周内体温、抗体滴度和病毒后代产生的变化的图。

[0021] 图 7 显示用流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 进行免疫的动物(免疫组 B、D 和 F) 和没有用其进行免疫的动物(对照组, A 和 C) 的器官和肺的组织病理损伤:(A) 侵袭性接种 9 天后对照组正常器官内的伪复层柱状上皮层(400 倍放大);(B) 侵袭性接种 9 天后免疫组内的坏死器官(n)、鳞状上皮化(s) 和结缔组织上的上皮增生和慢性炎症(c)(400 倍放大);(C) 侵袭性接种 3 天后对照组的正常肺泡(200 倍放大);(D) 侵袭性接种 3 天后免疫组的支气管腔内严重扩散坏死性支气管炎和脓性细支气管炎(100 倍放大);(E) 侵袭性接种 6 天后免疫组内严重坏死性细支气管炎(充满分离的坏死性细胞和嗜中性粒细胞,并在细支气管周围观察到轻度或中度慢性炎症)(200 倍放大);(F) 侵袭性接种 9 天后免疫组内严重坏死性肺肺炎(H&E 染色的肺泡管(ad) 和肺泡(a) 内的坏死性细胞浸润(200 倍放大))。

具体实施方式

[0022] 根据本发明的一个方面,本发明是关于新型的 H3N2 血清型犬流感病毒。

[0023] 根据本发明的新型 H3N2 血清型犬流感病毒,它具有由 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列

或与其共有 95% 以上同源性的氨基酸序列表示的红血球凝集素 (HA) 蛋白。

[0024] 当与以前已知的马流感病毒 H3N8 相比较时,根据对完全神经氨酸苷酶 (NA) 氨基酸序列 (图 1) 和完全红血球凝集素 (HA) 氨基酸序列 (图 2) 的分析,发现本发明的犬流感病毒的氨基酸序列具有极为特征性的变化。具体而言, A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)、A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 和 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 的 HA 氨基酸序列特征性地改变为在位置 27 具有 N(天冬酰胺)、在位置 127 具有 I(异亮氨酸)、在位置 142 具有 T(苏氨酸)、在位置 176 具有 T(苏氨酸)、在位置 188 具有 N(天冬酰胺)、在位置 209 具有 S(丝氨酸)、在位置 212 具有 I(异亮氨酸)和在位置 252 具有 I(异亮氨酸)(图 3)。与 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列共有至少 95% 同源性的氨基酸序列在位置 97、127、142、176、188、209、212 和 252 中的至少一个位置含有与 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列相同的氨基酸残基。

[0025] 此外,根据本发明的新型 H3N2 血清型犬流感病毒,它具有由 SEQ ID NO. 11 的氨基酸序列或与其共有 95% 以上同源性的氨基酸序列表示的神经氨酸苷酶 (NA) 蛋白。

[0026] 此外,根据本发明的新型犬流感病毒,其还可包含选自以下的蛋白:由 SEQ ID NO. 3 的核苷酸序列编码的非结构性蛋白 (NS)、由 SEQ ID NO. 4 的核苷酸序列编码的基质蛋白 (M)、由 SEQ ID NO. 5 的核苷酸序列编码的核蛋白 (NP)、由 SEQ ID NO. 6 的核苷酸序列编码的聚合酶 (PA)、由 SEQ ID NO. 7 的核苷酸序列编码的聚合酶蛋白 2 (PB2)、由 SEQ ID NO. 8 的核苷酸序列编码的聚合酶蛋白 1 (PB1) 及其组合。

[0027] 对于本文的红血球凝集素或神经氨酸苷酶,术语“同源性”用于指与野生型氨基酸序列的相似性。在本发明的流感病毒中表达的红血球凝集素和神经氨酸苷酶分别与 SEQ ID NO. 9 和 SEQ ID NO. 11 的氨基酸序列共有 90% 以上、优选 95% 以上、更优选 98% 以上和最优选 99% 以上的同源性。通常,蛋白同源物具有与其原型相同的活性位点。使用裸眼或使用软件可进行氨基酸序列之间的同源性比较。使用市售软件可计算两个或更多个氨基酸序列之间的同源性并表示成百分数。

[0028] 本发明的犬流感病毒包含 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)、A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 和 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2)。

[0029] 流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的蛋白显示出与禽流感病毒的蛋白 95.5-98.9% 的同源性。例如,本发明的流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 与 A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2) 对于 HA(红血球凝集素)和 NA(神经氨酸苷酶)基因以及 A/Chicken/Nanchang/7-010/2000 (H3N6) 对于 NS(非结构性)基因共有最高的同源性。关于 PB1(聚合酶碱性蛋白 1)、PB2、PA(聚合酶)、NP(核蛋白)和 M(基质)的基因,它们显示出与香港、日本和中国发现的禽流感病毒较高的同源性。流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 于 2007 年 9 月 19 日保藏在位于 Eoeun-dong, Yusung Gu, Daejeon City, South Korea 的 Korean Research Institute of Bioscience and Biotechnology(韩国生物科学与生物技术研究所),保藏编号为 KCTC 11205BP。

[0030] 流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 具有包含 SEQ ID NO. 1 的核苷酸序列的红血球凝集素 (HA) 基因和包含 SEQ ID NO. 2 的核苷酸序列的神经氨酸苷酶 (NA) 基因。SEQ ID NO. 9 中给出了 HA 的完全核苷酸序列和其完全氨基酸序列,而 SEQ ID NO. 11 中给出了 NA 的完全核苷酸序列和其完全氨基酸序列。此外,NS 基因含有 SEQ ID NO. 3 的核苷酸序列、M 基因含有 SEQ ID NO. 4 的核苷酸序列、NP 基因含有 SEQ ID NO. 5 的核苷酸序列、PA 基因含

有 SEQ ID NO. 6 的核苷酸序列、PB2 基因含有 SEQ ID NO. 7 的核苷酸序列以及 PB 1 基因含有 SEQ ID NO. 8 的核苷酸序列。

[0031] 本发明的流感病毒 A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 具有包含 SEQ ID NO. 13 的核苷酸序列的 HA 基因和包含 SEQ ID NO. 14 的核苷酸序列的 NA 基因。发现这种病毒与流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 基本相同, 因为两种病毒之间的 HA 和 NA 核苷酸序列以及氨基酸序列经分析共有 98% 的同源性。流感病毒 A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 于 2007 年 9 月 19 日保藏在位于 Eoeun-dong, Yuseong Gu, Daejeon City, South Korea 的 Korean Collection for Type Cultures (KCTC) of Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (韩国生物科学与生物技术研究所以韩国典型菌种保藏中心), 保藏编号为 KCTC 11206BP。

[0032] 流感病毒 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 具有包含 SEQ ID NO. 1 的核苷酸序列的 HA 基因和包含 SEQ ID NO. 16 的核苷酸序列的 NA 基因。这种病毒经鉴定与流感病毒 A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 和流感病毒 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 基本相同, 因为流感病毒 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 和流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 之间的 HA 和 NA 核苷酸序列和氨基酸序列经分析共有 99% 的同源性, 并且流感病毒 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 和 A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 之间的 HA 和 NA 核苷酸序列和氨基酸序列经分析共有 98% 的同源性。流感病毒 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 于 2007 年 9 月 19 日保藏在位于 Eoeun-dong, Yuseong Gu, Daejeon City, South Korea 的 Korean Collection for Type Cultures (KCTC) of Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (韩国生物科学与生物技术研究所以韩国典型菌种保藏中心), 保藏编号为 KCTC 11207BP。

[0033] 从韩国犬类鼻腔分离出来的根据本发明的犬流感病毒具有图 4 和图 5 中的进化图表显示的进化关系。基于流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2), 构建 HA 基因和 NA 基因的图 4 和图 5 的进化树。如在 HA 和 NA 基因的这些进化树中所看到的, 本发明的流感病毒和禽流感病毒形成了与从马类和犬类分离出来的 H3N8 病毒所属群不同的群。

[0034] 当用于感染犬类时, 根据本发明的犬流感病毒显示出致病性, 引起发烧和肺炎, 因此是韩国犬类的流行性病毒。当给予抵抗本发明的犬流感病毒的疫苗时, 发现犬类在极大程度上对病毒具有免疫性并由此抑制病毒的传播和产生。

[0035] 根据本发明的另一个方面, 本发明是关于一种基因, 所述基因编码具有 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列或与其共有 95% 以上同源性的氨基酸序列的红血球凝集素 (HA) 蛋白。优选地, 所述基因具有 SEQ ID NO. 9 的核苷酸序列。

[0036] 此外, 本发明是关于一种基因, 所述基因编码具有 SEQ ID NO. 11 的氨基酸序列或与其共有 95% 以上同源性的氨基酸序列的神经氨酸苷酶 (NA) 蛋白。优选地, 所述基因具有 SEQ ID NO. 10 的核苷酸序列。

[0037] 根据本发明的另一个方面, 本发明关于一种疫苗组合物, 其可提供对犬流感病毒的免疫力。

[0038] 优选地, 本发明的疫苗组合物包含犬流感病毒或其抗原作为活性成分。用于疫苗组合物的犬流感病毒选自 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)、A/Canine/Korea/02/07 (H3N2)、A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 及其组合。

[0039] 用于本发明的抗原指的是病毒组分的抗原部分,它引起免疫应答,并可包含具有与 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列或其片段共有 90% 以上同源性、优选 95% 以上同源性的氨基酸序列的红血球凝集素 (HA) 蛋白。与 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列共有至少 95% 同源性的氨基酸序列在位置 97、127、142、176、188、209、212 和 252 中的至少一个位置含有与 SEQ ID NO. 9 的氨基酸序列相同的氨基酸残基。

[0040] 可选择地,抗原可包含具有与 SEQ ID NO. 11 的氨基酸序列或其片段共有 95% 以上同源性的氨基酸序列的神经氨酸苷酶 (NA) 蛋白。

[0041] 根据本发明的疫苗可包括减毒活疫苗或灭活疫苗、亚单位疫苗、合成疫苗和基因工程疫苗,优选活疫苗,因为其能诱发有效的免疫应答。

[0042] 本文所用的术语“活疫苗”指的是从已经减毒但仍可复制宿主生物体的细胞的病毒制备的疫苗。本文所用的术语“减毒”用于指以使基因丧失致病性、但保持抗原性的方式对涉及病原体基本代谢的基因进行突变来人工降低病原体毒性。通常,通过 UV 辐射、化学处理或体外连续高阶继代培养实现减毒。外显的基因改变,如使已知序列中的特定核苷酸缺失以提供毒性或将核苷酸插入病毒基因组中,也可能导致减毒。

[0043] 本文所用的术语“灭活疫苗”,也称作失活疫苗,指的是用作抗原以产生免疫力的灭活病毒的混悬液。灭活疫苗的例子包括全病毒疫苗和裂解型疫苗。使用已知方法可以很容易地产生灭活疫苗。例如,通过用福尔马林处理病毒可获得全病毒疫苗。裂解型疫苗可在用醚处理后由病毒包膜制备得到。

[0044] 术语“亚单位疫苗”指的是包含通过提取从病毒性生物体分离出来的纯化的抗原决定簇的疫苗。它比全病毒疫苗引起副反应的可能性小。例如,从犬流感病毒提取的 HA 蛋白和 / 或 NA 蛋白可用于制备亚单位疫苗。

[0045] 术语“合成疫苗”指的是主要由化学合成抗原或基因工程抗原、抗原决定簇或肽组成的疫苗。例如,犬流感病毒的 HA 蛋白和 / 或 NA 蛋白可被合成用作疫苗。

[0046] 基因工程疫苗可没有造成致病性的特定基因或可含有修饰的基因。

[0047] 此外,本发明的流感疫苗可与其他失活生物体或抗原组合使用以制备抵抗包括流感的各种疾病的混合疫苗或复合疫苗。本文所用的术语“混合疫苗”用于指从本发明的犬流感病毒与至少一种不同病毒的病毒混合物制备的疫苗。术语“复合疫苗”指的是从病毒和细菌制备的疫苗。例如,本发明的犬流感病毒可与犬仙台病毒、犬瘟热病毒、犬腺病毒和 / 或支气管炎博德特菌 (*Bordetella bronchiseptica*) 混合或组合。

[0048] 根据本发明的犬流感病毒疫苗可使用以下方法制备,该方法包括:(a) 将本发明的犬流感病毒注射到胚胎卵中并使病毒在其中增殖;(b) 用福尔马林、BPL(β -丙内酯)或 BEI(二乙烯亚胺)处理来自胚胎卵的尿囊液;以及收集来自化学处理的尿囊液的失活病毒。

[0049] 在步骤(a)中,将犬流感病毒注射到 9-11 天大的胚胎卵中并在 30 ~ 40°C 下孵育 24 ~ 72 小时。在步骤(b)中,使用常规方法从孵育的卵获得尿囊液,用 0.005 ~ 0.2(v/w)% 的福尔马林、BEI 或 BPL 处理并在低温下孵育以使病毒失活。在步骤(c)中,通过离心或过滤收集来自用福尔马林、BEI 或 BPL 处理的尿囊液的失活病毒。然后,病毒被吸附到氢氧化铝凝胶上。这种方法可包括众所周知的技术或可改变为更易于实施的形式。

[0050] 此外,本发明的疫苗组合物还可包含介质、佐剂和 / 或赋形剂。生理盐水或蒸馏水

可用作介质。用于疫苗组合物的佐剂的例子包括 Freund 的不完全佐剂或完全佐剂、氢氧化铝凝胶、植物油或矿物油等。赋形剂的例子包括磷酸铝、氢氧化铝和硫酸铝钾,但不限于此。在实践中,本领域技术人员已知的用于疫苗制备的所有物质均可适用于本发明的疫苗组合物。

[0051] 优选地,本发明的疫苗组合物可包含 2^5 HAU(血凝(反应)单位)量的犬流感病毒。当犬流感病毒以少于 2^5 HAU 的量使用时,疫苗不能有效诱发抗体产生。另一方面,超过 2^5 HAU 的量可能是不经济的。

[0052] 可根据本发明的疫苗组合物制备成口服剂型或非口服剂型。优选的是可通过皮内、肌肉、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内或硬脑膜外途径给予的非口服剂型。

[0053] 根据本发明的疫苗组合物适用于易感染 A/Canine/Korea/01/07(H3N2)、A/Canine/Korea/02/07(H3N2) 或 A/Canine/Korea/03/07(H3N2) 并作为宿主的所有受试者,包括人类、宠物、家禽和禽类,如狗、猪、鸡、鸭、火鸡等。

[0054] 根据本发明的另一个方面,本发明是关于一种用于预防和治疗流感病毒相关疾病的方法,所述方法包括将疫苗组合物给予有危险的个体。

[0055] 本文所用的术语“流感病毒相关疾病”用于指由流感病毒感染引起的疾病。它的例子包括鼻窦炎、痉挛性哮喘、中耳炎、囊肿性纤维化、支气管炎、肺炎、痢疾等(Pitkaranta and Hayden, 1998. Ann. Med.), 但不限于此。

[0056] 本文所用的术语“个体”用于指已经感染或可能感染流感病毒的所有脊椎动物(包括人类)。通过给予本发明的疫苗组合物,可有效地预防和治疗疾病。例如,可用本发明的疫苗组合物来治疗感染各种亚型或变型流感病毒的人。此外,为了预防流感,可用疫苗组合物使鸡或猪免疫。可将本发明的疫苗组合物与流感病毒相关疾病的常规治疗组合给予。

[0057] 本文所用的术语“预防”指通过给予根据本发明的疫苗组合物抑制流感病毒感染或推迟流感发作的所有行为。术语“治疗”指通过给予根据本发明的疫苗组合物使流感病毒感染引起的症状减轻或转好的所有行为。

[0058] 以药物有效量给予根据本发明的疫苗组合物。本文所用的术语“药物有效量”用于指以药物治疗的益处对危险的合理比率来用于治疗流感病毒相关疾病的量。本发明化合物的剂量取决于疾病的种类和严重性、药物活性、药物敏感性、给予次数和时间间隔、给予途径、排泄率和本领域熟知的因素(包括例如同时使用的药物等)。本发明的疫苗组合物可用作单一药物或与其他药物同时或顺序组合使用,可以单剂量或多剂量给予。考虑到上面提到的因素,重要的是确定能引起最大治疗作用而没有不需要的副作用的剂量,这对本领域技术人员来说很容易。

[0059] 根据本发明的另一个方面,本发明是关于一种用于检测 H3N2 血清型流感病毒的分析试剂盒,所述分析试剂盒包括本发明的流感病毒或其抗原决定簇。

[0060] 通过抗原-抗体复合反应,本发明的流感病毒或其抗原决定簇用于流感病毒的特定检测,同时消灭被感染的细胞内的流感病毒。

[0061] 这种分析试剂盒包括通常用于免疫学领域的工具/试剂和本发明的流感病毒。工具/试剂的例子包括适合的载体、产生可检测信号的标记物、增溶剂、洗涤剂、缓冲剂、稳定剂等,但不限于此。当标记物是酶时,所述试剂盒还可包括用于分析酶活和反应终止物的底物。适合的载体例子包括但不限于可溶性的载体,如本领域熟知的生理上可接受的缓冲液

(例如, PBS), 不溶性的载体, 如聚苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚酯、聚丙烯腈、氟树脂、交联葡聚糖、多糖等, 磁性微粒, 如金属被覆乳胶、纸、玻璃、金属、琼脂糖, 以及它们的组合。

[0062] 关于抗原-抗体复合物形成的分析, 其例子包括免疫组织化学染色、放射免疫分析 (RIA)、酶联免疫吸附测定 (ELISA)、Western 免疫印迹、免疫沉淀分析、免疫扩散分析、补体结合分析、FACS 和蛋白芯片, 但不限于此。

[0063] 定性或定量分析抗原-抗体复合物的标记物的例子是酶、荧光剂、配体、发光剂、微粒、氧化还原分子和放射性同位素, 但不受此限制。用作可检测的标记物的酶的例子包括 β -葡萄糖苷酸酶、 β -D-葡萄糖苷酶、 β -D-半乳糖苷酶、脲酶、过氧化物酶、碱性磷酸酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶、己糖激酶和 GDP 酶的组合、核糖核酸酶、葡萄糖氧化酶和荧光素酶的组合、磷酸果糖激酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶、天门冬氨酸氨基转移酶、磷酸烯醇式丙酮酸脱羧酶和 β -内酰胺酶, 但不限于此。用于本发明的荧光剂的示例性的、非限制性的例子包括荧光素、异硫氰酸盐、若丹明、phycoerytherin、藻青蛋白、别藻蓝蛋白、邻苯二甲醛和荧光胺。生物素衍生物可用作配体, 但不限制本发明范围。吖啶酯、虫荧光素和荧光素酶用作发光剂, 但所列举的这些不用于限制本发明范围。示例性的、非限制性的微粒包括胶体金、被覆的乳胶等。作为用于本发明的氧化还原分子, 有二茂铁、钌复合物、紫精、醌、钛离子、铯离子、二酰亚胺、1,4-苯醌、氢醌、 $K_4W(CN)_8$ 、 $[Os(bpy)_3]^{2+}$ 、 $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ 和 $[Mo(CN)_6]^{4-}$, 给出这些只用于示例性目的, 但不用于限制本发明范围。用于本发明的放射性同位素的例子包括 3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{51}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{186}Re , 但不限于此。

[0064] 实施例

[0065] 通过以下实施例可更好地理解本发明, 所举的实施例用于说明、而不用于限制本发明。

[0066] 实施例 1: 样本采集和病毒分离

[0067] 从在位于 Kyeonggi-Do, Korea 的兽医院治疗的犬类采集样本: 一只只是遭受 3 天流鼻涕和 2 天打喷嚏然后从流感恢复的 5 岁小型髯狗 (Miniature Schnauzer); 一只只是遭受发烧、咳嗽、流鼻涕和食欲不振并最终死亡的 3 岁英国可卡犬 (Cocker Spaniel); 遭受严重咳嗽、发烧和流鼻涕并住院治疗 2 天后死亡的一只约克郡犬 (Yorkshire terrier) 和两只金刀犬 (Jindo)。

[0068] 根据利用购自 Anigen 的快速试剂盒和 RT-PCR 的分析, 所有这些动物被鉴定为均感染了 A 型流感病毒。未对这些犬类检测其他病原体。

[0069] 将来自动物的样本 (鼻分泌物) 接种到 11 天大的卵中, 之后从其采集尿囊液。发现尿囊液使鸡红血球聚集。从动物分离出来的病毒经血清鉴定为 H3N2 型血清。这些病毒被命名为 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)、A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 和 A/Canine/Korea/03/07 (H3N2), 并于 2007 年 9 月 19 日保藏在位于 Eoeun-dong, Yusung Gu, Daejeon City, South Korea 的 Korean Collection for Type Cultures (KCTC) of Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (韩国生物科学与生物技术研究所以韩国典型菌种保藏中心), 保藏编号分别为 KCTC 11205BP、KCTC11206BP 和 KCTC 11207BP。

[0070] 实施例 2: 分离的病毒的遗传特性

[0071] 通过基因分析来确定在实施例 1 中分离的病毒的遗传特性。将使用 Trizol LS 从

尿囊液分离的流感病毒总 RNA 用作使用随机六聚体引物的 RT-PCR 的模板,接下来使用表 1 所示的引物进行 PCR。使用改进的 Primer3 程序 (Whitehead Institute/MT Center for Genome Research) 来设计用于扩增 H3、N2、PB1、PB2、PA、NP、M 和 NS 基因的引物序列。

[0072] 将 cDNA (2 μ l) 与试剂混合物 {2.5 μ l, 10 $\times$ Taq DNA 聚合酶缓冲液、MgCl₂1.5mM、dNTPs (2.5mM/ μ l) 2.0 μ l、每种引物 (10pmol) 1 μ l、Taq DNA 聚合酶 (Promega, USA) 1 μ l} 混合,并用蒸馏水将终体积调节到 25 μ l 以制备 PCR 混合物。在 94 $^{\circ}$ C 下变性 10min 开始 PCR,进行在 96 $^{\circ}$ C 下变性 30sec、在 53 $^{\circ}$ C 下退火 30sec 和在 72 $^{\circ}$ C 下延伸 2min 的 32 个循环,接下来在 72 $^{\circ}$ C 下延伸 10min。在 4 $^{\circ}$ C 下终止 PCR。通过在含有溴化乙锭的 1.5% 琼脂糖凝胶上进行电泳分析所得的 PCR 产物。用 Bioedit 软件分析所得的序列数据。

[0073] 表 1 PCR 引物序列

[0074]

靶基因	引物序列(5'→3')	PCR 产物
H3	CARATTGARGTGACHAATGC (SEQ ID NO. 15)	720bp
	GGTGCATCTGAYCTCATTA (SEQ ID NO. 16)	
N2	TGTTCCGTTTCATTTGGGAA (SEQ ID NO. 17)	477bp
	CCAACAAGCCCTGAACACAC (SEQ ID NO. 18)	
PB1	AAAGTGCCAGCACAAAATGC (SEQ ID NO. 19)	764bp
	TTCTCACAGATGCTCCTCGC (SEQ ID NO. 20)	
PB2	TCATGGAGGTCGTTTTTCCA (SEQ ID NO. 21)	661bp
	TGAATCAGCCTTCTGGTTGC (SEQ ID NO. 22)	
PA	GAAGTGAGCGCCAAAATTGA (SEQ ID NO. 23)	477bp
	CTCTGGCTCATCGCTGTCAT (SEQ ID NO. 24)	
NP	ACGGTCTGCACTCATCCTGA (SEQ ID NO. 25)	602bp
	GCCCCTGGAAAGACACATCT (SEQ ID NO. 26)	
M	AACATTCCATGGGGCTAAGG (SEQ ID NO. 27)	456bp
	CGGCAATAACGAGAGGATCA (SEQ ID NO. 28)	
NS	GACTGGTTCATGCTCATGCC (SEQ ID NO. 29)	844bp
	GAGAGAGTGAAGGTCCCCCA (SEQ ID NO. 30)	

[0075] 将来自 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 8 个基因片段进行碱基排序并与基因库的基因 (SEQ ID NO. 1 ~ 12) 相比较。发现根据本发明的病毒与以前已知的禽流感病毒具有 95.5 ~ 98.9% 同源性 (表 2)。具体而言,根据本发明的病毒对于 HA 和 NA 基因与韩国分离的 S11 共有最高的同源性,而对于 NS 基因与从中国鸡类分离的菌株共有最高的同源性。关于 PB1、PB2、PA、NP 和 M 基因,在本发明的病毒与香港、日本和中国分离的禽流感病毒之间检测出较高的同源性。在本发明的病毒 A/Canine/Korea/01/07、A/Canine/Korea/02/07 和 A/Canine/Korea/03/07 中,发现 HA 和 NA 基因具有 98% ~ 99% 的同源性,这表明它们基本相同。

[0076] 表 2 犬流感病毒的基因同源性比较

[0077]

病毒	基因	高度同源性病毒	RNA 片段的流感病毒类型	同源性 (%)	注册号
A/Canine/ Korea/ 01/07	HA	A/Chicken/Korea/ S6/03 (H3N2)	禽	96.6	AY862607
	NA	A/Dove/Korea/ S11/03 (H3N2)	禽	97.4	AY862644
	PB1	A/Duck/Yangzhou/ 02/2005(H8N4)	禽	98.9	EF061124
	PB2	A/Duck/Zhejiang/ 11/2000(H5N1)	禽	97.6	AY585523
	PA	A/Duck/Hokkaido/ 120/2001(H6N2)	禽	95.9	AB286878
	NP	A/Duck/Hong Kong/ Y439/97 (H9N2)	禽	95.5	AF156406
	M	A/Duck/JiangXi/ 1850/2005(H5N2)	禽	97.5	EF597295
	NS	A/Chicken/Nanchang/ 7-010/2000(H3N6)	禽	97.5	AT180648

[0078] 实施例 3 :分离病毒的进化

[0079] 使用群对齐算法和 MEGALIGN 软件 (DNASTAR, Madison, WI) 确定 A/Canine/Korea/01/07 在进化树中的位置。从 HA 和 NA 基因的观点来看,本发明的病毒经鉴定属于与以前从马类和犬类分离出来的 H3N8 病毒群不同的群,并且显示出与韩国分离的 H3N2 病毒非常近的遗传关系 (图 4 和图 5)。

[0080] 实施例 4 :分离的病毒的致病性分析

[0081] 为了检验其致病性,将 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 接种到犬类体内。

[0082] 将 10 只 10 周龄的比格犬 (beagle) 分成 7 只的试验组和 3 只的对照组。将 HA 滴度为 $1 : 64 (10^{6.9} \text{EID}_{50}/0.1 \text{ml})$ 的分离病毒 (2ml) 鼻内和口服给予试验组的 7 只比格犬,而将没有病原体的 PBS (磷酸盐缓冲盐水, 2ml) 鼻内和口服给予对照组的 3 只比格犬,接下来监控临床症状 7 天。从接种当天起,使用 RT-PCR 对通过排泄和流鼻涕进行的病毒排出监控 10 天。使用以重组 NP (核蛋白) 为抗原的竞争型 ELISA (Animal Genetics Inc. Korea) 进行血清研究。按照 OIE 的建议,为了检测重组 NP 的抗体,对血清样品也进行分析。为了观察病理损伤,在接种 3、6 和 9 天后各用 1ml 甲苯噻嗪使试验组的两只比格犬和对照组的 1 只比格犬经受安乐死并验尸。

[0083] 在接种后的 2 ~ 7 天,观察比格犬遭受包括打喷嚏和流鼻涕的临床症状。整个实验过程中对照组比格犬的直肠温度保持在 39°C ,但接种 24 小时后,试验组比格犬平均上升到 40.14°C (图 6)。

[0084] 接种前所有实验犬中病毒的血清试验均为阴性,试验组的比格犬在实验中仍保持阴性。ELISA 显示接种 6 天后试验组比对照组的抑制百分数远远高出,表明产生了抗体。有趣的是,接种 8 天后,发现接种的比格犬 HI 滴度为 $1 : 80$ 。

[0085] 在接种后 6 天内于接种的比格犬的鼻分泌物中均发现病毒,但在排泄物中没有检测到。通常,感染 1 天后,犬流感病毒开始从犬体内排出并且在感染 4 天后达到滴度为 $10^{6.0} \text{EID}_{50}/0.1 \text{ml}$ 的峰值。

[0086] 发现组织病理损伤限于肺部。大组织学上,在上呼吸道 (支气管) 和下呼吸道 (细

支气管和肺泡)发现严重的坏死损伤。尽管在程度上略有不同,但是在所有接种的比格犬中均发生细支气管炎和支气管炎(图7)。

[0087] 因此,分离的病毒经鉴定在犬体内为致病性的,引起体温升高和肺炎。此外,发现病毒在6天内排出。

[0088] 实施例5:疫苗制备

[0089] 将新分离的犬流感病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 接种到10天的胚胎卵的尿囊膜中。3天后,采集尿囊液作为病毒堆。向该病毒堆加入0.2%福尔马林,接下来在室温下孵育24小时使其失活。将病毒堆重新接种到胚胎卵中后,当没有检测到病毒后代时,确定病毒堆失活。将失活的病毒堆浓缩到 2^5 HAU以上。通过在10,000rpm下搅拌10min,使该病毒堆与氢氧化铝凝胶以7:3的比率混合。病毒阴性试验之后,将混合物用作疫苗。

[0090] 实施例6:预防接种后的侵袭性接种

[0091] 以0.5ml的剂量将制备的疫苗皮下注射到10周龄的10只比格犬体内,3周后以相同方式另外注射。第二次注射两周后,以2ml的剂量通过口服或鼻内途径将HA滴度为1:64($10^{6.9}$ EID₅₀/0.1ml)的分离的病毒 A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 侵袭性接种到比格犬体内。作为对照,在侵袭性接种前,将PBS接种到3只比格犬体内。在实验中对实验动物进行体温、病毒产生、临床症状和抗体滴度的监控。

[0092] 即使在接种后,预防接种的比格犬仍没有表现出体温变化、没有排出病毒后代并且没有显示出临床症状。相反,对照组在接种一周内体温升高(表3)。PCR显示病毒后代从对照组的全部3只比格犬体内排出,但没有从接种6天后的任何一只体内排出(表4)。此外,观察到对照组遭受包括流鼻涕和咳嗽(如犬窝咳(kennel cough)或湿排痰性咳(wet productive cough))的临床症状。关于抗体滴度,在以对预防接种的比格犬进行侵袭性接种7天后为开始的实验期间,对于核蛋白的ELISA抗体和红血球凝集素的HI抗体,抗体滴度开始增加(表5)。然而,对照组从侵袭性接种7天后开始,则是核蛋白和红血球凝集素的抗体的滴度开始增加。

[0093] 因此,发现预防接种的比格犬能抵制侵袭性接种,表明本发明的疫苗组合物可用作抵抗流感病毒的疫苗。

[0094] 表3 侵袭性接种后预防接种和未预防接种的动物的体温

[0095] (在第21天进行加强接种,在第35天进行侵袭性接种)

[0096]

预防接种后的天数	预防接种的组	对照组(未预防接种)
0	37.8±0.1	38.2±0.2
7	37.6±0.2	37.8±0.1
14	38.4±0.1	38.0±0.2
21	38.2±0.1	37.6±0.1
28	38.1±0.2	38.3±0.1

35	38.3 ± 0.2	37.6 ± 0.1
36	40.2 ± 0.3	38.3 ± 0.2
37	40.6 ± 0.1	38.0 ± 0.3
38	39.84 ± 0.2	38.0 ± 0.2
39	39.3 ± 0.1	37.6 ± 0.1
40	38.9 ± 0.2	38.3 ± 0.1
41	38.7 ± 0.1	37.6 ± 0.1
42	38.6 ± 0.1	38.0 ± 0.1
49	38.0 ± 0.1	38.0 ± 0.1

[0097] *PCR 阳性数 /PCR 试验数

[0098] 表 4 侵袭性接种后病毒从预防接种和未预防接种的动物的排出

[0099] (在第 21 天进行加强接种, 在第 35 天进行侵袭性接种)

[0100]

预防接种后的天数	预防接种的组	对照组 (未预防接种)
0	0/10*	0/3
7	0/10	0/3
14	0/10	0/3
21	0/10	0/3
28	0/10	0/3
35	0/10	0/3
36	0/10	3/3
37	0/10	3/3
38	0/10	3/3
39	0/10	3/3
40	0/10	2/3

41	0/10	0/3
42	0/10	0/3
49	0/10	0/3

[0101] *PI 值为正

[0102] 表 5 侵袭性接种后预防接种和未预防接种的动物的抗体滴度

[0103] (在第 21 天进行加强接种,在第 35 天进行侵袭性接种)

[0104]

预防接种后的天数	预防接种的组		对照组(未预防接种)	
	ELISA*	HI	ELISA	HI
0	14	<10	12	<10
7	89	10	20	<10
14	87	40	14	<10
21	96	40	19	<10
28	89	80	26	<10
35	94	80	18	<10
42	92	80	97	80
49	98	160	92	160

[0105] 工业实用性

[0106] 如本文所述,本发明提供新型的犬流感病毒和抵抗它们的疫苗。因为能诱发对犬流感病毒的有效免疫,因此所述疫苗用于预防和治疗犬类和由犬类继发性感染的个体的流感病毒相关疾病。

[0107] 尽管为了说明已经公开了本发明的优选实施方案,但是本领域技术人员将会理解在没有偏离所附权利要求公开的本发明范围 and 精神的条件下,可作出各种修改、添加和替代。

序列表

1	<110>Animal Genetics, Inc. (韩国安捷公司)	
2		
3	<120> 新型犬流感病毒及用于它的疫苗	
4	(A Novel Canine Influenza Virus and Vaccine Therefore)	
5	<160>32	
6		
7	<170>KopatentIn 1.71	
8		
9	<210>1	
10	<211>722	
11	<212>DNA	
12	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
13		
14	<220>	
15	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 HA 部分基因	
16	(HA partial gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
17		
18	<400>1	
19	cagattgagg tgaccaatgc cactgagcta gtccaaaact cctcaacagg gaaaatatgc	60
20		
21	aacaatcccc acaagattct tgatgggagg gactgcacac taatagatgc cctactaggg	120
22		
23	gacccgcact gtgatgtctt ccaaaatgag acatgggacc tttttgtgga acgaagcaat	180
24		
25	gcttttagca attgttacct ttatgatgta ccagactatg cateccttcg atccatagtt	240
26		
27	gcatcatcag gcacattgga gttcatcact gaaggtttca cttgggcagg agtaactcaa	300
28		
29	aatagaggaa gcggtgcttg caaaagggga cctgctaata gtttcttcag tagattgaat	360
30		
31	tggttaacta agtcaggaaa tacatatcca gtgttgaatg tgactatgcc aaacaataac	420
32		
33	aatttcgaca aattatacat ttggggagtt catcacccaa gcactaatca agaacaacc	480
34		
35	agcctgtata ttcaggcctc aggaagagtc acagtctcta ccaggagaag ccaacagacc	540

36		
37	ataatcccaa acattggatc tagacccttg gtaaggggcc aatctggcag aataagcgta	600
38		
39	tattggacaa tagtcaaacc tggagacgta ctggtataaa acagtaatgg aaacctaate	660
40		
41	gctcctcgag gctacttcaa aatgcgcatt gggaaaagct caataatgag atcagatgca	720
42		
43	cc	722
44		
45		
46	<210>2	
47	<211>477	
48	<212>DNA	
49	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
50		
51	<220>	
52	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 NA 部分基因 (NA partial gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
53		
54		
55	<400>2	
56	ccaacaagcc ctgaacacac ataactggaa tcgatgctat aatctgccat atttatatct	60
57		
58	ataacgggcc tattagagcc ctccaattg tctctgcaaa cacatctaac atttgatat	120
59		
60	cgaggataac aggaacattc ctctatatgt tgagcactcc ctgacaatgg gctaatatgg	180
61		
62	acaattttcc cctctctgat gaatagtatt ctagtatcag cccttcctga tgcacttcca	240
63		
64	tcagtcatta ctactgtaca agttccatta atgcaaacgc attctgactc ctgagttctg	300
65		
66	aggatatttc gagaccatga accaatactg tcaacaagca ttccattata aacgaaacta	360
67		
68	gcagtcgcat ttctatcate ccagtgaca caaacatgta accatgcttt cccatcgtga	420
69		
70	caacttgaac tggaccatgc tatgcacact tgtttggttc ccaaatgaaa cggaaca	477
71		
72		
73	<210>3	

74	<211>240	
75	<212>DNA	
76	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
77		
78	<220>	
79	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 NS 部分基因 (NS partial gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
80		
81		
82	<400>3	
83	tggaccaggc aataatggat aaaaacatca cattgaaagc aaacttcagt gtgatttttg	60
84		
85	agcgactgga aaccctaata ctacttagag ctttcacaaa cgaaggagca attgtgggag	120
86		
87	aaatttcacc gttaccttct ctccaggac atactgataa ggatgtcaaa aatgcaattg	180
88		
89	gggtcctcat cggaggactg gaatggaatg ataacacagt tcgagtctct gaaactctac	240
90		
91		240
92		
93		
94	<210>4	
95	<211>406	
96	<212>DNA	
97	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
98		
99	<220>	
100	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 M 部分基因 (M partial gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
101		
102		
103	<400>4	
104	gcacttgcca gttgtatggg tctcatatac aacaggatgg gaacagtgac cacagaagtg	60
105		
106	gcttttggcc tagtgtgtgc cacctgtgag cagattgctg attcacagca tcggtccac	120
107		
108	aggcagatgg taactaccac caaccacta atcaggcatg aaaacaggat ggtgctagcc	180
109		
110	agcaccacag ctaaggctat ggagcagatg gctgggtcga gtgagcaggc agcggaagcc	240

111		
112	atggaggttg ccagtcaggc taggcagatg gtgcaagcaa tgaggacaat tggaactcac	300
113		
114	cctagctcca gtgccggtct gaaagatgat cttcttgaaa acttcaggc ctaccagaaa	360
115		
116	cggatgggag tgcaaatgca gcgatttaag tgatcctccg tttatt	406
117		
118		
119	<210>5	
120	<211>582	
121	<212>DNA	
122	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
123		
124	<220>	
125	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 NP 部分基因 (NP partial gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
126		
127		
128	<400>5	
129	tcacctgag aggatcagtg gcccataagt cctgcttgcc tgcttgtgtg tacggacttg	60
130		
131	ccgtggccag tggatatgat tttagagag aagggtactc tctggttga atagatcctt	120
132		
133	tccgtctgct tcaaaacagc caggtcttca gtctcattag accaaatgag aatccagcac	180
134		
135	ataagagtca gttggtgtgg atggcatgcc attctgcagc atttgaggac ctaagagtct	240
136		
137	caagtttcat cagaggaaca agagtaattc caagaggaca actatccacc agaggagttc	300
138		
139	aaattgcttc aaatgagaac atggaaaaaa tagactccag tactcttgaa ctgagaagca	360
140		
141	gatattgggc tataagaacc aggagtggag ggaacaccaa ccaacagaga gcactgcag	420
142		
143	gacaaatcag tgtacagcca actttctcgg tacagagaaa tattcccttc gagcgagcta	480
144		
145	ccattatggc aacattcaca gggaatactg agggcagaac atctgacatg cggactgaaa	540
146		
147	tcataagaat gatggaaagt gccaaaccag aagatgtgtc tt	582
148		

149		
150	<210>6	
151	<211>438	
152	<212>DNA	
153	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
154		
155	<220>	
156	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 PA 部分基因 (PA partial gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
157		
158		
159	<400>6	
160	cgccaaaatt gaaccatttt tgaagacaac accacgccct ctcagattac ctgatgggcc	60
161		
162	tccctgcacc caacggtcaa aattcttgct gatggatgct ctgaacctaa gcattgaaga	120
163		
164	cccgagtcac gagggggagg ggataccgct atacgatgcg atcaaatgca ctgaagacat	180
165		
166	ttttcggtcg gaaagagccc aacataacca aaccacatga gaaaggcata aacccaatt	240
167		
168	atctcttggc ttggaaacag gtgctagcag agctccagaa tattgaaaat gaggagaaaa	300
169		
170	tcccaaagac aaagaatatg aagaaaacaa gccaatataa atgggtagct tggtgaaaat	360
171		
172	atggcaccag aaaaagtgga ctttgaggat tgcaaggatg ttagcgacct aaaacaatat	420
173		
174	gacagcgatg agccagag	438
175		
176		
177	<210>7	
178	<211>592	
179	<212>DNA	
180	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
181		
182	<220>	
183	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 PB2 部分基因 (PB2partial gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
184		
185		

186	<400>7	
187	aattgacaat aacaaaagag aagaaggaag agtccaaga ttgtaagatt gtcctttaa	60
188		
189	tggtggcata catgttgga agagaactgg tccgcaaac caggttccta ccggtagcag	120
190		
191	gcggaacaag cagtgtgtac attgaggtat tgcatttgac acaagggacc tgctgggaac	180
192		
193	agatgtacac tccaggcgga gaagtgagaa atgacgatgt tgaccagagt ttgatcatcg	240
194		
195	ccgccagaaa cattgttagg agagcaacgg tatcagcgga tccactggca tcaactgctgg	300
196		
197	agatgtgcca cagcacacaa attggtggga taaggatggt ggacatcctt aggcaaaatc	360
198		
199	caactgagga acaagctgtg gatatatgca aagcagcaat gggtttgagg atcagttcat	420
200		
201	cctttagctt tggaggcttc actttcaaaa gaacaagtgg gtcacccgtc aagaaggaag	480
202		
203	aggaagtgct cacaggaaac ctccaaacat tgaataaag agtacatgag gggatatgagg	540
204		
205	aattcacaat agttgggcgg agagcaacag ctatcctaag gaaagcaacc ag	592
206		
207		
208	<210>8	
209	<211>603	
210	<212>DNA	
211	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
212		
213	<220>	
214	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 PB1 部分基因 (PB1 partial gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
215		
216		
217	<400>8	
218	ggacaacaaa cacagagact ggagcacccc aactcaatcc aattgatgga ccactaccgc	60
219		
220	aggataatga gccaaagcgga tatgcacaaa cagattgtgt gttggaagca atggttttcc	120
221		
222	ttgaagagtc ccaccagggt atctttgaaa actcatgtat tgaaacgatg gaagttgttc	180
223		

224	agcaaacaag agtggacaaa ttgaccaag gtcgccagac ctatgactgg acattgaata	240
225		
226	gaaaccagcc ggctgcaact gctttggcca atactataga ggtcttcaga tcgaacggtc	300
227		
228	taacagccaa tgaatcggga agactaatag atttccttaa ggatgtaatg gaatcaatgg	360
229		
230	acaaagaaga gatggagata acaacacatt tccagagaaa aagaagagta agggacaaca	420
231		
232	tgaccaagaa aatggtcaca cagaggacaa tagggaagaa aaagcagagg ctgaacaaga	480
233		
234	ggagctacgt aataagagca ctgacattga acacaatgac caaggatgca gaaagaggca	540
235		
236	aattgaagag gcgggcaatt gcaacacccg ggatgcagat cagagggttc gtgtactttg	600
237		
238	ttg	603
239		
240		
241	<210>9	
242	<211>1701	
243	<212>DNA	
244	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
245		
246	<220>	
247	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 HA 完全基因 (HA full gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
248		
249		
250	<220>	
251	<221>CDS	
252	<222>(1).. (1698)	
253	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 HA 氨基酸 (HA amino acid of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))	
254		
255		
256	<400>9	
257	atg aag acc gtt att gct tta agc tac att ttc tgc ctg gct ttt ggt	48
258	Met Lys Thr Val Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Phe Gly	
259	1 5 10 15	
260		

261	cag aat ctt cca gga aat gaa aat aat gct gca aca cta tgc ctg gga	96
262	Gln Asn Leu Pro Gly Asn Glu Asn Asn Ala Ala Thr Leu Cys Leu Gly	
263	20 25 30	
264		
265	cat cat gca gtg ccg aac ggg aca ata gtg aaa act atc aca gac gat	144
266	His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp	
267	35 40 45	
268		
269	caa att gag gtg acc aac gcc acc gag cta gtc caa aac tcc tca aca	192
270	Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Asn Ser Ser Thr	
271	50 55 60	
272		
273	ggg aaa ata tgc aac aat ccc cac aag att ctt gat ggg agg gac tgc	240
274	Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Lys Ile Leu Asp Gly Arg Asp Cys	
275	65 70 75 80	
276		
277	aca cta ata gat gcc cta cta ggg gac ccg cac tgt gat gtc ttc caa	288
278	Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln	
279	85 90 95	
280		
281	aat gag aca tgg gac ctt ttt gtg gaa cga agc aat gct ttt agc aat	336
282	Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Asn Ala Phe Ser Asn	
283	100 105 110	
284		
285	tgt tac cct tat gat gta cca gac tat gca tcc ctt cga tcc ata gtt	384
286	Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Ile Val	
287	115 120 125	
288		
289	gca tca tca ggc aca ttg gag ttc atc act gaa ggt ttc act tgg aca	432
290	Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Ile Thr Glu Gly Phe Thr Trp Thr	
291	130 135 140	
292		
293	gga gta act cag aat gga gga agc ggt gct tgc aaa agg gga cct gct	480
294	Gly Val Thr Gln Asn Gly Gly Ser Gly Ala Cys Lys Arg Gly Pro Ala	
295	145 150 155 160	
296		
297	aat ggt ttc ttc agt aga ttg aat tgg tta act aag tca gga aat aca	528
298	Asn Gly Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Asn Thr	
299	165 170 175	

300			
301	tat cca gtg ttg aat gtg act atg cca aac aat aac aat ttc gac aaa	576	
302	Tyr Pro Val Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Asn Asn Phe Asp Lys		
303	180 185 190		
304			
305	tta tac att tgg gga gtt cat cac cca agc act aat caa gaa caa acc	624	
306	Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Ser Thr Asn Gln Glu Gln Thr		
307	195 200 205		
308			
309	agc ctg tat att cag gcc tca gga aga gtc aca gtc tct acc agg aga	672	
310	Ser Leu Tyr Ile Gln Ala Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Arg Arg		
311	210 215 220		
312			
313	agc caa cag acc ata atc cca aac att gga tct aga ccc ttg gta agg	720	
314	Ser Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Leu Val Arg		
315	225 230 235 240		
316			
317	ggc caa tct ggc aga ata agc gta tat tgg aca ata gtc aaa cct gga	768	
318	Gly Gln Ser Gly Arg Ile Ser Val Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly		
319	245 250 255		
320			
321	gac gta ctg gta ata aac agt aat gga aac cta atc gct cct cga ggc	816	
322	Asp Val Leu Val Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly		
323	260 265 270		
324			
325	tac ttc aaa atg cgc att ggg aaa agc tca ata atg aga tca gat gca	864	
326	Tyr Phe Lys Met Arg Ile Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala		
327	275 280 285		
328			
329	cct att gac acc tgc att tcc gaa tgt atc act ccg aac ggg agc atc	912	
330	Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile		
331	290 295 300		
332			
333	ccc aat gac aag ccc ttc caa aat gta aac aag atc aca tac gga gca	960	
334	Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala		
335	305 310 315 320		
336			
337	tgt ccc aaa tat gtt aag caa aac acc ttg aaa ctg gca aca gga atg	1008	
338	Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met		

339	325	330	335
340			
341	cgg aat gtc cct gag agg caa acc aga ggc ctg ttc ggc gca ata gca	1056	
342	Arg Asn Val Pro Glu Arg Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala		
343	340	345	350
344			
345	ggt ttc ata gaa aat gga tgg gaa ggg atg gta gac ggt tgg tat ggc	1104	
346	Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly		
347	355	360	365
348			
349	ttc agg cac caa aat tcc gaa ggt aca gga caa gca gca gac ctt aaa	1152	
350	Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys		
351	370	375	380
352			
353	agc act cag gca gcc att gac cag att aat ggg aaa ttg aac aga gtg	1200	
354	Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val		
355	385	390	395
356			400
357	att gaa aaa acg aat gag aag ttc cat caa atc gaa aag gag ttt tcc	1248	
358	Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser		
359	405	410	415
360			
361	gaa gta gaa ggg agg att caa gac ctt gag aga tac gtt gaa gac aca	1296	
362	Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Arg Tyr Val Glu Asp Thr		
363	420	425	430
364			
365	aaa gta gat ctt tgg tct tac aat gcc gag ctt ctt gtt gct tta gaa	1344	
366	Lys Val Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu		
367	435	440	445
368			
369	aac cag aaa aca att gat tta act gat tca gaa atg aac aaa ttg ttt	1392	
370	Asn Gln Lys Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe		
371	450	455	460
372			
373	gaa aag act agg agg caa ttg agg gaa aat gct gaa gac atg ggc aat	1440	
374	Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn		
375	465	470	475
376			480
377	ggc tgc ttc aag ata tac cac aag tgt gac aat gct tgc ata gaa tcg	1488	

378	Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser	
379		485 490 495
380		
381	att aga aac gga act tat gac cat aac ata tat aga gat gag gca gtg	1536
382	Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asn Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Val	
383		500 505 510
384		
385	aac aat cgg ttc cag atc aaa ggt gtt gag cta aag tct gga tac aaa	1584
386	Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys	
387		515 520 525
388		
389	gac tgg atc ttg tgg att tcc ttt gcc ata tca tgc ttt ttg ctt tgt	1632
390	Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys	
391		530 535 540
392		
393	gtt gtc ttg ctg ggt ttc att atg tgg gcc tgc cag aga ggc aac att	1680
394	Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile	
395		545 550 555 560
396		
397	agg tgc aac att tgc att tg a	1701
398	Arg Cys Asn Ile Cys Ile	
399		565
400		
401		
402	<210>10	
403	<211>566	
404	<212>PRT	
405	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
406		
407	<400>10	
408	Met Lys Thr Val Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Phe Gly	
409	1 5 10 15	
410		
411	Gln Asn Leu Pro Gly Asn Glu Asn Asn Ala Ala Thr Leu Cys Leu Gly	
412	20 25 30	
413		
414	His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp	
415	35 40 45	
416		

417	Gln	Ile	Glu	Val	Thr	Asn	Ala	Thr	Glu	Leu	Val	Gln	Asn	Ser	Ser	Thr
418		50					55					60				
419																
420	Gly	Lys	Ile	Cys	Asn	Asn	Pro	His	Lys	Ile	Leu	Asp	Gly	Arg	Asp	Cys
421	65					70					75				80	
422																
423	Thr	Leu	Ile	Asp	Ala	Leu	Leu	Gly	Asp	Pro	His	Cys	Asp	Val	Phe	Gln
424					85					90					95	
425																
426	Asn	Glu	Thr	Trp	Asp	Leu	Phe	Val	Glu	Arg	Ser	Asn	Ala	Phe	Ser	Asn
427				100					105					110		
428																
429	Cys	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Arg	Ser	Ile	Val
430			115					120					125			
431																
432	Ala	Ser	Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Phe	Ile	Thr	Glu	Gly	Phe	Thr	Trp	Thr
433		130					135					140				
434																
435	Gly	Val	Thr	Gln	Asn	Gly	Gly	Ser	Gly	Ala	Cys	Lys	Arg	Gly	Pro	Ala
436	145					150					155				160	
437																
438	Asn	Gly	Phe	Phe	Ser	Arg	Leu	Asn	Trp	Leu	Thr	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr
439					165					170					175	
440																
441	Tyr	Pro	Val	Leu	Asn	Val	Thr	Met	Pro	Asn	Asn	Asn	Asn	Phe	Asp	Lys
442				180						185				190		
443																
444	Leu	Tyr	Ile	Trp	Gly	Val	His	His	Pro	Ser	Thr	Asn	Gln	Glu	Gln	Thr
445			195					200					205			
446																
447	Ser	Leu	Tyr	Ile	Gln	Ala	Ser	Gly	Arg	Val	Thr	Val	Ser	Thr	Arg	Arg
448		210					215					220				
449																
450	Ser	Gln	Gln	Thr	Ile	Ile	Pro	Asn	Ile	Gly	Ser	Arg	Pro	Leu	Val	Arg
451	225					230					235				240	
452																
453	Gly	Gln	Ser	Gly	Arg	Ile	Ser	Val	Tyr	Trp	Thr	Ile	Val	Lys	Pro	Gly
454					245					250					255	
455																

456	Asp Val Leu Val Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly
457	260 265 270
458	
459	Tyr Phe Lys Met Arg Ile Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala
460	275 280 285
461	
462	Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile
463	290 295 300
464	
465	Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala
466	305 310 315 320
467	
468	Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met
469	325 330 335
470	
471	Arg Asn Val Pro Glu Arg Gln Thr Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala
472	340 345 350
473	
474	Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly
475	355 360 365
476	
477	Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys
478	370 375 380
479	
480	Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val
481	385 390 395 400
482	
483	Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser
484	405 410 415
485	
486	Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Arg Tyr Val Glu Asp Thr
487	420 425 430
488	
489	Lys Val Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu
490	435 440 445
491	
492	Asn Gln Lys Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe
493	450 455 460
494	

495	Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn
496	465 470 475 480
497	
498	Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser
499	485 490 495
500	
501	Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asn Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Val
502	500 505 510
503	
504	Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
505	515 520 525
506	
507	Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
508	530 535 540
509	
510	Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile
511	545 550 555 560
512	
513	Arg Cys Asn Ile Cys Ile
514	565
515	
516	
517	<210>11
518	<211>1410
519	<212>DNA
520	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
521	
522	<220>
523	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 NA 完全基因 (NA full gene of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))
524	
525	
526	<220>
527	<221>CDS
528	<222>(1).. (1407)
529	<223>A/Canine/Korea/01/07 (H3N2) 的 NA 氨基酸 (NA amino acid of A/Canine/Korea/01/07 (H3N2))
530	
531	

532	<400>11		
533	atg aac cca aat cag aag ata ata gca ata ggc tct gtc tct cta acc	48	
534	Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ala Ile Gly Ser Val Ser Leu Thr		
535	1 5 10 15		
536			
537	att gca aca gta tgt ttc ctc ttg cag att gcc atc cta gca aca act	96	
538	Ile Ala Thr Val Cys Phe Leu Leu Gln Ile Ala Ile Leu Ala Thr Thr		
539	20 25 30		
540			
541	gtg aca ctg cac ttc aag caa aat gaa tgc aac atc ccc tcg aac agt	144	
542	Val Thr Leu His Phe Lys Gln Asn Glu Cys Asn Ile Pro Ser Asn Ser		
543	35 40 45		
544			
545	caa gta gtg cca tgt aaa cca atc ata ata gaa agg aac ata aca gag	192	
546	Gln Val Val Pro Cys Lys Pro Ile Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu		
547	50 55 60		
548			
549	gta gta tat ttg aat aat act acc ata gaa aaa gaa att tgt tcc ata	240	
550	Val Val Tyr Leu Asn Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Ser Ile		
551	65 70 75 80		
552			
553	gtg cta gaa tac agg aac tgg tcg aag ccg cag tgt caa att aca gga	288	
554	Val Leu Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Gln Ile Thr Gly		
555	85 90 95		
556			
557	ttt gct cct ttc tcc aag gac aac tca atc cga ctc tcc gct ggt ggg	336	
558	Phe Ala Pro Phe Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Leu Ser Ala Gly Gly		
559	100 105 110		
560			
561	gac att tgg gta aca agg gaa cct tat gtg tca tgc gac ccc agc aaa	384	
562	Asp Ile Trp Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Ser Lys		
563	115 120 125		
564			
565	tgt tac cag ttt gca ctt ggg cag ggg acc acg ctg aac aat aaa cac	432	
566	Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asn Asn Lys His		
567	130 135 140		
568			
569	tca aac ggc aca ata cat gat agg atc tct cat cga act ctt tta atg	480	
570	Ser Asn Gly Thr Ile His Asp Arg Ile Ser His Arg Thr Leu Leu Met		

571	145	150	155	160
572				
573	aat gag ttg ggt gtt ccg ttt cat ttg gga acc aaa caa gtg tgc ata			528
574	Asn Glu Leu Gly Val Pro Phe His Leu Gly Thr Lys Gln Val Cys Ile			
575	165	170	175	
576				
577	gca tgg tcc agt tca agt tgt cac gat ggg aaa gca tgg tta cat gtt			576
578	Ala Trp Ser Ser Ser Ser Cys His Asp Gly Lys Ala Trp Leu His Val			
579	180	185	190	
580				
581	tgt gtc act ggg gat gat aga aat gcg act gct agt ttc gtt tat aat			624
582	Cys Val Thr Gly Asp Asp Arg Asn Ala Thr Ala Ser Phe Val Tyr Asn			
583	195	200	205	
584				
585	gga atg ctt gtt gac agt att ggt tca tgg tct cga aat atc ctc aga			672
586	Gly Met Leu Val Asp Ser Ile Gly Ser Trp Ser Arg Asn Ile Leu Arg			
587	210	215	220	
588				
589	act cag gag tca gaa tgc gtt tgc atc aat gga act tgt aca gta gta			720
590	Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Ile Asn Gly Thr Cys Thr Val Val			
591	225	230	235	240
592				
593	atg act gat gga agt gca tca gga agg gct gat act aga ata cta ttc			768
594	Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Arg Ala Asp Thr Arg Ile Leu Phe			
595	245	250	255	
596				
597	atc aga gag ggg aaa att gtc cat att agc cca ttg tca ggg agt gct			816
598	Ile Arg Glu Gly Lys Ile Val His Ile Ser Pro Leu Ser Gly Ser Ala			
599	260	265	270	
600				
601	caa cat ata gag gaa tgt tcc tgt tat cct cga tat cca aat gtt aga			864
602	Gln His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Arg Tyr Pro Asn Val Arg			
603	275	280	285	
604				
605	tgt gtt tgc aga gac aat tgg aag ggc tct aat agg ccc gtt ata gat			912
606	Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Val Ile Asp			
607	290	295	300	
608				
609	ata aat atg gca gat tat agc atc gat tcc agt tat gtg tgt tca gga			960

610	Ile Asn Met Ala Asp Tyr Ser Ile Asp Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly	
611	305	310 315 320
612		
613	ctt gtt ggc gac aca cca agg aat gat gat agc tct agc agc agc aac	1008
614	Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Asn Asp Asp Ser Ser Ser Ser Ser Asn	
615	325	330 335
616		
617	tgc agg gat cct aat aat gag aga ggg aat cca gga gtg aaa ggg tgg	1056
618	Cys Arg Asp Pro Asn Asn Glu Arg Gly Asn Pro Gly Val Lys Gly Trp	
619	340	345 350
620		
621	gct ttt gat aat gag aat gac gtt tgg atg ggg agg aca atc agc aaa	1104
622	Ala Phe Asp Asn Glu Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Lys	
623	355	360 365
624		
625	gat ttg cgc tca ggt tat gag act ttc aag gtc att ggt ggc tgg acc	1152
626	Asp Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Gly Gly Trp Thr	
627	370	375 380
628		
629	act gct aat tcc aag tta cag gtc aat aga caa gtc ata gtc gat aat	1200
630	Thr Ala Asn Ser Lys Leu Gln Val Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Asn	
631	385	390 395 400
632		
633	aat aac tgg tct ggt tat tct ggt att ttc tcc gtt gaa ggc aaa agc	1248
634	AsnAsn Trp Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser	
635	405	410 415
636		
637	tgt gtt aat agg tgt ttt tat gtg gag ttg ata aga gga ggg cca caa	1296
638	Cys Val Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Gly Pro Gln	
639	420	425 430
640		
641	gag act aga gta tgg tgg act tca aat agc att gtc gta ttt tgt ggt	1344
642	Glu Thr Arg Val Trp Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly	
643	435	440 445
644		
645	act tct ggt acc tat gga aca ggc tca tgg cct gat ggg gcg aat atc	1392
646	Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asn Ile	
647	450	455 460
648		

649	aac ttc atg cct ata	taa	1410
650	Asn Phe Met Pro Ile		
651	465		
652			
653			
654	<210>12		
655	<211>469		
656	<212>PRT		
657	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
658			
659	<400>12		
660	Met Asn Pro Asn Gln Lys Ile Ile Ala Ile Gly Ser Val Ser Leu Thr		
661	1	5	10 15
662			
663	Ile Ala Thr Val Cys Phe Leu Leu Gln Ile Ala Ile Leu Ala Thr Thr		
664		20	25 30
665			
666	Val Thr Leu His Phe Lys Gln Asn Glu Cys Asn Ile Pro Ser Asn Ser		
667		35	40 45
668			
669	Gln Val Val Pro Cys Lys Pro Ile Ile Ile Glu Arg Asn Ile Thr Glu		
670		50	55 60
671			
672	Val Val Tyr Leu Asn Asn Thr Thr Ile Glu Lys Glu Ile Cys Ser Ile		
673		65	70 75 80
674			
675	Val Leu Glu Tyr Arg Asn Trp Ser Lys Pro Gln Cys Gln Ile Thr Gly		
676		85	90 95
677			
678	Phe Ala Pro Phe Ser Lys Asp Asn Ser Ile Arg Leu Ser Ala Gly Gly		
679		100	105 110
680			
681	Asp Ile Trp Val Thr Arg Glu Pro Tyr Val Ser Cys Asp Pro Ser Lys		
682		115	120 125
683			
684	Cys Tyr Gln Phe Ala Leu Gly Gln Gly Thr Thr Leu Asn Asn Lys His		
685		130	135 140
686			
687	Ser Asn Gly Thr Ile His Asp Arg Ile Ser His Arg Thr Leu Leu Met		

688	145	150	155	160
689				
690	Asn Glu Leu Gly Val Pro Phe His Leu Gly Thr Lys Gln Val Cys Ile			
691		165	170	175
692				
693	Ala Trp Ser Ser Ser Ser Cys His Asp Gly Lys Ala Trp Leu His Val			
694		180	185	190
695				
696	Cys Val Thr Gly Asp Asp Arg Asn Ala Thr Ala Ser Phe Val Tyr Asn			
697		195	200	205
698				
699	Gly Met Leu Val Asp Ser Ile Gly Ser Trp Ser Arg Asn Ile Leu Arg			
700		210	215	220
701				
702	Thr Gln Glu Ser Glu Cys Val Cys Ile Asn Gly Thr Cys Thr Val Val			
703		225	230	235
704				
705	Met Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Arg Ala Asp Thr Arg Ile Leu Phe			
706		245	250	255
707				
708	Ile Arg Glu Gly Lys Ile Val His Ile Ser Pro Leu Ser Gly Ser Ala			
709		260	265	270
710				
711	Gln His Ile Glu Glu Cys Ser Cys Tyr Pro Arg Tyr Pro Asn Val Arg			
712		275	280	285
713				
714	Cys Val Cys Arg Asp Asn Trp Lys Gly Ser Asn Arg Pro Val Ile Asp			
715		290	295	300
716				
717	Ile Asn Met Ala Asp Tyr Ser Ile Asp Ser Ser Tyr Val Cys Ser Gly			
718		305	310	315
719				
720	Leu Val Gly Asp Thr Pro Arg Asn Asp Asp Ser Ser Ser Ser Ser Asn			
721		325	330	335
722				
723	Cys Arg Asp Pro Asn Asn Glu Arg Gly Asn Pro Gly Val Lys Gly Trp			
724		340	345	350
725				
726	Ala Phe Asp Asn Glu Asn Asp Val Trp Met Gly Arg Thr Ile Ser Lys			

727	355	360	365
728			
729	Asp Leu Arg Ser Gly Tyr Glu Thr Phe Lys Val Ile Gly Gly Trp Thr		
730	370	375	380
731			
732	Thr Ala Asn Ser Lys Leu Gln Val Asn Arg Gln Val Ile Val Asp Asn		
733	385	390	395 400
734			
735	Asn Asn Trp Ser Gly Tyr Ser Gly Ile Phe Ser Val Glu Gly Lys Ser		
736	405	410	415
737			
738	Cys Val Asn Arg Cys Phe Tyr Val Glu Leu Ile Arg Gly Gly Pro Gln		
739	420	425	430
740			
741	Glu Thr Arg Val Trp Trp Thr Ser Asn Ser Ile Val Val Phe Cys Gly		
742	435	440	445
743			
744	Thr Ser Gly Thr Tyr Gly Thr Gly Ser Trp Pro Asp Gly Ala Asn Ile		
745	450	455	460
746			
747	Asn Phe Met Pro Ile		
748	465		
749			
750			
751	<210>13		
752	<211>722		
753	<212>DNA		
754	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
755			
756	<220>		
757	<223>A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 的 HA 部分基因 (HA partial gene of A/Canine/Korea/02/07 (H3N2))		
758			
759			
760	<400>13		
761	cagattgagg tgactaatgc caccgagcta gtccaaaact cctcaacagg gaaaatatgc	60	
762			
763	aacaatcccc acaagatcct tgatgggagg gactgcacac taatagatgc cctactaggg	120	
764			

765	gacccgcact gtgatgtctt caaaatgag acatgggacc tttttgtgga acgaagcaat	180
766		
767	gcttttagca attgttacc ttatgatgta ccagactatg catcccttcg atccatagtt	240
768		
769	gcatcatcag gcacattgga gttcatcact gaaggtttca cttgggcagg agtaactcaa	300
770		
771	aatggaggaa gcggtgcttg caaaagggga cctgctaata gtttcttcag cagattgaat	360
772		
773	tggttaacta agtcaggaaa tacatatcca gtgttgaatg tgactatgcc aaacaataac	420
774		
775	aatttcgaca aattatacat ttggggagtt tatcacccaa gcactaatca agaacaaacc	480
776		
777	agcctgtata ttcaggcctc aggaagagtc acagtctcta ccaggagaag ccaacagacc	540
778		
779	ataatcccaa acattggatc tagacccttg gtaaggggcc aatctggcag aataagtgt	600
780		
781	tattggacaa tagtcaaacc tggagacgta ctggtaataa acagtaatag aaacctaatac	660
782		
783	gctcctcgag gctacttcaa aatgcgcatt gggaaaagct caataatgag atcagatgca	720
784		
785	cc	722
786		
787		
788	<210>14	
789	<211>477	
790	<212>DNA	
791	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
792		
793	<220>	
794	<223>A/Canine/Korea/02/07 (H3N2) 的 NA 部分基因 (NA partial gene of A/Canine/Korea/02/07 (H3N2))	
795		
796		
797	<400>14	
798	ccaacaagcc ctgaacacac ataactggaa tcgatgctat aatctgcat atttatatct	60
799		
800	ataacgggcc tattagagcc ctccaattg tctctgcaaa cacatctaac atttgatat	120
801		
802	cgaggataac aggaacattc ctctatatgt tgagcactcc ctgacaatgg gctaatatgg	180

803		
804	acaattttcc cctctctgat gaatagtatt ctagtatcag cccttcctga tgcacttcca	240
805		
806	tcagtcatta ctactgtaca agttccattg atgcaaacgc attctgactc ctgagttctg	300
807		
808	aggatatttc gagaccatga accaatactg tcaacaagca ttccattata aacgaaacta	360
809		
810	gcagtcgcat ttctatcatc ccagtgaca caaacatgta accatgcttt cccatcgtga	420
811		
812	caacttgaac tggaccatgc tatgcacact tgtttggttc ccaaataaaa cggaaca	477
813		
814		
815	<210>15	
816	<211>722	
817	<212>DNA	
818	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
819		
820	<220>	
821	<223>A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 的 HA 部分基因 (HA partial gene of A/Canine/Korea/03/07 (H3N2))	
822		
823		
824	<400>15	
825	cagattgagg tgaccaatgc caccgagcta gtccaaaact cctcaacagg gaaaatatgc	60
826		
827	aacaatcccc acaagatcct tgatgggagg gactgcacac taatagatgc cctactaggg	120
828		
829	gacccgcact gtgatgtctt ccaaaatgag acatgggacc tttttgtgga acgaagcaat	180
830		
831	gcttttagca attgttacc ttatgatgta ccagactatg catcccttcg atccatagtt	240
832		
833	gcatcatcag gcacattgga gttcatcgct gaaggtttca cttgggcagg agtaactcaa	300
834		
835	aatggaggaa gcggtgcttg caaaagggga cctgctaata gtttcttcag cagattgaat	360
836		
837	tggttaacta agtcaggaaa tacatatcca gtgttgaatg tgactatgcc aaacaataac	420
838		
839	aatttcgaca aattatacat ttggggagtt catcacccaa gcactaatca agaacaaacc	480
840		

841	agcctgtata ttcaggcctc aggaagagtc acagtctcta ccaggagaag ccaacagacc	540
842		
843	ataatcccaa acattggatc tagacccttg gtaaggggcc aatctggcag aataagtgt	600
844		
845	tattggacaa tagtcaaacc tggggacgta ctggtaataa acagtaatgg aaacctaadc	660
846		
847	gctcctcgag gctacttcaa aatgcgcatt gggaaaagct caataatgag atcagatgca	720
848		
849	cc	722
850		
851		
852	<210>16	
853	<211>477	
854	<212>DNA	
855	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
856		
857	<220>	
858	<223>A/Canine/Korea/03/07 (H3N2) 的 NA 部分基因 (NA partial gene of A/Canine/Korea/03/07 (H3N2))	
859		
860		
861	<400>16	
862	ccaacaagcc ctgaacacac ataactggaa tcgatgctat aatctgccaat atttatact	60
863		
864	ataacgggcc tattagagcc ctccaattg tctctgcaaa cacatctaac atttggatat	120
865		
866	cgaggataac aggaacattc ctctatatgt tgagcactcc ctgacaatgg gctaatatgg	180
867		
868	acaattttcc cctctctgat gaatagtatt ctagtatcag cccttcctga tgcacttcca	240
869		
870	tcagtcatta ctactgtaca agttccattg atgcaaacgc attctgactc ctgagttctg	300
871		
872	aggatatttc gagaccatga accaatactg tcaacaagca ttccattata aacgaaacta	360
873		
874	gcagtcgcat ttctatcate ccagtgaca caaacatgta accatgcttt cccatcgtga	420
875		
876	caacttgaac tggaccatgc tatgcacact tgtttgggtc ccaaatgaaa cggaaca	477
877		
878		

879	<210>17	
880	<211>20	
881	<212>DNA	
882	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
883		
884	<220>	
885	<223>H3 的引物 (primer for H3)	
886		
887		
888	<400>17	
889	carattgarg tgachaatgc	20
890		
891		
892	<210>18	
893	<211>19	
894	<212>DNA	
895	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
896		
897	<220>	
898	<223>H3 的引物 (primer for H3)	
899		
900		
901	<400>18	
902	ggtgcatctg ayctcatta	19
903		
904		
905	<210>19	
906	<211>20	
907	<212>DNA	
908	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
909		
910	<220>	
911	<223>N2 的引物 (primer for N2)	
912		
913		
914	<400>19	
915	tgttccgttt catttgggaa	20
916		
917		

918	<210>20	
919	<211>20	
920	<212>DNA	
921	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
922		
923	<220>	
924	<223>N2 的引物 (primer for N2)	
925		
926		
927	<400>20	
928	ccaacaagcc ctgaacacac	20
929		
930		
931	<210>21	
932	<211>20	
933	<212>DNA	
934	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
935		
936	<220>	
937	<223>PB1 的引物 (primer for PB1)	
938		
939		
940	<400>21	
941	aaagtgccag cacaaaatgc	20
942		
943		
944	<210>22	
945	<211>20	
946	<212>DNA	
947	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
948		
949	<220>	
950	<223>PB1 的引物 (primer for PB1)	
951		
952		
953	<400>22	
954	ttctcacaga tgctcctcgc	20
955		
956		

957	<210>23	
958	<211>20	
959	<212>DNA	
960	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
961		
962	<220>	
963	<223>PB2 的引物 (primer for PB2)	
964		
965		
966	<400>23	
967	tcatggaggt cgtttttcca	20
968		
969		
970	<210>24	
971	<211>20	
972	<212>DNA	
973	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
974		
975	<220>	
976	<223>PB2 的引物 (primer for PB2)	
977		
978		
979	<400>24	
980	tgaatcagcc ttctggttgc	20
981		
982		
983	<210>25	
984	<211>20	
985	<212>DNA	
986	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
987		
988	<220>	
989	<223>PA 的引物 (primer for PA)	
990		
991		
992	<400>25	
993	gaagtgagcg ccaaaattga	20
994		
995		

996	<210>26	
997	<211>20	
998	<212>DNA	
999	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
1000		
1001	<220>	
1002	<223>PA 的引物 (primer for PA)	
1003		
1004		
1005	<400>26	
1006	ctctggctca tcgctgcat	20
1007		
1008		
1009	<210>27	
1010	<211>20	
1011	<212>DNA	
1012	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
1013		
1014	<220>	
1015	<223>NP 的引物 (primer for NP)	
1016		
1017		
1018	<400>27	
1019	acggtctgca ctcacctga	20
1020		
1021		
1022	<210>28	
1023	<211>20	
1024	<212>DNA	
1025	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
1026		
1027	<220>	
1028	<223>NP 的引物 (primer for NP)	
1029		
1030		
1031	<400>28	
1032	gcccctggaa agacacatct	20
1033		
1034		

1035	<210>29	
1036	<211>20	
1037	<212>DNA	
1038	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
1039		
1040	<220>	
1041	<223>M 的引物 (primer for M)	
1042		
1043		
1044	<400>29	
1045	aacattccat ggggctaagg	20
1046		
1047		
1048	<210>30	
1049	<211>20	
1050	<212>DNA	
1051	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
1052		
1053	<220>	
1054	<223>M 的引物 (primer for M)	
1055		
1056		
1057	<400>30	
1058	cggcaataac gagaggatca	20
1059		
1060		
1061	<210>31	
1062	<211>20	
1063	<212>DNA	
1064	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
1065		
1066	<220>	
1067	<223>NS 的引物 (primer for NS)	
1068		
1069		
1070	<400>31	
1071	gactggttca tgctcatgcc	20
1072		
1073		

1074	<210>32	
1075	<211>20	
1076	<212>DNA	
1077	<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
1078		
1079	<220>	
1080	<223>NS 的引物 (primer for NS)	
1081		
1082		
1083	<400>32	
1084	gagagagtga aggtccccca	20

	10	20	30	40	50
1. A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)	MNFNQKILAGSVSLTIATVCFLLQIAILATVTLHFKONECNIENSNQVPCKP				
2. A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)		M.		G.S.	N.
3. A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2)		M.		G.S.	N.
4. A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2)		M.		G.S.	N.
	50	60	70	80	90
1. WPCKPIIERNITEVYLTNTIEKICSVLEVRNWSKPOCQITGFAPFSKONSIRLSAGGDIWVIREPVYSCDPSKCYQI					
2. .E.T.	V.	PQMP			
3. .E.T.	V.	PQMP			S
4. .E.T.	V.	PQMP	W.	V.	F.
	130	140	150	160	170
1. YQFALGQGTLLNKHNGTIDHRISHRTLLNELGVPEHFGTKQVCLAWSSSCHDGKAWLHVCTGDDRNATASFVYNGHLA					
2. .D.					I.D.
3. .D.E.					I.D.
4. .D.					I.D.
	210	220	230	240	250
1. MLVDSIGSWRNILRTOESECINGCTVWTDGASGRADTRILFIREGKIVHISPLSGSAQHIEECYPRYNVRCVCI					
2. .Q.					D.
3. .Q.					D.
4. .Q.					D.
	290	300	310	320	330
1. VCRDNWKGSRPFVIDINMADYSIDSSVYCSGLVGDTPRNDSSSSNCRDPNERNPGVKGMAFDNENDVMGRTISIKLRS					
2. .S.					S
3. .S.					S
4. .S.					S
	370	380	390	400	410
1. LRSGETFRVIGGTTANSKLQVRQVVDNNHSGYSGIFSEVGKSCVNRCFYVELIRGGPOETRWMTNSIVVFCGTSGT					
2. .S.					R.
3. .S.					R.
4. .S.					R.
	420	430	440	450	460
1. A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)	SCVNRCFYVELIRGGPOETRWMTNSIVVFCGTSGTGYSWPDGANINEMPI				
2. A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)		R.		A.	
3. A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2)		R.		A.	
4. A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2)		R.		A.	

图 1

1.	A/Equine/Jilin/1/89(H3N8)	MRTVLALSYIFCLAFQGLPMDNNTATLCLGHAVENGTVIKTITDDQIEVINAJ	10	20	30	40	50			
2.	A/Canine/Korea/01/07(H3N2)	K.....N.G.E.A.....								
3.	A/Dove/Korea/S11/03(H3N2)	K.....N.G.E.....								
4.	A/Duck/Korea/S7/03(H3N2)	K.....N.G.E.....								
5.	A/Chicken/Korea/S6/03(H3N2)	K.....N.G.E.....								
1.	IEVTNATELVQSSSTGKICNPHRIIDGGNCTLIDALGDPHCNVFQYETWDLFEVETNAFNSCYPYDVPDASLRISVASS	50	60	70	80	90	100	110	120	130
2.	N.....K.....RD.....D.....N.....S.....									
3.	N.....K.....RD.....D.....D.....S.....L.....									
4.	N.....KV.....RD.....D.....D.....S.....L.....									
5.	N.....KV.....RD.....D.....D.....S.....L.....									
1.	SSOTLEFFAESFTWTGVTONGSSACKRGTSASSFFSRNLNLTSGNAYFLAVTPMDNDFDKLYTNGVHHPSTNQEQELYA	130	140	150	160	170	180	190	200	210
2.	IT.G.....G.....P.NG.....T.....V.....N.....S.....									
3.	IT.G.N.A.....G.....P.NG.....V.....V.....T.....									
4.	IT.G.N.A.....G.....P.NG.....V.....V.....T.....									
5.	IT.G.N.A.....G.....P.NG.....V.....V.....T.....									
1.	LYVQASGRVTSTKSSQTVIPNIGSRPWVGRQSGRVSIYTWIVKPGDVLVNSGNLAPRGYFKVTKGSSIRSRSDPID	210	220	230	240	250	260	270	280	290
2.	I.....R.....I.....L.....I.....V.....M.....I.....									
3.	R.....I.....L.....I.....V.....M.....I.....									
4.	R.....I.....L.....I.....V.....M.....I.....									
5.	R.....I.....L.....I.....V.....M.....I.....									
1.	IDTCISECITPNSIFNDKPFONVKITYGACPKYKQNTLKLATGRNVPEKQIRGIFGALAGFIENGWEGMIDWYGRFH	290	300	310	320	330	340	350	360	370
2.	E.....E.....R.....T.....L.....V.....									
3.	E.....E.....R.....T.....L.....V.....									
4.	E.....E.....R.....T.....L.....V.....									
5.	E.....E.....R.....T.....L.....V.....									
1.	RHONSEGTQADLKSTQALDQINGKLNRVIEKTHQIEKFSEVEGRIOGLEKYVEDTKIDLSYNALVLENGH	370	380	390	400	410	420	430	440	450
2.	I.....I.....I.....I.....I.....R.....V.....K.....									
3.	I.....I.....I.....I.....I.....V.....									
4.	I.....I.....I.....I.....I.....V.....									
5.	I.....I.....I.....I.....I.....V.....									
1.	QHTIDLTDSEMKLFETKTRQOLRENAEDNGCFKIYHNCNACIESIRNGTYDHTYDEALNNRFOIKGVLSKGYKDWI	450	460	470	480	490	500	510	520	530
2.	K.....K.....K.....K.....K.....V.....									
3.	K.....K.....K.....K.....K.....V.....									
4.	K.....K.....K.....K.....K.....V.....									
5.	K.....K.....K.....K.....K.....V.....									
1.	A/Equine/Jilin/1/89(H3N8)	520	530	540	550	560				
2.	A/Canine/Korea/01/07(H3N2)	KGVELSKGYKDWILWISFAISCFLLCWLGLGFIMACQKNIRCNICE								
3.	A/Dove/Korea/S11/03(H3N2)	R.....I.....								
4.	A/Duck/Korea/S7/03(H3N2)	R.....I.....								
5.	A/Chicken/Korea/S6/03(H3N2)	R.....I.....								

图 2

	50	60	70	80	90	100
1. A/Equine/Jilin/1/1989 (H3N8)	QIEVTNATELVQSSSTGKICNNPHRILDGGNCTLIDALLGDPHCNVQYETWD					
2. A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)	..N..	..K..	RD.			D..
3. A/Canine/Korea/02/07 (H3N2)	..N..	..K..	RD.			D..
4. A/Canine/Korea/03/07 (H3N2)	..N..	..K..	RD.			D..
5. A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)	..N..	..K..	RD.			D..
6. A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2)	..N..	..KV..	RD.			D..
7. A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2)	..N..	..KV..	RD.			D..
	120	130	140	150	160	170
1. A/Equine/Jilin/1/1989 (H3N8)	DYASLRSTIVASSGTLFFFAESFTWTGVTONGSSACKRGTSASSFFSRLNLWTKS					
2. A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)	..IT.G..		..G..		P.NG.	
3. A/Canine/Korea/02/07 (H3N2)	..IT.G..	..A..	..G..		P.NG.	
4. A/Canine/Korea/03/07 (H3N2)	..I..G..	..A..	..G..		P.NG.	
5. A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)	..IT.G..	..A..	..G..		P.NG.	
6. A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2)	..IT.G..	..A..	..G..		P.NG.	
7. A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2)	..IT.G..	..A..	..G..		P.NG.	
	170	180	190	200	210	220
1. A/Equine/Jilin/1/1989 (H3N8)	LTKSGNAYPLLNVMTMNNDFDKLYIWGVHHPSTNQEQTELYMOASGRVTVST					
2. A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)	..V..	..N..			S..I..	
3. A/Canine/Korea/02/07 (H3N2)	..V..	..N..	..Y..		S..I..	
4. A/Canine/Korea/03/07 (H3N2)	..V..	..N..			S..I..	
5. A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)	..V..				S..I..	
6. A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2)	..V..				S..I..	
7. A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2)	..V..				S..I..	
	230	240	250	260	270	
1. A/Equine/Jilin/1/1989 (H3N8)	QQTVIPNIGSRPWRGQSGRVSIWTIIVKPGDVLVINSNGNLIAPRGYFKVRT					
2. A/Canine/Korea/01/07 (H3N2)	..I..	..L..	..I.V..			M.I
3. A/Canine/Korea/02/07 (H3N2)	..I..	..L..	..I.V..	..R..		M.I
4. A/Canine/Korea/03/07 (H3N2)	..I..	..L..	..I.V..			M.I
5. A/Dove/Korea/S11/03 (H3N2)	..I..	..L..	..I.V..	..V..		M.I
6. A/Duck/Korea/S7/03 (H3N2)	..I..	..L..	..I.V..	..V..		M.I
7. A/Chicken/Korea/S6/03 (H3N2)	..I..	..L..	..I.V..	..V..		M.I

图 3

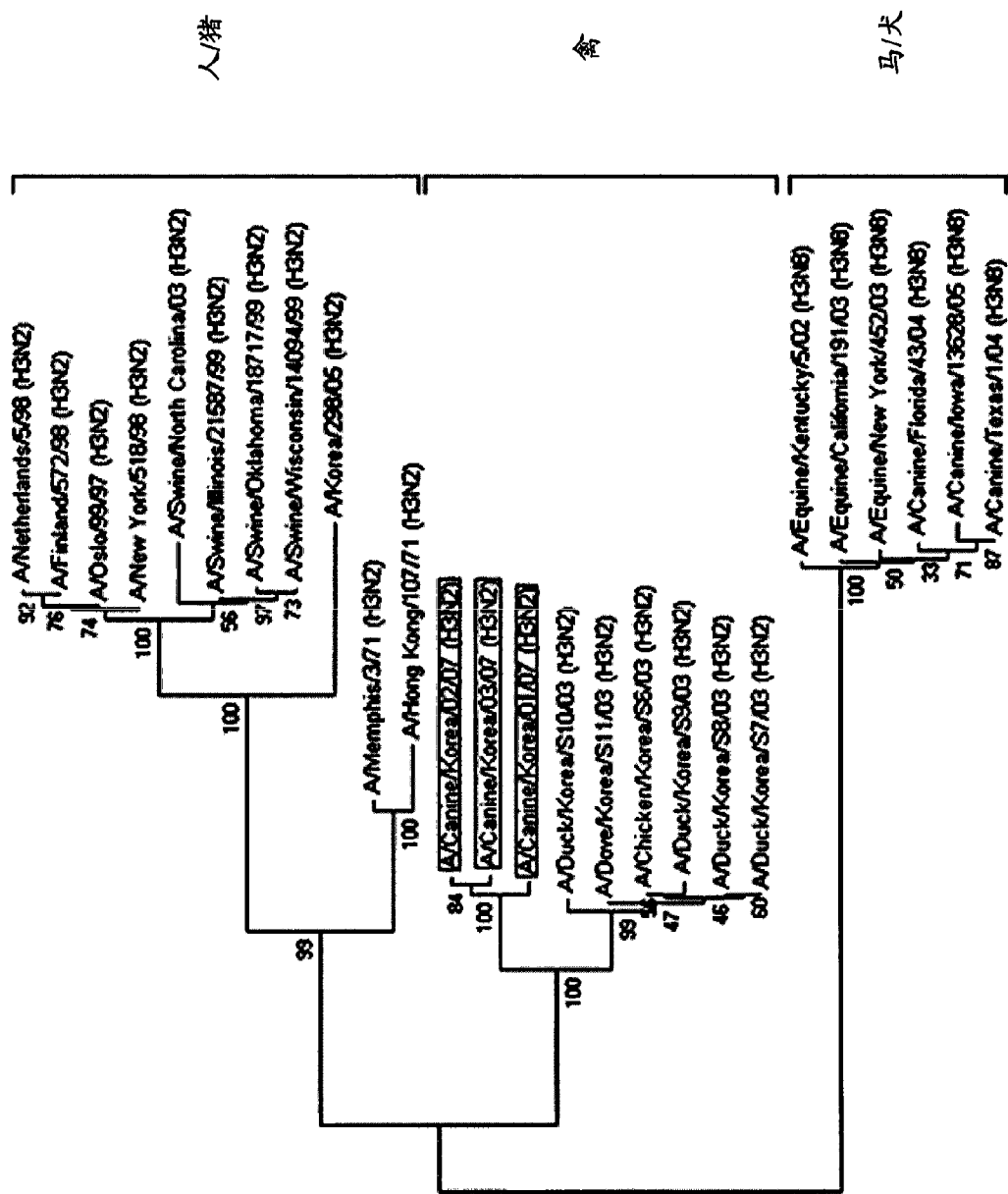


图 4

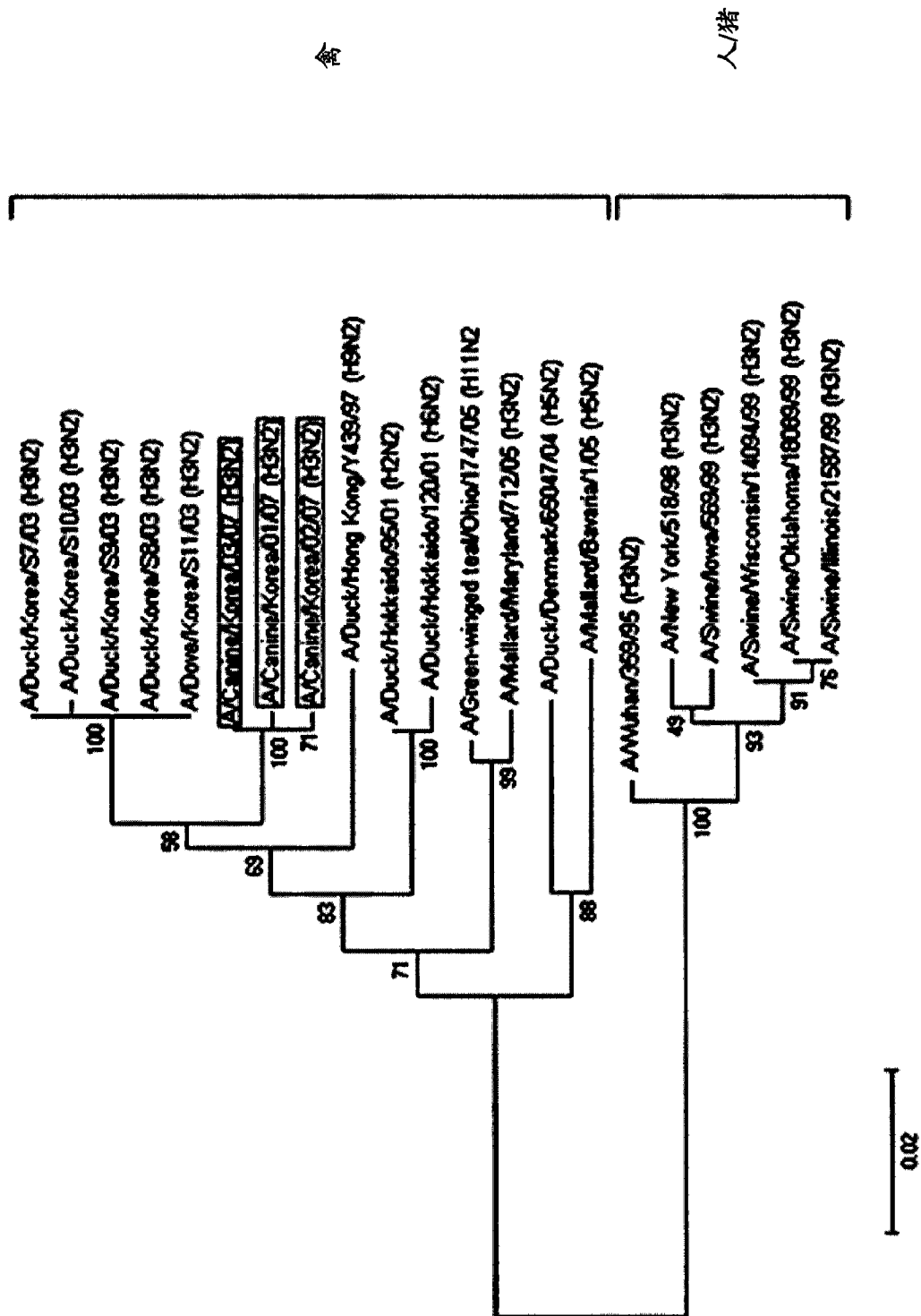


图 5

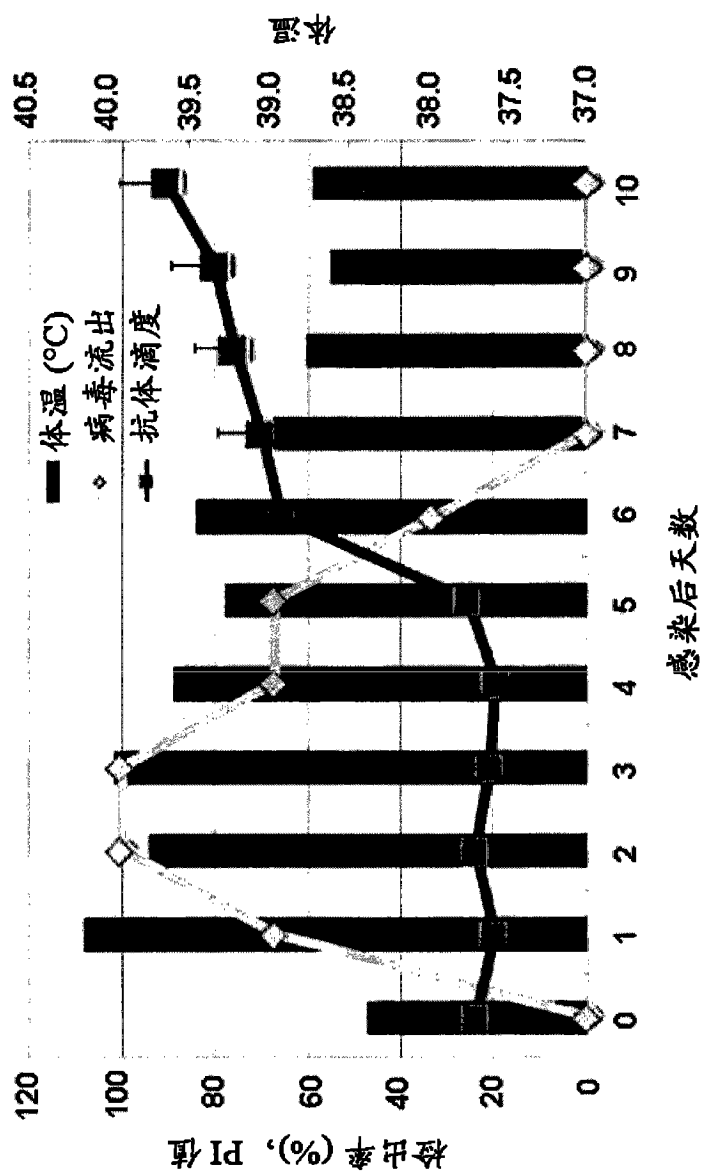


图 6

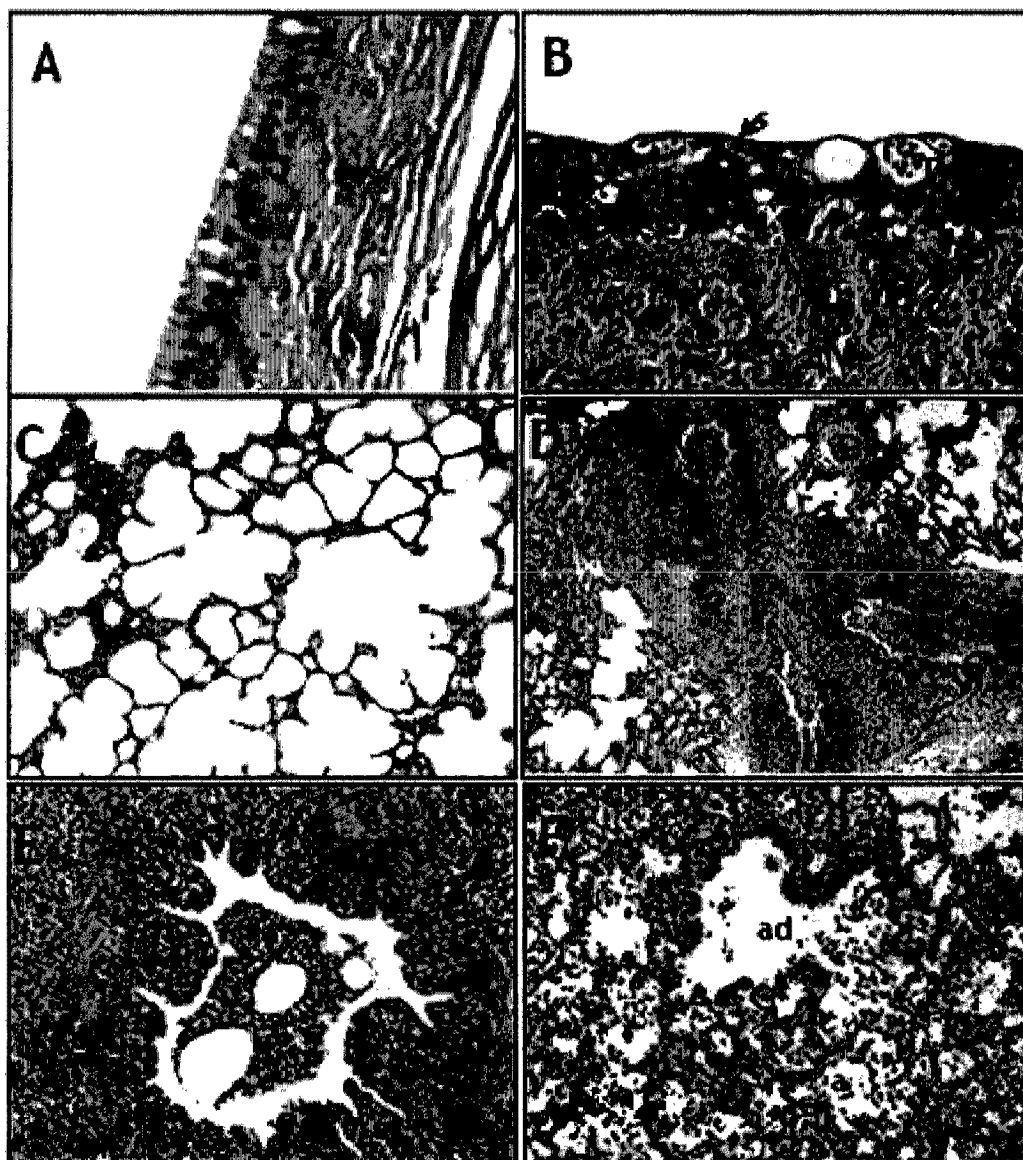


图 7