

# 國立交通大學

## 資訊科學與工程研究所

### 碩 士 論 文

A 型流感病毒蛋白質序列特徵之搜尋與其在時間軸上  
之變化分析

Identification and Analysis of Sequence Signatures over time in  
Influenza A Viruses.

研 究 生：涂博浚

指 導 教 授：胡毓志 教授

中 華 民 國 1 0 2 年 9 月

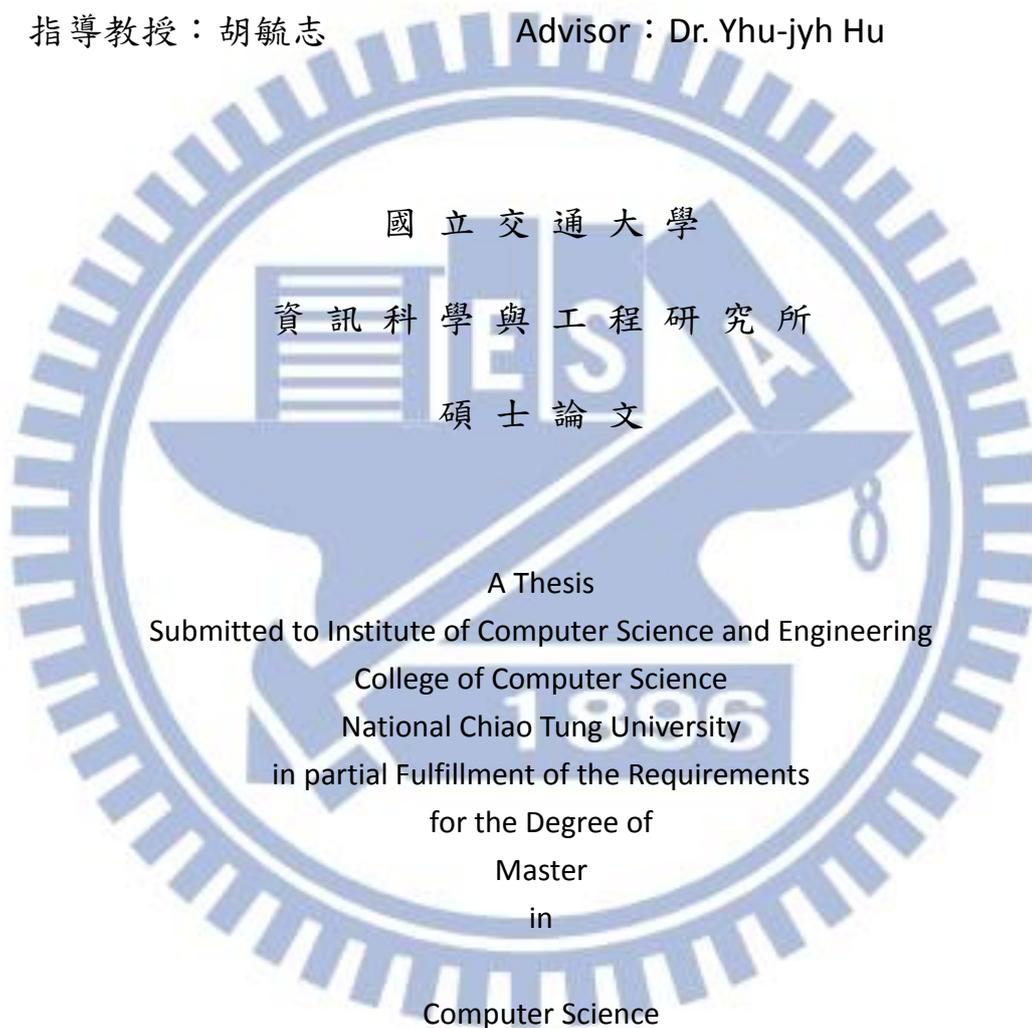
A 型流感病毒蛋白質序列特徵之搜尋與其在時間軸上之變化分析  
Identification and Analysis of Sequence Signatures over time in Influenza A  
Viruses.

研究生：涂博浚

Student : Po-Chin Tu

指導教授：胡毓志

Advisor : Dr. Yhu-jyh Hu



A Thesis  
Submitted to Institute of Computer Science and Engineering  
College of Computer Science  
National Chiao Tung University  
in partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of  
Master  
in  
Computer Science

September 2013

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國 102 年 9 月

## A 型流感病毒蛋白質序列特徵之搜尋與其在時間軸上之變化分析

研究生:涂博浚

指導教授:胡毓志

國立交通大學資訊科學與工程研究所 碩士班

### 摘要

A 型流行性感冒在物種間的高變異性使得對於預測其可能演化走向的困難性隨之提高，因為在不同物種之間的基因變異性與其獨特的物種傳遞範圍，在往年的歷史中，A 型流感往往會造成一年一度的地區性爆發，甚至在幾年之中也會發生全球性流行的大爆發。這種影響範圍與嚴重程度使得相關的研究學者對於其研究是投注相當程度地關心的，也因此藉由增加對物種範圍病毒特性之間特性的認識，對於製作疫苗或是防疫都是具有相當程度的助益的。

對於其分析的方法，有相關的學者提出所謂的重要特徵位置(Signature)，也就是些特別的胺基酸位置用來辨別不同物種的流感病毒毒性及其變化可能，藉由重要特徵位置的計算，能夠在疫情檢體進行研究時不必大海撈針，能夠針對一些特定的位置先一步進行相關的實驗，進而快速地得到病毒的毒性變化可能情形，因此重要特徵對於 A 型流感的演變能夠提供一定程度的參考，所以我們針對相關學者所提出的計算方法與我們所新選用的計算方法 ARI(Adjusted Rand Index)做了分析比較，並從中驗證對於病毒毒性分析 ARI 是最為有利的計算方式。

此外由於先前的學者對於相關的重要特徵計算皆是以全年度的年份下去計算，對於時間軸的變化因素並沒有加以納入探討，因此我們也對於重要特徵位置納入時間軸變化的因素分析討論，並試圖藉由此種分析能夠對於實際的病毒演化實驗提供更多的參考以及對照分析的依據，這種分析確實是能與實際的演化走向有所呼應，並且有實際文獻支持的，我們認為這種分析方式確實是有所助益的。

Institute of Computer Science and Engineering  
College of Computer Science  
National Chiao Tung University

## **Abstract**

The high mutability makes the prediction of the host range of influenza A viruses (IAV) difficult. Because of their vast genetic diversity and unique host range, IAV have caused recurrent annual epidemics and several major worldwide pandemics in human history. The emergence and spread of novel IAV remain of major global concern; therefore, increased understanding of the host range is essential to maintain the efficacy of antiviral drugs and influenza vaccines. The analysis of a considerable amount of available viral sequence data provides a cost-effective approach for the identification of host-associated genomic signatures as host-range determinants. In this thesis, we proposed an alternative measure for the evaluation of the host-specific characteristic sites in the IAV based on the adjusted Rand index (ARI), and produced a novel catalogue of genomic signatures from the viral sequence data in the NCBI. In addition, to chronologically analyze the genomic signatures, we divided the virus data into chronological groups, and then identified the genomic signatures from these groups. Our chronological analytical approach provided results on the adaptive variability of signatures, which correlated with previous studies' findings, and indicated prospective adaptation trends that warrant further investigation.

# 誌謝

我對於這篇論文的完成,要感謝的人真的是太多了,讓人有種想用一句話概括的想法,像我愛大家,這四個字,就簡單的帶過,或是像國中課本課文:要謝的人太多了,那就謝天吧,但也許只用這樣簡單的致謝詞,之後回來看這個段落時可能會感到有些荒唐,因此,在此刻,將從珺前的一刻,還未接受軍隊制式訓練的時候,我得好好的對我要感謝的人,付諸一些些有著威力,真誠的感謝。免得在一些日子以後,我可能會只懂得滿口「是的,長官」呢!

一順位的當然是最為支持我的家人們,身在國外長期出差的爸爸媽媽,天天的關懷,無論是生活的大小事,課業的遭遇,都還是藉由越洋電話傳達著,支持著我的研究,我的生活,我的一切。住在一起的奶奶,照顧著我的生活起居,食衣住行,無微不至的關心,我簡直可以說是世界上最幸福的孫子,當然還有已經在天上的爺爺,也是構成上述的必要條件之一。還有我那永遠的玩伴跟偶爾的人生導師,我哥,各種偶爾的隨心提醒,也是我該好好感謝的,我想只有那致命的腳臭,是我不想學習的。

想當然爾,也可以說是第一順位的,當然是我的指導教授,胡毓志教授,在研究的過程中曾說過的各種金玉良言,各種悉心指導,絕對是構成這篇論文的必要條件,實驗室的成員,好比只導我打電動的,舒服,俊昇,研究的好夥伴,以誠,旻哲,舜謙,佑隆,冠慧,給予你們真誠的祝願,順利畢業!

君子之交的各位朋友們,從小就認識的爾廷,珺歲,政謙,振均,你們給予的鼓勵,總是會讓我心懷感激,同是藍天之子的彥智,偉智,宋禎,家懷,一起玩樂的舒壓,也是不可或缺的,然而好似真正會起飛的夥伴,子安,承逸,庭延,哲宇,翊安,舜亞,偉中,維元,起飛吧!還有二十七屆我的電算社社團朋友們,政大朋友們,君豪,仁傑,昱夫,彭韻,佑儒,冠宇,建斌,睿陵,還有我那心懷尊敬的學長們,阿慈,君寶,宗憲,定樸,文霖,振銘,冠智,鍵盤球友,博為,則維,政勳...等等!許多沒列名字的好朋友也是各種感激,沒有你們就沒有現在的我,當然就沒有這篇論文!謹以此簡單的致謝文,聊表我滿懷的感謝之情。

# 目錄

摘要.....	ii
Abstract .....	iii
誌謝.....	iv
表目錄.....	vii
圖目錄.....	ix
一、緒論.....	1
1.1 研究背景與動機.....	1
1.2 研究目標.....	1
1.3 論文架構.....	1
二、背景及相關文獻研究.....	3
2.1 流感病毒簡介.....	3
2.2 重要特徵討論.....	3
三、資料蒐集以及實驗方法:.....	5
3.1 資料蒐集.....	5
3.2 亞型選擇.....	5
3.3 病毒蛋白質選擇.....	5
3.4 多序列排比.....	6
3.5 Over-Sampling.....	6
3-6 ARI (Adjusted Rand Index).....	7
四、實驗結果與討論:.....	10
4.1 總年代實驗結果.....	11
4.1.1 1902 年以來至 2013 年二月底， A 型流感病毒蛋白質 Avian， Human 物種間 Top-20 重要特徵位置:.....	11
4.1.2 1902 年以來至 2013 年二月底 A 型流感病毒蛋白質 Swine Human， 物種間 Top-20 重 要特徵位置:.....	37

4.1.3 1902 年以來至 2013 年二月底 A 型流感病毒蛋白質 Avian, Swine 物種間 Top-20 重要特徵位置:.....	50
4.2 劃分年代實驗結果.....	58
4.2.1 根據流感大爆發年代區分六個年代區間, Avian, Human A 型流感病毒蛋白質 Top-20 物種間重要特徵位置: .....	58
4.2.2 根據流感大爆發年代區分六個年代區間, Swine, Human 之 A 型流感病毒蛋白質 Top-20 物種間重要特徵位置: .....	82
4.2.3 根據流感大爆發年代區分六個年代區間, Avian, Swine 之 A 型流感病毒蛋白質 Top-20 物種間重要特徵位置: .....	95
五、結論.....	103
參考文獻:.....	104
附錄.....	109
附錄一、1902 年至 2013 年 2 月份, Avian vs. Human, ARI 以及 MI 之重要特徵比較表 ....	109
附錄二、1902 年至 2013 年 2 月份, Swine vs. Human, ARI 以及 MI 之重要特徵比較表 .	117
附錄三、1902 年至 2013 年 2 月份, Avian vs. Swine, ARI 以及 MI 之重要特徵比較表 .....	125
附錄四、Avian vs. Human 以大爆發年代區隔年代區間之各區間 ARI 走勢圖.....	133
附錄五、Swine vs. Human 以大爆發年代區隔年代區間之各區間 ARI 走勢圖.....	154
附錄六、Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔年代區間之各區間 ARI 走勢圖.....	173

# 表目錄

表 2 1 流感病毒種類及結構.....	4
表 3 1 1902~2013 之 A 型流感的蛋白質序列數量表.....	6
表 3 2 8 個病毒蛋白質的序列長度表.....	6
表 4 1 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PB2 之數值以及代表胺 基酸表 .....	15
表 4 2 1902 年至 2013 年 Avian VS. Human 各 Segment 之重要特徵一覽表 .....	15
表 4 3 1902~2013 Avian VS. Human 各個 Segment 的重要特徵位置數量表 .....	20
表 4 4 相關圖表的文獻參考對照表.....	24
表 4 5 Avian VS. Human 重要特徵位置， ARI 計算結果與 Miotto 結果比較之相異表 .....	25
表 4 6 Avian VS. Human 重要特徵位置， ARI 計算結果與 Chen 結果比較之相異表 .....	26
表 4 7 Avian VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表.....	26
表 4 8 Avian VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表.....	31
表 4 9 Swine VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PA 之數值以及代表胺 基酸表 .....	39
表 4 10 1902 年至 2013 年 Swine vs.Human 各 Segment 之重要特徵一覽表 .....	39
表 4 11 1902~2013 Swine VS. Human 各個 Segment 的重要特徵位置數量表.....	41
表 4 12 Swine VS. Human 重要特徵位置， ARI 計算結果與 Guang-Wu Chen 之實驗結 果相異表 .....	46
表 4 13 Swine VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表 .....	46

表 4 14 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PA 之數值以及代表胺 基酸表 .....	51
表 4 15 1902 年至 2013 年 Avian vs. Swine 各 Segment 之重要特徵一覽表 .....	51
表 4 16 1902~2013 Avian vs. Swine 各個 Segment 的重要特徵位置數量表 .....	53
表 4 17 以大爆發年代區分六個年代區間下，Avian VS. Human 各個 Segment 的重要 特徵位置數量表 .....	62
表 4 18 以大爆發年代區分六個年代區間下，NS1 分別於六個年代區間下，Avian 重要 VS. Human 特徵位置表.....	62
表 4 19 以大爆發年代區分六個年代區間下，M1 分別於六個年代區間下，Avian 重要 VS. Human 特徵位置表.....	68
表 4 20 大爆發年代區分六個年代區間情況下，Avian VS. Human 各 Segment 重要特徵 位置胺基酸的實際變化表 .....	71
表 4 21 各 Segment 之胺基酸變化比例表 .....	79
表 4 22 以大爆發年代區分六個年代區間下，Swine VS. Human 各個 Segment 的重要 特徵位置數量表 .....	85
表 4 23 大爆發年代區分六個年代區間情況下， Swine VS. Human 各個 Segment 重要 特徵位置胺基酸的實際變化表 .....	85
表 4 24 各 Segment 之胺基酸變化比例表 .....	93
表 4 25 以大爆發年代區分六個年代區間下，Avian VS. Swine 各個 Segment 的重要特 徵位置數量表 .....	96
表 4 26 大爆發年代區分六個年代區間情況下， Avian VS. Swine 各個 Segment 重要特 徵位置胺基酸的實際變化表 .....	96

# 圖目錄

圖 4 1 PB2 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	20
圖 4 2 PB1 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	20
圖 4 3 PA Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	21
圖 4 4 NP Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	21
圖 4 5 M1 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	22
圖 4 6 M2 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	22
圖 4 7 NS1 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	23
圖 4 8 NS2 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	23
圖 4 9 PB2 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	42
圖 4 10 PB1 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	42
圖 4 11 PA Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	43
圖 4 12 NP Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	43
圖 4 13 M1 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	44
圖 4 14 M2 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	44
圖 4 15 NS1 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	45
圖 4 16 NS2 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖.....	45
圖 4 17 PB2 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖.....	54
圖 4 18 PB1 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖.....	54
圖 4 19 PA Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖.....	55
圖 4 20 NP Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖.....	55
圖 4 21 M1 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖.....	56
圖 4 22 M2 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖.....	56
圖 4 23 NS1 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖.....	57
圖 4 24 NS2 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖.....	57
圖 4 25 以大爆發年代區分六個年代區間，NS1 重要特徵位置 ARI 數值位置變化圖.....	67
圖 4 26 以大爆發年代區分六個年代區間，M1 重要特徵位置 ARI 數值位置變化圖.....	70
圖 4 27 在大爆發區分年代區間下，PB2 位置 590 之各個年代區間 ARI 走勢圖.....	80
圖 4 28 在大爆發區分年代區間下，PB2 位置 591 之各個年代區間 ARI 走勢圖.....	80
圖 4 29 在大爆發區分年代區間下，PB2 位置 627 之各個年代區間 ARI 走勢圖.....	80
圖 4 30 在大爆發區分年代區間下，PB2 位置 271 之各個年代區間 ARI 走勢圖.....	81
圖 4 31 在大爆發區分年代區間下，NP 位置 33 之各個年代區間 ARI 走勢圖.....	81
圖 4 32 在大爆發區分年代區間下，NP 位置 53 之各個年代區間 ARI 走勢圖.....	93
圖 4 33 在大爆發區分年代區間下，NP 位置 16 之各個年代區間 ARI 走勢圖.....	94

圖 4 34 在大爆發區分年代區間下，NP 位置 313 之各個年代區間 ARI 走勢圖 .....94



# 一、緒論

## 1.1 研究背景與動機

流行性感冒為重要且容易傳染的人類疾病，近百年來著名的流行性感冒大爆發從 1918 年的西班牙流感，1957 年的亞洲型流感，與 1968 年的香港流感，1977 年的俄羅斯流感，以及 2009 年的墨西哥新型流感，都造成人類極大的傷亡，而這些大爆發的流感都屬於 A 型流感，也因此 A 型流感成為我們注重的研究目標。

又由於 A 型流感的高變異性[1]提高我們應對 A 型流行性感冒的難度，因此若是能夠提早分析檢測可能的病毒突變，就能夠對於流行性感冒進行相對應的預防以及防疫，有相關的學者[2, 3]提出所謂的重要特徵位置(Signature)，也就是一些特別的胺基酸位置用來辨別不同物種的流感病毒毒性及其變化可能，藉由重要特徵位置的計算，能夠在疫情檢體進行研究時不必大海撈針，能夠針對一些特定的位置先一步進行相關的實驗，進而快速地得到病毒的毒性變化可能情形，因此重要特徵對於 A 型流感的演變能夠提供一定程度的參考，也因此我們會對於重要特徵位置進行研究。

## 1.2 研究目標

本研究的主題主要分成兩個部分: (1)自 1902 年至 2013 年二月份以來的全年度物種重要特徵位置計算分析，以及(2)藉由使用個個大爆發年代切割時間段，進行重要特徵位置演變變化的趨勢分析，而所使用的計算方法為 ARI(Adjusted Rand Index)，並與相關學者所使用的方法進行比較分析，進而得到 ARI 確為較適宜的計算方法，並依此方法，對於 Avian vs. Human，Swine vs. Human，Avian vs. Human 三組物種進行了重要特徵計算，與相關學者進行相對的重要特徵位置比較，並提供一些已知的蛋白質功能區段與重要特徵位置之對應圖，提供重要特徵位置與蛋白質功能區間的功能對照參考，而區隔年代段的年代分析研究企圖與實際的病毒演化研究得到相似的結果，以期能藉由重要特徵位置計算進而得到與實際病毒演化實驗相似的結果，以提供相關的研究學者更多的參考。

## 1.3 論文架構

本篇論文的架構一共分為五個章節，各章節簡述如下:

### 一、緒論

說明研究背景與動機，預期達到的目標及論文架構介紹。

### 二、背景及相關文獻研究

對本研究之相關文獻進行研究探討，介紹流感病毒的相關知識，並介紹相關學者研究重要特徵問題時使用的方法及相關概念。

### 三、資料蒐集以及實驗方法

介紹流感病毒資料的蒐集與分析，以及研究過程中使用的方法說明。

### 四、實驗結果與討論

討論研究分析後得到的實驗數據，提出可能的重要特徵位置，並探討依照年代變化得到的重要特徵位置與實際演化實驗的相關性。

### 五、結論

總結上述結果，說明本篇論文的研究結果貢獻，可能改進的地方及未來可能的研究發展方向。



## 二、背景及相關文獻研究

### 2.1 流感病毒簡介

流感病毒可分為 A、B、C 共三種類型，在此三種流感病毒之中，與人類流感流行有著密不可分且容易引起大規模流行(Pandemic)，甚而進而致死的類型為 A 型以及 B 型流感，而這兩者中 B 型流行性感冒僅會感染人類，A 型則有著變異性高的特性，至於 C 型雖會感染人類以及豬隻，但其所引起的症狀是最為輕微以及少見的。

又流感病毒可依循著表面的兩種醣蛋白：血凝素(Hemagglutinin HA)以及神經胺酸酶(Neuraminidase NA)來進行分類，其中 A 型流感依照此兩種醣蛋白可以細分成很多中不同的亞型，血凝素共有 H1 至 H16 種亞型，而神經胺酸酶有著 N1 至 N9 種亞型，而兩種醣蛋白又可以彼此組合，組合成不同的亞型流感，好比在 1918 年的西班牙流感，1977 年的俄羅斯流感，以及 2009 年的墨西哥流感都是屬於 H1N1 此種亞型，或是在 1968 年爆發的香港流感則是屬於 H3N2 的亞型，至於 1957 年在中國爆發的亞洲流感則是 H2N2 亞型，而在 2013 年尚未造成大流行的 H7N9 亞型也是屬於 A 型流感的一員。

如同上述所提，以變異性程度來說 A 型流感是最高的，其次是 B 型流感，末之為 C 型，又變異性程度的高低與造成人類威脅呈現正相關的關係，所以 A 型流感是最為危險也是其成為我們研究的目標的原因，而流感的變異可以分為兩類[1]，其一為抗原微變(Antigenic drift)其二為抗原移型(Antigenic shift)，抗原微變亦稱為抗原的量變，主要是因為流行性感冒病毒的 RNA 在人體細胞複製的過程中容易發生突變，造成少數胺基酸發生變化，導致流感病毒可能因此持續地進行輕微突變，因此抗原微變所造成的流行通常只會是局部性的流行(epidemic)，抗原移型則是屬於質變的類型，意思就是說其變異性來的更為巨大，通常每隔幾十年才會發生一次抗原移型大變異，若依發生就等同於一種新型流感的產生，在時機使然之下就有可能造成全球性的大流行(Pandemic)像是上述所提到的 1918 年西班牙流感，1957 年亞洲流感，1968 年香港流感，1977 年俄羅斯流感，2009 年墨西哥流感都是屬於此種情況。其中三種類型的流行性感冒病毒同意列於表 2-1。

又 A 型流感的變異性來自於基因重組的結果，有可能是兩種流感病毒同時在同一細胞被感染導致的新型流感，也有可能是來自動物的流感病毒藉由突變適應人體，像是 1918 年的西班牙流感是由禽流感突變成人類的流感病毒，而 2009 年的墨西哥流感則是由豬流感的基因重組導致的人類流感爆發。

### 2.2 重要特徵討論

由於 A 型流感的嚴重性，以及其會在各個物種變異的特性，因此與 A 型流感以及物種不同的相關研究也就隨之出現，當我們從流行性感冒病毒基因序列中，找出一些特

別的胺基酸位置能夠清楚地辨別不同物種的流感病毒及其變化，我們將這些具有特定意義的胺基酸位置稱為「重要特徵位置」(Signature)[2]，至於需要重要特徵位置此種分析的原因則是因為以往民眾感染流感導致嚴重病情時，醫師會將採樣的流感病毒檢體送到病毒檢驗中心，將流感病毒基因一個一個分析定序，這個動作會耗費掉許多時間，藉由透過重要特徵位置就可以提供相關的研究人員預測流感病毒的毒性或是突變的可能性。

過去也有許多學者對於找尋重要特徵位置提出不同的方法，像是使用 Entropy 方法計算出不同物種之間流感病毒蛋白質序列胺基酸重要特徵位置的可能性，並使用自定義的門檻值去得到重要特徵位置的 Chen[2]，以及利用 MI(Mutual Information)此種方法找出重要特徵位置的 Miotto[3]，而這些學者雖使用不同的方法，但皆是以找出重要特徵位置進而區別物種，並透過分析結果找出病毒可能演化的趨勢，而 Pan[4]也有提到病毒演化趨勢與大爆發年代相關的概念，我們也因此想以此種概念配合分析在現有的病毒資料上，藉此提供相關人員預測未來流感病毒突變變化走向的參考，並希望可以減緩 A 型流感爆發大流行的疫情嚴重程度。

表 2 1 流感病毒種類及結構表

	A 型流感病毒	B 型流感病毒	C 型流感病毒
基因結構	8 個基因片段	8 個基因片段	7 個基因片段
病毒體結構	11 個蛋白質	11 個蛋白質	9 個蛋白質
抗原變異種類	抗原移型， 抗原微變	抗原微變	抗原微變
抗原變異性	變異性大	較為穩定	非常穩定
自然界宿主	人、禽鳥類、豬、 哺乳動物	人、海豹	人、豬
引起疾病嚴重度	最為嚴重	較 A 型略為輕 微，多在高危險族 群才會發生嚴重 併發症	最為輕微，甚而無 症狀
發生流行程度	有可能發生全球 大流行	有可能引發地區 性流行	無季節性

資料來源: 衛生署疾病管制局

## 三、資料蒐集以及實驗方法:

### 3.1 資料蒐集

關於資料蒐集的部份，我們從 NCBI(National Center of Biotechnology Information)下載所有關於 Influenza A virus 相關的蛋白質序列(Sequences)，年代的日期範圍我們採取 NCBI 有史以來現有的所有 A 型流感蛋白質序列資料直至 2013 年的 2 月底有的資料為止，而序列採用部分，我們與相關學者 Miotto，Chen [2, 3]一樣，無論是 partial sequences 或是 Full-length sequence 都是我們所取用蒐集的資料。而在下載的過程中是各個物種分開下載，總共採用考慮的物種共有三種，分別為人類，鳥類，以及豬，此外考慮到在計算重要特徵位置時的公平性，所有重複長相的序列不在我們資料的蒐集範圍之內。

### 3.2 亞型選擇

關於亞型選擇的部分，由於相關學者指出，能夠在人類身上循環傳染的 A 型流感病毒目前只有 H1N1，H2N2，H3N2 這三種亞型病毒，其他經由禽流感而感染人類的亞型病毒並未證實有此特性[5]，但基於 H1N2 以及 H2N2 與 H3N2 的基因相似性，我們也將 H1N2 加入我們採用的亞型病毒當中，為了能明確地計算出不同物種之間，精確地說來是計算人類與其他物種之間的重要特徵位置，我們參考 Miotto[3]的研究，整體選擇了亞型流感病毒如下：

- 1.人類流感: 所有的 H1N1，H1N2，H2N2，H3N2，以及 H5N1 人類亞型流感病毒。
- 2.禽流感: 扣除掉所有的 H1N1，H1N2，H2N2，H3N2，以及 H5N1 以外的鳥類亞型流感病毒。
- 3.豬流感: 所有的亞型病毒。

### 3.3 病毒蛋白質選擇

關於流行性感冒病毒蛋白質選擇的部分，流行性感冒病毒蛋白質為單股反譯核糖核酸病毒，其基因體含八段 RNA，能被轉譯為 11 個蛋白質，這 11 個蛋白質分別為 PB2，PB1，PA，NP，PA，M1，M2，NS1，NS2，HA，NA，PB1-F2，其中我們選取了前 8 個蛋白質作為我們的研究範圍，之所以不採用 HA 以及 NA 的原因是因為此兩種蛋白質存在於流感病毒的表面，對於個別位置的氨基酸穩定程度相當的低落，其多樣性的變化，導致多序列排比的排比障礙，因此這兩種蛋白質我們不列入考慮，至於 PB1-F2 此病毒蛋白質，本質上與 PB1 十分相似，事實上他們共用同一種基因序[6, 7]，而 PB1-F2 只是會提前終止，並且導致其序列長度很短，因此我們最後採用討論的病毒蛋白質分別為下

列 8 個:

PB2, PB1, PA, NP, M1, M2, NS1, NS2。

最後採用的資料筆數如表 3-1 所列

表 3 1 1902~2013 之 A 型流感的蛋白質序列數量表

Host/Protein	PB2	PB1	PA	NP	M1	M2	NS1	NS2
Avian	4207	3823	4052	2657	1145	1406	2624	1245
Human	3216	2874	2888	1920	1061	1573	2094	875
Swine	1129	1076	1109	985	625	834	951	579

### 3.4 多序列排比

由於我們從 NCBI 下載下來的原始流感病毒蛋白質序列，分別有 Partial sequences 以及 Full-length sequences 所以各自的長度並不一致，因此我們必須使用多序列排比工具將不同物種的序列同時進行多序列排比(Multiple alignment)的工作，以確定病毒蛋白質序列能夠透過多序列排比工具達到不同物種中相同病毒蛋白質序列長度一致的結果，這些多序列排比工具已經行之有年並且許多人在使用像是 ClustalW [8], MUSCLE[9]等等...在本實驗中我們採用的是 MUSCLE[9]此多序列排比工具，因此我們先前所提到的條件下將 NCBI 上下載下來的人類流感病毒，鳥類流感病毒，豬流感病毒，各自套用 MUSCLE 3.6 此多序列排比工具針對 8 個先前提到的病毒蛋白質(PB1, PB2, PA, NP, M1, M2, NS1, NS2)進行多序列排比[9]，而流感病毒 A/Puerto Rico/8/1934(PR8)序列為所有的流感病毒蛋白質序列長度之基準。

表 3 2 8 個病毒蛋白質的序列長度表

Segment	PB2	PB1	PA	NP	M1	M2	NS1	NS2
length	759	757	716	498	252	97	230	121

### 3.5 Over-Sampling

根據表 3-1 我們可以發現不同物種彼此之間的病毒蛋白質序列，在數量上有著顯著的差異性，在絕大多數的情況下，人類流感的序列數量約為鳥類流感的序列數量之 2/3~3/4 左右，而豬流感的序列數量與人類相比也是在絕大部分的情況少了人類流感病毒序列數量很多，考慮到資料不均衡會造成分類結果的偏頗(bias)此種情況，一般而言有兩種方式可以減少資料不均衡所造成的結果，分別為 Over-sampling, Under-sampling[10, 11]，這兩種方法分別是將少數類別資料隨機抽取增加到和多數類別資料量相同，以及將多數類別資料隨機抽取減少至和少數類別資料量相同。在本實驗中我們依照所要進行比

較的物種之間進行 Over-Sampling 的動作，舉例來說若是要研究 1902~2013 年 PB1 此病毒蛋白質 Avian VS. Human 之間的重要特徵時，鳥類流感病毒序的筆數為 3823，人類流感病毒序列的筆數為 2874 筆，此時 Over-sampling 就會從人類流感的 2874 筆當中隨機抽樣增加到 3823 筆，也就是與鳥類流感的病毒序列筆數一致。至於 Sampling 動作有可能會因為隨機抽樣產生不確定性，因此通常我們會使用高於一定數量的 Sampling 次數，並再加以平均，以避免遇到隨機抽樣的極端值發生，在本實驗中我們採取了 500 次 Over-sampling，並加以平均。

### 3-6 ARI (Adjusted Rand Index)

根據上述的步驟準備好流感病毒序列資料之後，為了找出重要特徵位置，我們所使用的方法為 ARI(Adjusted Rand Index)[12]，藉由使用 ARI 此種計算方式對於已經經過多序列排比且經過 over-sampling 完的相異物種序列進行分析，藉此找出物種之間的重要特徵位置。舉例來說，給定  $O=\{o_1, o_2, \dots, o_n\}$ ，假設  $P=\{p_1, p_2, \dots, p_r\}$  以及  $Q=\{q_1, q_2, \dots, q_s\}$  分別為集合  $O$  裡面兩組不同的分群結果，且符合下列條件

$$\bigcup_{i=1}^r p_i = \bigcup_{j=1}^s q_j = O \text{ and } p_i \cap p_i = \emptyset, q_j \cap q_j = \emptyset \text{ for } 1 \leq i \neq i \leq r, 1 \leq j \neq j \leq s.$$

在集合  $O$  裡面任取兩筆資料會有以下四種情形：

情形 1:  $o_i, o_j$  在  $P$  被分在同一群，且在  $Q$  也被分在同一群。

情形 2:  $o_i, o_j$  在  $P$  被分在不同一群，但在  $Q$  被分在同一群。

情形 3:  $o_i, o_j$  在  $P$  被分在同一群，卻在  $Q$  被分在不同一群。

情形 4:  $o_i, o_j$  在  $P$  被分在不同一群，而在  $Q$  也被分在不同一群。

令  $a, b, c, d$  為上面四種情形各自出現的次數，則總動成對組合的總數為

$$\binom{n}{2} = a + b + c + d.$$

$a$  以及  $d$  為兩個分群結果所共同認同的部分，而  $RI$  定義為相同的比例，i.e.  $\frac{a+d}{a+b+c+d}$  [13]  $RI$  的值介於 0 到 1，分數越高代表兩個分群的相似程度越高，當  $RI$  為 1 時就代表兩個分群結果完全相同。但因為  $RI$  的期望值並非為 0，因此 Hubert 以及 Arabie 在之後提出了  $ARI$  來解決這個問題[12] 其公式如右  $\frac{\text{index} - \text{expected index}}{\max \text{index} - \text{expected index}}$ ，其值介於 1 至 -1，在

generalized hyper geometric model 下，我們可以藉由一些簡單的數學公式將上述式子推導成下列式子：

$$ARI = \frac{\binom{n}{2}(a+d) - [(a+b)(a+c) + (c+d)(b+d)]}{\binom{n}{2} - [(a+b)(a+c) + (c+d)(b+d)]}$$

越高的 ARI 分數意味著兩個分群結果更為明顯。在我們的實驗中  $P$  代表著該 sequences 屬於哪一個物種，e.g. avian vs. human，而  $Q$  代表著排比後蛋白質序列代表的胺基酸，藉由計算每個胺基酸位置 (i.e. the site) 有著較高 ARI 值之位置即代表著各物種的分群結果越好，也就是我們所要尋找的重要特徵位置。如表 3-3 假設我們有著序列如表所述，他們可以根據物種分成兩群，而用  $P = \{(s_1, s_2, s_3, s_4, s_5, s_6), (s_7, s_8, s_9, s_{10}, s_{11})\}$  代表之。根據在位置 1 的胺基酸我們可以將分群用  $Q = \{(s_1), (s_2, s_3, s_4, s_5, s_6), (s_7, s_8, s_9), (s_{10}, s_{11})\}$  代表之。如法炮製我們可以根據在位置 2 的胺基酸以分群  $R = \{(s_1, s_7, s_8, s_9), (s_2, s_3, s_4, s_5, s_6, s_{10}, s_{11})\}$  代表之。 $P, Q$  算出來的 ARI 值為 0.58，而  $P$  以及  $R$  算出來的 ARI 值則是 0.13。根據此結果我們就可以得到位置 1 比起位置 2 來得更能夠分辨物種的不同，。Milligan 以及 Cooper 的研究 [14]中提到，許多種用來衡量分群共同度與否的手法中 ARI 是他們所推薦的方法，因此我們將 ARI 套用在計算能夠區分物種與否的重要特徵位置。

表 3-3 利用 ARI 計算流感病毒蛋白序列重要特徵位置的範例

Host	Sequence	Site 1	Site 2
Avian	s <sub>1</sub>	P	P
	s <sub>2</sub>	Q	Q
	s <sub>3</sub>	Q	Q
	s <sub>4</sub>	Q	Q
	s <sub>5</sub>	Q	Q
	s <sub>6</sub>	Q	Q
Human	s <sub>7</sub>	C	P
	s <sub>8</sub>	C	P
	s <sub>9</sub>	C	P
	s <sub>10</sub>	L	Q

	$s_{11}$	L	Q
ARI		0.58	0.13



## 四、實驗結果與討論:

在此章節，我們針對了 Guang-Wu Chen[2]所使用的 Entropy， Miotto[3]所使用的 MI(Mutual Information)以及我們所加入討論的 ARI(Adjusted Rand Index)一共三種作為搜尋重要特徵的方法，其中我們所認定的重要特徵位置定義為「ARI 數值排名為前二十名，且排名優於該位置者並未出現物種代表胺基酸相同，若符合上述情形則認定該位置為重要特徵位置」，以上述條件進行了以下實驗:

1. 自 1902 年以來至 2013 年二月底為止，物種分別為 Avian， Human， Swine， A 型流感病毒蛋白質 Top-20 重要特徵位置:我們同時使用了 Entropy， MI， ARI 三種不同計算方式來計算不同胺基酸位置成為重要特徵的可能性。

就 Entropy 認定 Top-20 的方式我們分別就不同物種之 Entropy 值優先從低者開始檢查並依序檢查至高者，檢查的依據為該位置不同物種所代表的 Amino Acid 是否不同，若不同則取用，直至取到前 20 名為止。

MI 以及 ARI 的部分，因其數值本身代表的即是搜尋重要特徵之參考相對值，故我們將此兩種方式所算出來的數值由小至大排列，並取用前 20 名的位置，作為我們的(Candidate signature)參考重要特徵位置，並一樣會檢查該位置不同物種所代表的 Amino Acid 是否不同，若不同我們才認定為真正的重要特徵。

而我們主要討論一共分為兩個部分：第一、針對 Human 以及 Avian 之間的重要特徵做分析討論。第二、針對 Human 以及 Swine 之間的重要特徵做分析討論。由於我們所採用的資料已經更新到 2013 年二月底，因此我們會將實驗結果與相關學者，像是 Guang-Wu Chen， Miotto 等的實驗結果做一些分析比較，藉此得到重要特徵在這幾年過後是否有哪些新增的性質或走向。主要分為兩個面向來討論，一、在兩個年代區間(相關學者所使用的年代資料與之後的年代資料)，從重要特徵位置變成非重要特徵位置抑或是從非重要特徵位置變成重要特徵位置(Validity)；二、在前後年代區間皆為重要特徵位置，且胺基酸沒有變化者，抑或是胺基酸有所變化者(Identity)

2. 藉由年代段的區分 Avian， Human， Swine 流感病毒蛋白質的 Top-20 重要特徵位置：會要利用這種年代段區分的原因是因為相關學者在分析重要特徵位置時，曾提到 Pandemic 對於重要特徵位置變動的影響性具有一定的重要性[4]，因此我們藉此根據將我們的資料分別分成：
  - A. 1902 年~1918 年
  - B. 1919 年~1958 年
  - C. 1958 年~1968 年
  - D. 1969 年~1977 年
  - E. 1978 年~2009 年

## F. 2010 年~2013 年

以上六個年代區間。每一個年代區間的分段點即歷史上幾次流感爆發的年代，藉由這樣的年代區間去觀察區間之重要特徵的演變趨勢，以及隨著年代段的不同，重要特徵的位置變化。

主要討論的部分也分為兩個，我們針對在此六個年代區間重要特徵的演變趨勢分成兩個方向來討論：一、在六個年代區間下無法一直為重要特徵位置(Validity):在六個年代區間下無法一直為重要特徵位置此前提下，我們根據最後一個年代區間(2010 年~2013 年)是否為重要特徵位置再細分為兩種類型討論，其一是一個位置在先前年代區間原先是一個重要特徵位置，但是隨著時間的演變，在最後一個年代區間段不再是一個重要特徵位置之情形；其二為在先前的年代區間段不是一個重要特徵位置，但在最後一個年代區間段成為一個重要特徵位置。

二、在六個年代區間下一直為重要特徵位置(Identity):我們針對在六個年代區間下一直為重要特徵位置的前提下，以該位置的胺基酸是否再分類為胺基酸一直十分穩定者，以及胺基酸實際發生變動者。

## 4.1 總年代實驗結果

### 4.1.1 1902 年以來至 2013 年二月底， A 型流感病毒蛋白質 Avian，

#### Human 物種間 Top-20 重要特徵位置:

在此節中，我們主要是針對三種計算方式作比較分析，並且根據現今年代段資料與相關學者的實驗結果進行比較分析，並且根據我們與相關學者所使用的年代資料差異性進行分析比較的實驗，以下我們同時使用 Entropy， MI， ARI 三種方式計算 1902 年以來至 2013 年二月底，Avian 與 Human 之間的重要特徵位置。

Entropy 所用來判斷該胺基酸位置是否是重要特徵的方式為，依照所要計算的各物種 Entropy 值相加，由小到大依序檢查各物種其位置所代表的胺基酸是否不同，取不同者直至取到前 20 名為止，或是直至沒有不同代表位置為止。

MI 以及 ARI 則是根據其方式所計算出來的 MI 數值以及 ARI 數值由大到小排列，依序取數值大小為前 20 名者作為我們的重要特徵參考值。

藉由分析三種方式計算出來的結果，我們可以發現以下現象，由於 Entropy 的概念是優先取分別物種 Entropy 值較低者，這意味著若是現今出現同一位置所代表的 Amino Acid 不為單一胺基酸的情況時，Entropy 在判斷上就會處於弱勢，舉例來說，PB2 588 這個位置 Avian 的 Amino Acid 幾乎為 A 而 Human 的 Amino Acid 卻是 I,T 各半，這種情形，588 對於 Entropy 而言就會被列於比較後面的名次，即使 588 應是一個區別力很強的重要特徵位置，這也導致 Entropy 在面臨這種情況時會來的比 ARI，以及 MI 弱勢一些。

ARI 以及 MI 的重要特徵位置比較詳列於附錄一，藉由附錄一的相關實驗而言 MI 以及 ARI 的差異性就整體而言可以說並不太大，我們針對兩種方式所計算出來的重要特徵

排名使用 Spearman Rank Correlation 計算兩種方式的差異性，結果 Spearman Rank Correlation 的數值在八個 Segment 皆座落在 0.8~0.9 左右，由此結果我們可以瞭解這兩種的差異性不至於到相差太大，但是藉由以下表格我們可以發現，當我們加入各個物種重要特徵位置代表的 Amino Acid 來分析時，MI 比起 ARI 較會出現以下兩種情形：

1.重要特徵位置各物種所代表位置 Amino acid 相同位置數量較多，在觀察 8 個 Segment 之後我們發現，有一半也就是 4 個 Segment 當中(PB1, PB2, NS1, NS2)，MI 的不正常重要特徵位置數量皆比 ARI 來的多，而其餘 4 個 Segment(PA, NP, M1, M2)雖然沒有 MI 數量大於 ARI 的情形，但也是屬於持平的狀況。

2.重要特徵位置代表的 Amino acid 相同，且此種不正常的重要特徵位置被排名到較前面的名次，舉例來說，表 4-1 中 MI 的 14 名至 18 名即使該位置分別物種所代表的 Amino acid 不相同，但依然比排名 13 的位置 81 來的排名落後，在分析總共 8 個 Segment 之後我們發現有 4 個 Segment (PB1, PB2, PA, M1, M2)MI 比 ARI 不正常排名發生在較高名次，3 個 Segment(NP, NS2)平分秋色，只有一個 Segment (NS1)ARI 落後給 MI。

綜合以上兩點我們可以歸納出，整體而言，MI 以及 ARI 的差異性不算太多，但若是我們以想要得到較少不正常重要特徵位置的角度下來計算機率時，我們可以發現 ARI 有 8/8 也就是 100%的機率不會比 MI 來的多，比起 MI 的 4/8 也就是 50%高上許多；而若是當我們取較少名次觀察時，MI 就會比較容易出現分別物種所代表的 Amino acid 相同的不合理情形，我們以大於等於的概念來計算，若是你想要得到不正常現象較不會排名在前面的機率，使用 ARI 在這個部份是 7/8 也就是 87.5%相對於 MI 的 4/8 也就是 50%來得優勢，所以無論是想要得到較少不正常重要特徵位置抑或是想要得到不正常重要特徵位置排名較後面的情形 MI 相較於 ARI 皆處於弱勢的一方，因此我們可以簡單的得出此兩種方式當中，ARI 是一個比較沒有弱勢地方的方法。

根據上述三種方法的比較之後對於我們的重要特徵位置認定，即採用 ARI 這種方法所計算出來的 Top-20 作為我們的參考重要特徵位置，並且依序認定重要特徵位置直到出現第一個重要特徵位置代表之 Amino acid 相同此種不合理情形為止。對於 1902 年至 2013 年 Avian 與 Human 八個 Segment 的重要特徵位置我們將結果詳列於表 4-2。對於我們藉由 ARI 所得到的重要特徵位置在計算數量之後，各個 Segment 的數量可以見表 4-3，總共數量為 104 個，其中數量為較多數的 Segment，PB1, PB2, NP, PA，可以對應到 Miotto 所提到過的 RNA 轉錄區段 PB1, PB2, NP, PA，皆都有較高數量的重要特徵位置。而就重要特徵分布的部分在圖 4-1 至圖 4-8 可以觀察到各個 Segment 的分布情形各個圖片的參考文獻可參照表 4-4，在當中我們有發現了一些比較特別現象，舉 M1 為例，在圖 4-5 中可以清楚看到重要特徵位置清楚分成兩個集團，第一集團屬於 membrane-binding-region 功能區段[15]，而第二集團則位於 RNP-binding-region 功能區段[16]，像是其中 M2 的部分，重要特徵位置有著集團性的現象，在圖 4-6 中可以清楚地看見 M2 的重要特徵位置呈 3 群集團，其中第一集團與第二集團的分隔是 Trans membrane 功能區段[17, 18]，第一集團是位於 M2e Extracellular domain 區段[17, 19]，第二集團屬於一段 amphipathic-helix[18]，第三集團則是位於 M1binding site[20]之後的區

段。也因為我們藉由 ARI 得到了總數 104 個的重要特徵位置，比起相關學者 Miotto 所得到的 68 個數量差別甚多，由於我們的資料採用的年代範圍為 1902 年至 2013 年，比起相關學者 Miotto 所採用的年代範圍 1902 年至 2006 年來的更為更新。因此在 Avian 以及 Human 的重要特徵位置上，我們將我們利用 ARI 此計算方式所得到的重要特徵位置與 Miotto 相比，以下我們可以得到一些與其結果相異的地方，這部分我們也認為是由於年代變動所造成的影響，以 Segment PB2 為例，位置 453, 559, 684 為新興的重要特徵位置，位置 81 已經不再是重要特徵位置，Segment PB1 的部分位置 179, 216, 298, 327, 361, 375, 430, 486, 517, 581, 584, 621, 741 為新興的重要特徵位置，Segment PA 的部分位置 204, 256, 277 為新興的位置，位置 65, 66, 400, 421 則不再為重要特徵位置，Segment NP 的部分，109, 217, 293, 351, 353, 372, 422, 442, 452, 455 為新興的重要特徵位置，375, 423 不再是重要特徵位置，Segment M1 的部分 218, 227 為新興的重要特徵位置，Segment M2 位置 16, 18, 82, 89, 55, 93 我們認定為新的重要特徵位置，Segment NS1 位置 48, 59, 67, 70, 112, 114, 125, 171, 209 為新的重要特徵位置，位置 22, 84 不再是重要特徵位置，最後 Segment NS2 的部分位置 57, 89 為新興的重要特徵位置，60 不再是重要特徵位置，整體差異如表 4-5 所列。

至於與 Chen 的比較結果如下，由於 Chen 所使用的資料為 1902~2009 年，因此在觀察我們與 Chen 的差異上來講，比起與 Miotto 的差別來的較為少一點，所有 Chen 所認定的重要特徵位置，我們也都有將其認定為重要特徵位置，但藉由 ARI 以及所使用資料較為更新的關係，我們還是比 Chen 多發現了許多重要特徵位置，比起 Chen 的 47 個重要特徵位置，我們的 104 個還是多上許多，像是 PB2 新興的重要特徵位置 9, 64, 105, 292, 368, 453, 559, 661, 674, 684, PB1 新興的則有 179, 216, 298, 361, 375, 430, 486, 517, 581, 584, 621, 741, PA 的部分 204, 256, 277, 337, 382, NP 新興的位置是 136, 217, 351, 353, 442, 452, 至於 M1 與 M2 分別為 218, 227 以及 14, 16, 18, 28, 54, 55, 82, 89, 最後 NS1 跟 NS2 的部分則個別為 48, 59, 60, 67, 70, 112, 114, 125, 171, 209, 215, 以及 57, 70, 89。其比較列於表 4-6。

上述因為我們所採用的年代資料(1902 年~2013 年)與相關學者所採用的年代資料(1902 年~2006 年、1902 年~2009 年)有所出入，所以得到了重要特徵位置有所差異的結果，因此我們對於在 2007 年之後或是 2010 年之後與相關學者所採用的實際變化情形感到興趣，我們將資料分成兩個區段：

- 一、1902 年~2006 年、2007 年~2013 年(Miotto)
- 二、1902 年~2009 年、2010 年~2013 年(Chen)

來討論重要特徵位置的演變情形，主要分為兩個面向來討論，一、在兩個年代區段下，從重要特徵位置變成非重要特徵位置抑或是從非重要特徵位置變成重要特徵位置(Validity)；二、在前後年代區間皆為重要特徵位置，且胺基酸沒有變化者，抑或是胺基酸有所變化者(Identity)。根據 Miotto 切割的年代區間分析列於表 4-7，而根據 Chen 切割的年代區間分析列於表 4-8。我們可以看到比起單純的全年度相比較，以前後年代段的角度，可以更清楚地看到一些從重要特徵位置變成非重要特徵位置抑或是從非重要特徵位置變成重要特徵位置，一些確實是近幾年新興的重要特徵位置不會被全年度的序列

資料稀釋掉，藉由此種觀察可以將近幾年新興的重要特徵位置或是近幾年才變化為非重要特徵位置的部分得到更為精確的結果。



表 4 1 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PB2 之數值以及代表胺基酸表

其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。MI 計算方式中位置 81, 591 以及 645 皆可以發現物種代表 Amino acid 相同的情形，而 ARI 只有 81 有此種情形，以排名來看 MI 在第 13 名就已經出現代表胺基酸相同的不正常情形，而 ARI 直至 20 名才有此種情形的發生。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
271	0.70	T (85%)	A (88%)	271	0.74	T (85%)	A (88%)
588	0.56	A (91%)	IT (52% 38%)	588	0.71	A (91%)	IT (52% 38%)
684	0.53	A (93%)	S (74%)	292	0.55	I (75%)	TV (51% 36%)
292	0.41	I (75%)	TV (51% 36%)	684	0.54	A (93%)	S (74%)
453	0.39	P (86%)	SH (40% 39%)	453	0.50	P (86%)	SH (40% 39%)
627	0.26	E (94%)	KE (53% 44%)	627	0.32	E (94%)	KE (53% 44%)
475	0.26	L (94%)	ML (51% 42%)	64	0.31	M (84%)	TM (49% 38%)
368	0.25	R (91%)	KR (50% 42%)	567	0.31	D (90%)	ND (51% 45%)
559	0.24	T (87%)	IT (38% 31%)	559	0.31	T (87%)	IT (38% 31%)
567	0.23	D (90%)	ND (51% 45%)	105	0.31	T (84%)	VT (47% 42%)
64	0.23	M (84%)	TM (49% 38%)	475	0.31	L (94%)	ML (51% 42%)
613	0.23	V (93%)	TV (48% 46%)	199	0.31	A (86%)	SA (51% 43%)
199	0.23	A (86%)	SA (51% 43%)	81	0.31	T (85%)	TM (43% 38%)
674	0.22	A (90%)	TA (50% 46%)	613	0.30	V (93%)	TV (48% 46%)
702	0.21	K (90%)	RK (51% 46%)	368	0.30	R (91%)	KR (50% 42%)
44	0.20	A (85%)	SA (49% 43%)	674	0.28	A (90%)	TA (50% 46%)
105	0.20	T (84%)	VT (47% 42%)	9	0.28	D (78%)	ND (46% 42%)
661	0.19	A (88%)	TA (51% 45%)	44	0.27	A (85%)	SA (49% 43%)
9	0.17	D (78%)	ND (46% 42%)	645	0.23	M (95%)	ML (57% 39%)
81	0.17	T (85%)	TM (43% 38%)	591	0.23	Q (93%)	QR (57% 39%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 4 2 1902 年至 2013 年 Avian VS. Human 各 Segment 之重要特徵一覽表

所代表的 Amino acid 只列出超過 30%的部分，且由左至右表示大小順序，如 SA 表示 S，A 皆超過 30%且 S>A 所占有比例。

1902 年~2013 年 Avian VS. Human 重要特徵位置一覽表

Segment	Position	Avian amino acid	Human amino acid
PB2	271	T (85%)	A (88%)
	588	A (91%)	IT (52% 38%)
	684	A (93%)	S (74%)
	292	I (75%)	TV (51% 36%)
	453	P (86%)	SH (40% 39%)
	627	E (94%)	KE (53% 44%)
	475	L (94%)	ML (51% 42%)
	368	R (91%)	KR (50% 42%)
	559	T (87%)	IT (38% 31%)
	567	D (90%)	ND (51% 45%)
	64	M (84%)	TM (49% 38%)
	613	V (93%)	TV (48% 46%)
	199	A (86%)	SA (51% 43%)
	674	A (90%)	TA (50% 46%)
	702	K (90%)	RK (51% 46%)
	44	A (85%)	SA (49% 43%)
	105	T (84%)	VT (47% 42%)
	661	A (88%)	TA (51% 45%)
9	D (78%)	ND (46% 42%)	
PB1	336	V (93%)	I (85%)
	581	E (86%)	D (82%)
	361	S (91%)	R (69%)
	486	R (90%)	K (69%)
	741	A (82%)	S (70%)
	584	R (84%)	Q (69%)
	216	S (91%)	G (66%)
	621	Q (82%)	RQ (65% 30%)
	430	R (80%)	K (72%)
	179	M (90%)	IM (49% 32%)
	298	L (93%)	IL (50% 46%)
	327	R (93%)	KR (49% 46%)
	517	I (86%)	VI (48% 47%)
	375	NS (53% 32%)	S (73%)

PA	356	K (95%)	R (88%)
	409	S (84%)	N (89%)
	204	R (88%)	K (76%)
	277	S (92%)	HY (35% 35%)
	382	E (90%)	D (75%)
	256	R (90%)	K (61%)
	268	L (95%)	IL (53% 43%)
	552	T (94%)	ST (53% 42%)
	337	A (91%)	SA (53% 41%)
	404	A (91%)	SA (54% 41%)
	225	S (88%)	CS (53% 43%)
	28	P (89%)	LP (52% 42%)
	55	D (89%)	ND (53% 43%)
	57	R (87%)	QR (53% 42%)
	100	V (56%)	AV (52% 42%)
NP	33	V (94%)	I (86%)
	305	R (93%)	K (88%)
	357	Q (88%)	K (88%)
	100	R (94%)	V (64%)
	313	F (92%)	Y (63%)
	351	R (84%)	K (78%)
	136	L (81%)	I (58%)
	283	L (93%)	PL (63% 34%)
	61	I (93%)	LI (61% 34%)
	353	V (75%)	SI (45% 30%)
	16	G (89%)	DG (61% 33%)
	214	R (92%)	KR (61% 35%)
	293	R (92%)	KR (62% 37%)
	452	R (77%)	K (73%)
	217	I (90%)	S (43%)
	422	R (89%)	KR (61% 35%)
	442	T (88%)	AT (61% 35%)
	455	D (87%)	ED (60% 35%)
	372	E (87%)	DE (62% 36%)
	109	I (91%)	VI (58% 36%)

M1	115	V (93%)	IV (56% 36%)
	137	T (91%)	AT (57% 35%)
	121	T (88%)	AT (57% 35%)
	218	T (91%)	AT (49% 45%)
	227	A (85%)	TA (48% 46%)
M2	14	G (90%)	E (96%)
	57	Y (96%)	HY (66% 30%)
	20	S (93%)	N (69%)
	18	K (58%)	R (96%)
	86	V (86%)	A (54%)
	54	R (94%)	L (44%)
	78	Q (94%)	K (41%)
	11	T (87%)	IT (68% 31%)
	55	LF (60% 33%)	F (90%)
	16	E (85%)	GE (65% 34%)
	93	N (71%)	S (47%)
	28	I (66%)	V (72%)
	82	S (70%)	N (52%)
	89	G (73%)	SG (37% 34%)
NS1	60	AE (55% 40%)	V (87%)
	114	S (66%)	P (90%)
	48	S (94%)	N (75%)
	125	D (95%)	E (70%)
	227	E (73%)	R (54%)
	70	E (67%)	K (90%)
	171	D (62%)	IY (37% 33%)
	81	I (94%)	MI (56% 36%)
	209	DN (65% 30%)	N (75%)
	59	R (60%)	HL (37% 34%)
	112	AT (57% 41%)	EI (37% 33%)
	67	R (70%)	KW (36% 34%)
	215	P (77%)	TP (55% 40%)
NS2	70	S (86%)	G (87%)
	57	S (93%)	YS (34% 33%)

	89	I (61%)	TA (44% 31%)
	107	L (92%)	FL (48% 44%)

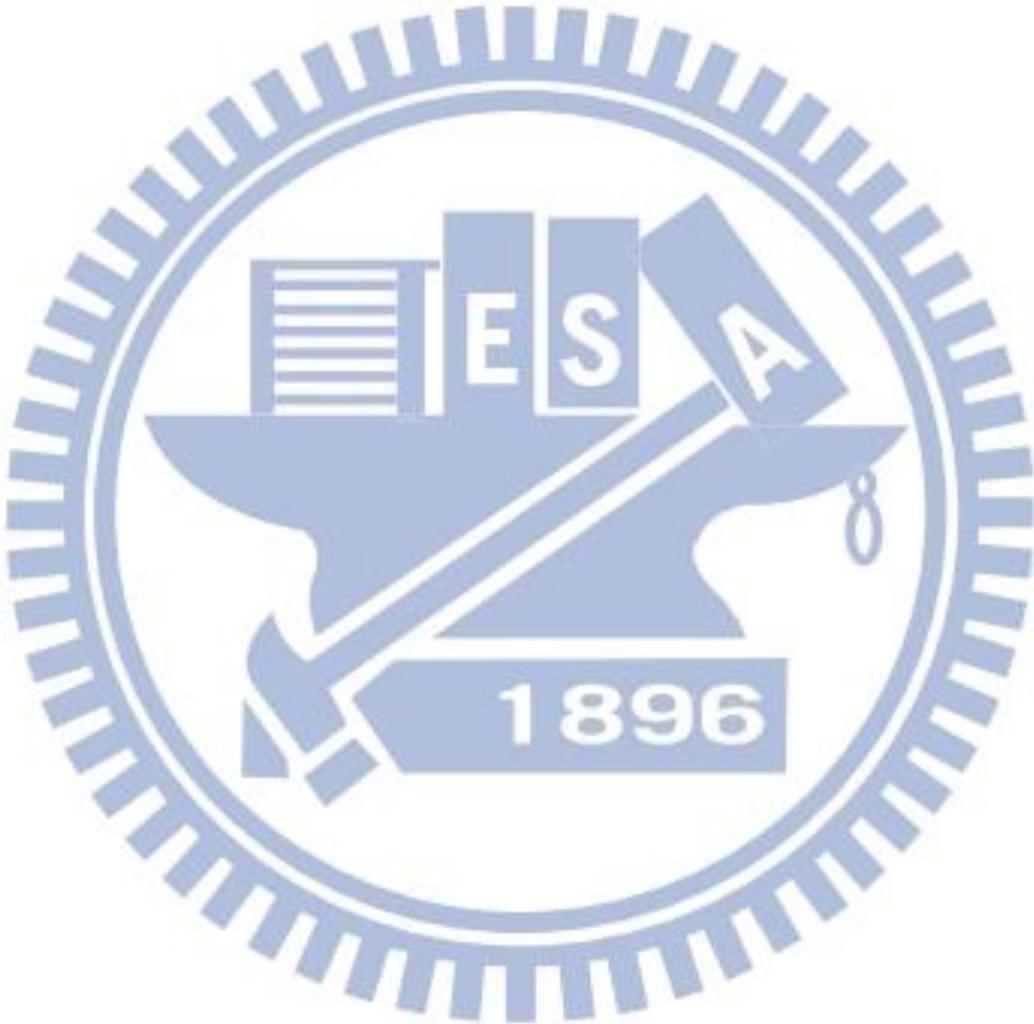


表 4 3 1902~2013 Avian VS. Human 各個 Segment 的重要特徵位置數量表

Num. of Signature 表示重要特徵位置的數量。

Segment	PB2	PB1	PA	NP	M1	M2	NS1	NS2	Total
Num. of Signature	19	14	15	20	5	14	13	4	104

### PB2 (Avian vs. Human)

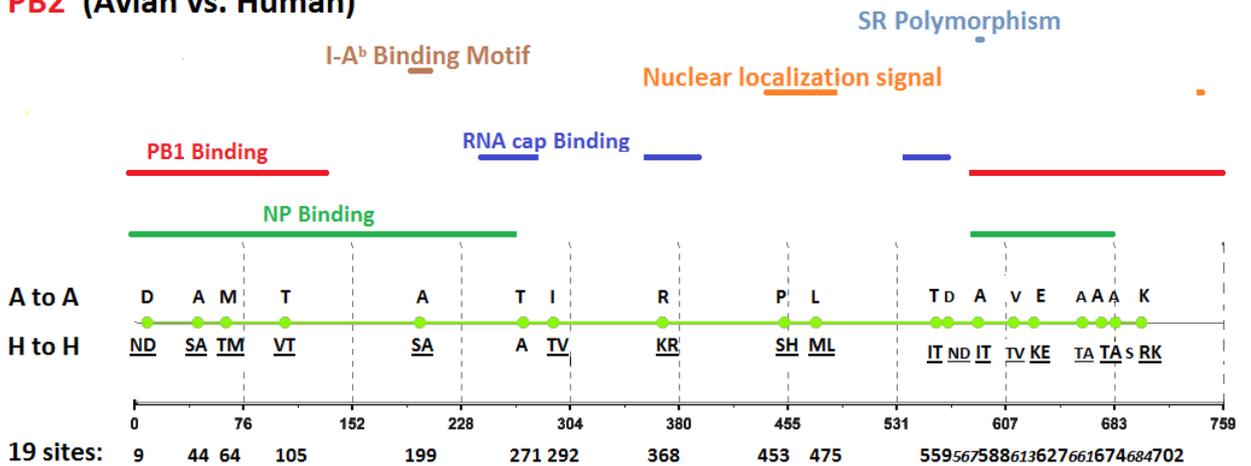


圖 4 1 PB2 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [21-26]

### PB1 (Avian vs. Human)

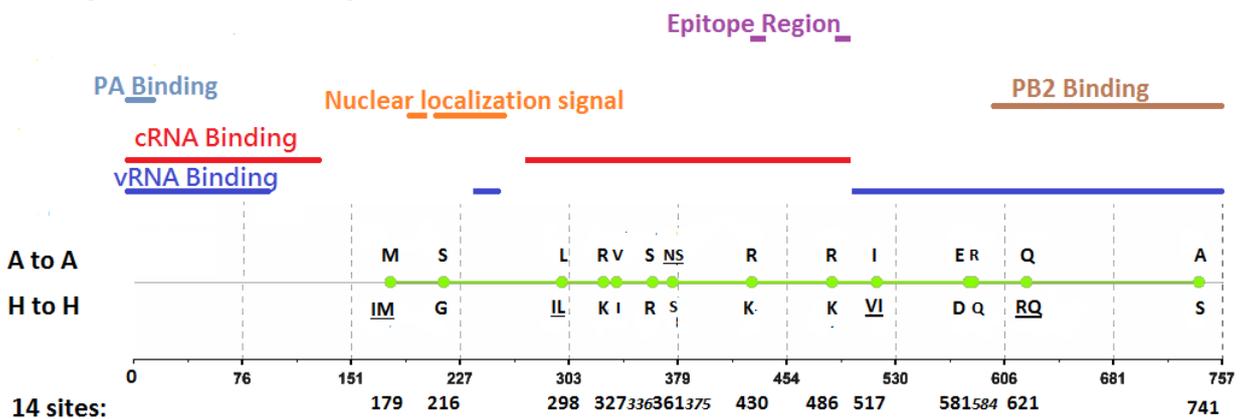


圖 4 2 PB1 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [27-31]

### PA (Avian vs. Human)

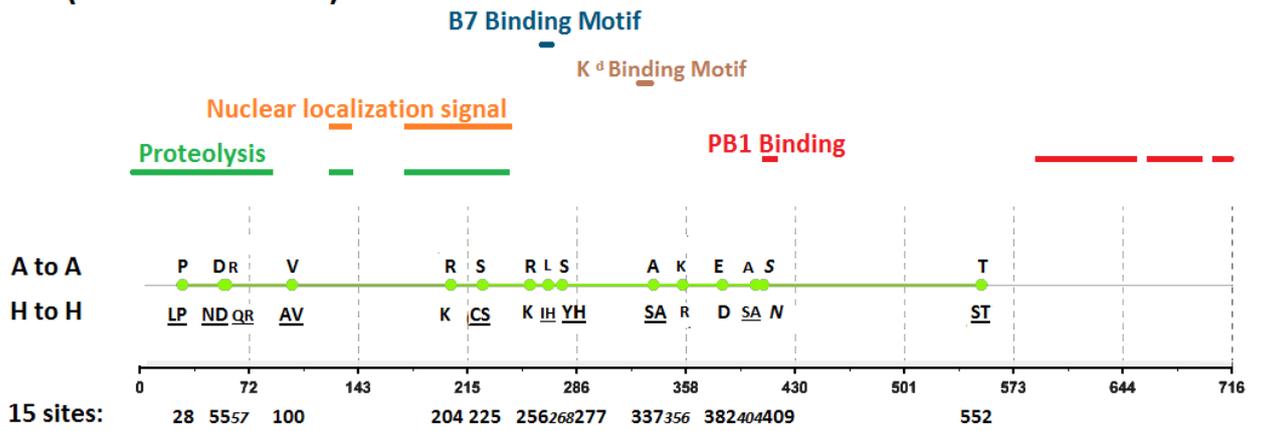


圖 4 3 PA Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [28，32-36]

### NP (Avian vs. Human)

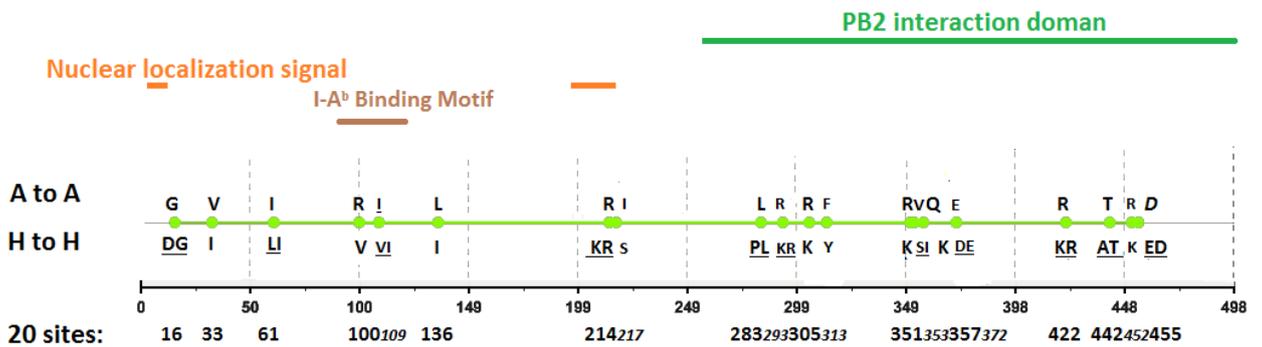


圖 4 4 NP Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [21，37-38]

## M1 (Avian vs. Human)

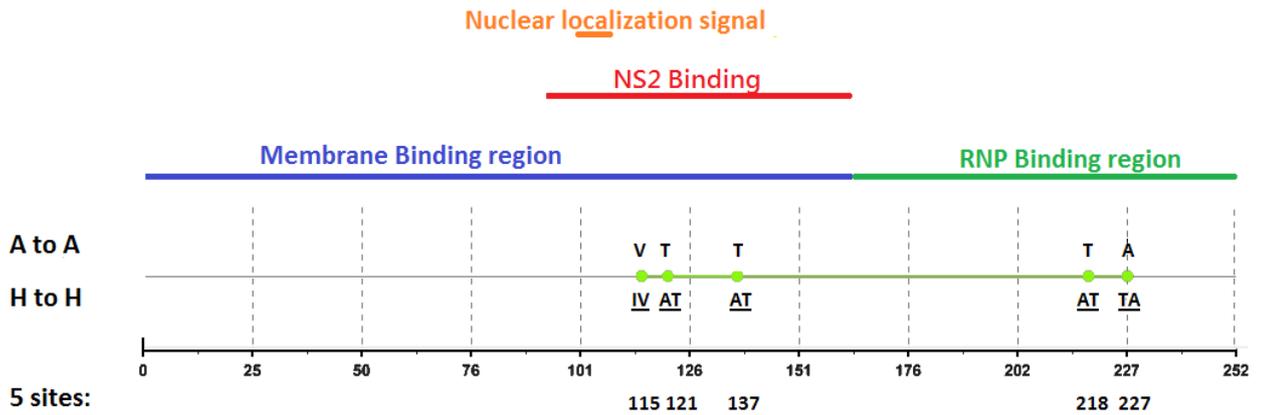


圖 4 5 M1 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [15-16，39-40]

## M2 (Avian vs. Human)

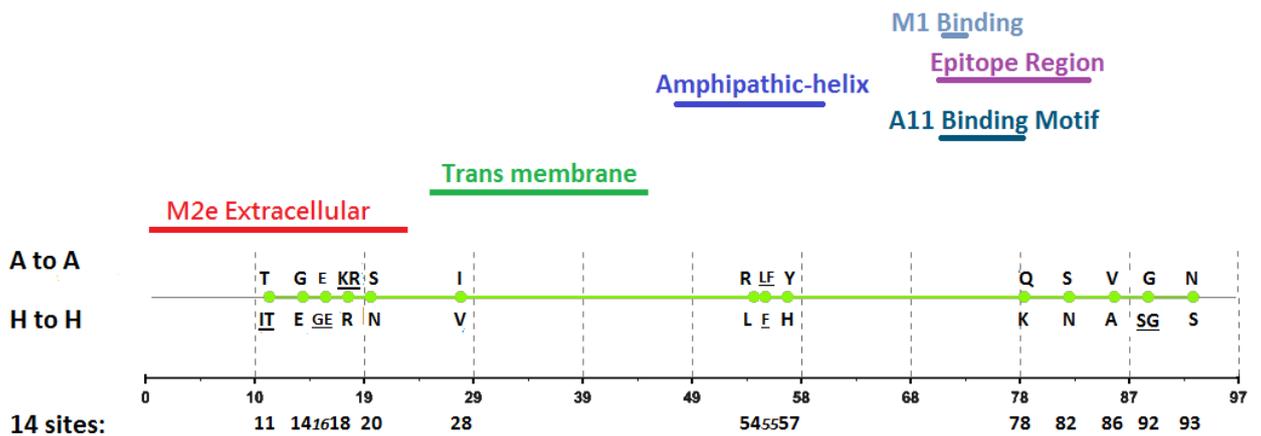


圖 4 6 M2 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [17-20，32，41]

### NS1 (Avian vs. Human)

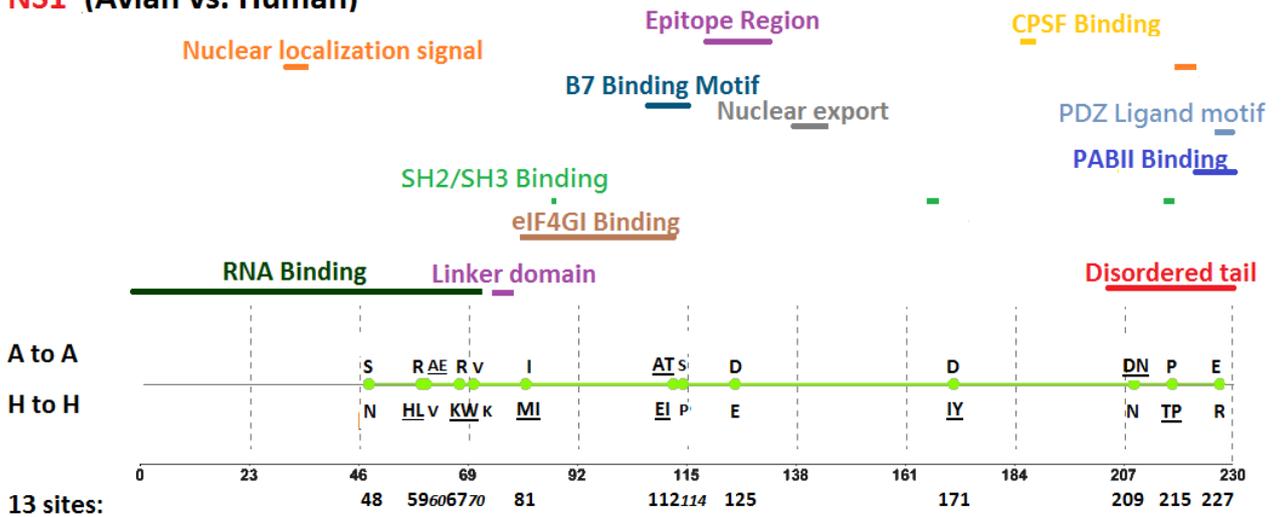


圖 4 7 NS1 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [32, 42-54]

### NS2 (Avian vs. Human)

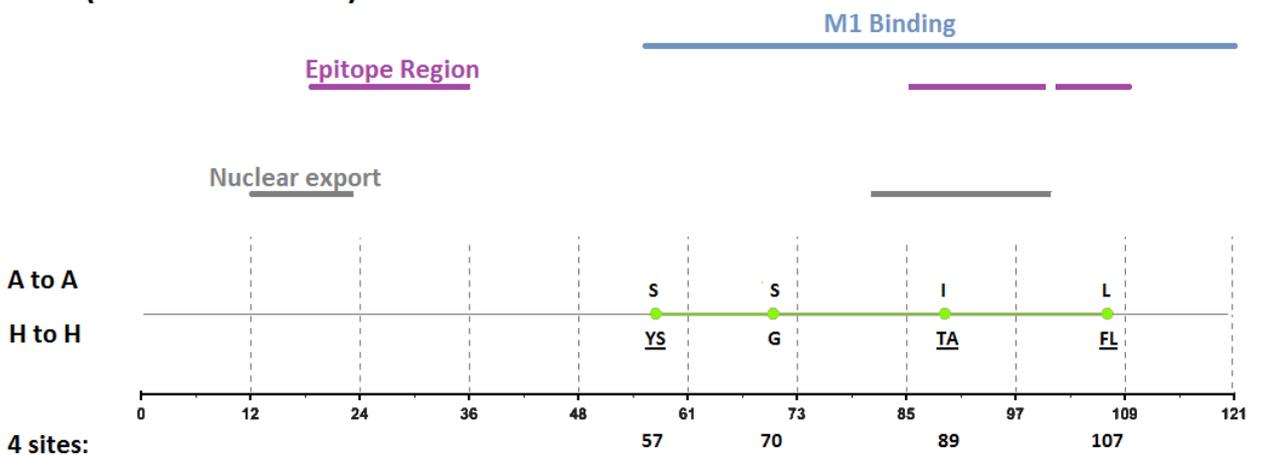


圖 4 8 NS2 Avian VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [40, 54-57]

表 4 4 相關圖表的文獻參考對照表

Segment	Position	Function	Reference number
PB2	196-210	I-A <sup>b</sup> Binding Motif	[21]
	590-591	SR Polymorphism	[22]
	449-495 , 736-739	Nuclear Localization Signal	[23]
	1-269 , 580-683	NP Binding	[24]
	1-131 , 580-759	PB1 Binding	[24]
	242-282 , 538-577	RNA cap Binding	[25]
	363-404	RNA cap Binding	[26]
PB1	430-438 , 482-490	Epitope Region	[27]
	1-25	PA Binding	[28]
	600-747	PB2 Binding	[28]
	181-195 , 203-252	Nuclear Localization Signal	[29]
	1-83 , 233-249 , 494-757	vRNA Binding	[30]
	1-139 , 267-493	cRNA Binding	[31]
PA	273-282	B7 Binding Motif	[32]
	333-341	K <sup>d</sup> Binding Motif	[33]
	124-139 , 186-247	Nuclear Localization Signal	[34]
	1-85 , 124-139 , 186-247	proteolysis	[35]
	408-412 , 668-692 595-666 , 706-716	PB1 Binding	[28][36]
NP	91-120	I-A <sup>b</sup> Binding Motif	[21]
	257-498	PB2 interaction domain	[37]
	3-13 , 198-216	Nuclear Localization Signal	[38]
M1	1-164	Membrane binding region	[15][16]
	165-252	RNP Binding region	[16]
	101-105	Nuclear Localization Signal	[39]
	89-164	NS2 Binding	[40]
M2	26-44	Trans membrane	[17][18]

	1-23	M2e Extracellular domain	[17][19]
	46-62	Amphipathic-helix	[18]
	70-73	M1 binding	[20]
	69-84	Epitope Region	[41]
	70-78	A11 Binding Motif	[32]
NS1	1-73	RNA Binding	[42] [43]
	75-79	Linker domain	[44]
	202-230	Disordered tail	[45]
	89-93 , 164-167 , 213-216	SH2/SH3 Binding	[46] [47]
	138-147	Nuclear export	[48]
	81-113	eIF4GI Binding	[49] [50]
	184-186	CPSF Binding	[50] [51]
	223-230	PABII Binding	[50] [51]
	227-230	PDZ ligand motif	[52]
	34-38 , 216-221	Nuclear Localization Signal	[53]
	106-115 , 163-171	B7 Binding Motif	[32]
	120-136	Epitope Region	[54]
NS2	19-35 , 85-101	Epitope Region	[54]
	102-109	Epitope Region	[55]
	12-21 , 81-100	Nuclear export	[56] [57]
	54-121	M1 Binding	[40]

表 4 5 Avian VS. Human 重要特徵位置， ARI 計算結果與 Miotto 結果比較之相異表

Avian VS. Human 重要特徵位置與 Miotto 相異表		
Segment	新興的重要特徵位置	不再為重要特徵位置
PB2	453 , 559 , 684	81
PB1	179 , 216 , 298 , 327 , 361 , 375 , 430 , 486 , 517 , 581 , 584 , 621 , 741	無
PA	204 , 256 , 277	65 , 66 , 400 , 421
NP	109 , 217 , 293 , 351 , 353 , 372 , 422 , 442 , 452 , 455	375 , 423
M1	218 , 227	無
M2	16 , 18 , 55 , 82 , 89 , 93	無

NS1	48, 59, 67, 70, 112, 114, 125, 171, 209	22, 84
NS2	57, 89	60

表 4 6 Avian VS. Human 重要特徵位置， ARI 計算結果與 Chen 結果比較之相異表

Avian VS. Human 重要特徵位置與 Chen 相異表	
Segment	新興的重要特徵位置
PB2	9, 64, 105, 292, 368, 453, 559, 661, 674, 684
PB1	179, 216, 298, 361, 375, 430, 486, 517, 581, 584, 621, 741
PA	204, 256, 277, 337, 382
NP	136, 217, 351, 353, 442, 452
M1	218, 227
M2	14, 16, 18, 28, 54, 55, 82, 89
NS1	48, 59, 60, 67, 70, 112, 114, 125, 171, 209, 215
NS2	57, 70, 89

表 4 7 Avian VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表

所使用的年代資料以 2006 年為分段點，分為兩個年代區間，1902 年~2006 年以及 2007 年~2013 年，所列出來的胺基酸以所佔比例高於 30% 為基準。

表格中位置顏色分別代表的意義：

黑色(Validity)，從重要特徵位置演變成一個非重要特徵位置。

紅色(Validity)，從非重要特徵位置演變成重要特徵位置。

藍色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，其胺基酸存在著變化者。

綠色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，且胺基酸十分穩定沒有發生變化者。

Avian VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表格，所使用的年代資料以 2006 年為分段點，分為兩個年代區間，1902 年~2006 年以及 2007 年~2013 年			
Segment	Position	Avian amino acid transition	Human amino acid transition
PB2	9	D=D	N→D
	44	A=A	S→A
	64	M=M	T→M
	81	T=T	M→T
	105	T=T	M→T
	199	A=A	S→A
	368	R=R	K→RK
	463	I=I	VI→I
	475	L=L	M→LM

	567	D=D	$N \rightarrow DN$
	613	V=V	$T \rightarrow V$
	627	E=E	$K \rightarrow EK$
	661	A=A	$T \rightarrow AT$
	674	A=A	$T \rightarrow AT$
	702	K=K	$R \rightarrow KR$
	54	K=K	$K \rightarrow RK$
	65	E=E	$E \rightarrow DE$
	147	I=I	$I \rightarrow TI$
	184	T=T	$T \rightarrow AT$
	225	S=S	$S \rightarrow GS$
	315	M=M	$M \rightarrow IM$
	340	R=R	$RK \rightarrow K$
	559	T=T	$TA \rightarrow I$
	590	G=G	$G \rightarrow S$
	591	Q=Q	$Q \rightarrow RQ$
	645	M=M	$M \rightarrow LM$
	292	I=I	$T \rightarrow V$
	453	P=P	$H \rightarrow S$
	588	A=A	$I \rightarrow TI$
	684	A=A	$SA \rightarrow S$
	271	T=T	$A=A$
PB1	212	L=L	$VL \rightarrow L$
	12	V=V	$V \rightarrow IV$
	179	M=M	$MI \rightarrow I$
	216	S=S	$GS \rightarrow G$
	298	L=L	$L \rightarrow I$
	339	I=I	$I \rightarrow MI$
	364	L=L	$L \rightarrow IL$
	386	R=R	$R \rightarrow K$
	517	I=I	$I \rightarrow V$
	587	A=A	$A \rightarrow VA$
	618	E=E	$E \rightarrow DE$
	638	E=E	$E \rightarrow DE$
	728	I=I	$I \rightarrow VI$
	327	R=R	$K \rightarrow RK$

	361	S=S	RS→R
	430	R=R	KR→K
	486	R=R	KR→K
	584	R=R	QR→Q
	621	Q=Q	RQ→R
	336	V=V	I=I
	581	E=E	D=D
	741	A=A	S=S
PA	28	P=P	L→PL
	55	D=D	N→DN
	57	R=R	Q→RQ
	65	S=S	L→S
	66	G=G	D→G
	100	V=V	A→VA
	225	S=S	C→SC
	268	L=L	I→LI
	337	A=A	S→AS
	400	PS→P	L→PL
	404	A=A	S→AS
	421	S=S	I→S
	552	T=T	S→TS
	85	T=T	T→IT
	186	G=G	G→SG
	204	R=R	KR→K
	213	R=R	R→KR
	256	R=R	KR→K
	262	K=K	K→RK
	275	P=P	P→LP
	336	L=L	L→ML
	362	K=K	K→RK
	407	I=I	I→VI
	277	S=S	Y→H
	356	K=K	R=R
	382	E=E	D=D
	409	S=S	N=N

NP	16	G=G	D→GD
	61	I=I	L→IL
	214	R=R	K→RK
	283	L=L	P→LP
	375	D=D	G→D
	423	A=A	S→A
	21	N=N	N→DN
	53	E=E	E→DE
	119	I=I	I→VI
	189	M=M	M→IM
	217	I=I	SI→V
	289	Y=Y	Y→HY
	353	V=V	S→I
	400	R=R	R→KR
	425	I=I	IV→VI
	430	T=T	T→ST
	444	I=I	I→VI
	456	V=V	V→LV
	100	R=R	V→IV
	136	L=L	MI→I
	357	Q=Q	K=K
	313	F=F	Y→VY
	33	V=V	I=I
	305	R=R	K=K
	351	R=R	K=K
	452	R=R	K=K
M1	115	V=V	I→VI
	121	T=T	A→TA
	137	T=T	A→TA
	167	T=T	AT→T
	205	V=V	IV→V
	218	T=T	A→TA
	227	A=A	TA→T
	239	A=A	TA→A
	30	D=D	D→SD
	116	A=A	A→SA

	142	$V=V$	$V \rightarrow A$
	166	$V=V$	$V \rightarrow AV$
	207	$S=S$	$S \rightarrow NS$
	209	$A=A$	$A \rightarrow TA$
	214	$Q=Q$	$Q \rightarrow HQ$
<b>M2</b>			
	11	$T=T$	$I \rightarrow TI$
	16	$E=E$	$G \rightarrow EG$
	20	$S=S$	$N \rightarrow SN$
	28	$I=I$	$V \rightarrow IV$
	54	$R=R$	$L \rightarrow R$
	57	$Y=Y$	$H \rightarrow YH$
	78	$Q=Q$	$K \rightarrow Q$
	82	$S=S$	$N \rightarrow SN$
	86	$V=V$	$A \rightarrow VA$
	89	$G=G$	$S \rightarrow G$
	93	$N=N$	$S \rightarrow SN$
	18	$KR=KR$	$R=R$
	31	$S=S$	$S \rightarrow N$
	43	$L=L$	$L \rightarrow TL$
	14	$G=G$	$E=E$
	55	$LF=LF$	$F=F$
<b>NS1</b>			
	21	$R=R$	$Q \rightarrow RQ$
	22	$F=F$	$V \rightarrow FV$
	23	$A=A$	$VA \rightarrow A$
	41	$K=K$	$RK \rightarrow K$
	81	$I=I$	$M \rightarrow IM$
	84	$V=V$	$T \rightarrow V$
	98	$M=M$	$LM \rightarrow M$
	101	$D=D$	$ND \rightarrow D$
	112	$AT=AT$	$E \rightarrow I$
	166	$L=L$	$F \rightarrow LF$
	196	$E=E$	$KE \rightarrow E$
	215	$P=P$	$T \rightarrow PT$
	229	$E=E$	$K \rightarrow E$
	59	$R=R$	$H \rightarrow L$

	189	D=D	D→GD
	217	K=K	K→E
	70	E=E	K=K
	114	S=S	P=P
	125	D=D	ED→E
	171	D=D	I→Y
	227	E=E	R=R
	48	S=S	N=N
	60	AE=AE	V=V
NS2	14	M=M	L→M
	60	S=S	N→S
	107	L=L	F→L
	6	V=V	V→MV
	32	I=I	I→VI
	34	Q=Q	Q→RQ
	40	LI→L	LI→I
	48	A=A	A→TA
	57	S=S	SL→Y
	63	G=G	G→EG
	115	T=T	T→AT
	89	I=I	TI→A
	70	S=S	G=G

表 4 8 Avian VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表

所使用的年代資料以 2009 年為分段點，分為兩個年代區間，1902 年~2009 年以及 2010 年~2013 年，所列出來的胺基酸以所佔比例高於 30% 為基準。

表格中位置顏色分別代表的意義：

黑色(Validity)，從重要特徵位置演變成一個非重要特徵位置。

紅色(Validity)，從非重要特徵位置演變成重要特徵位置。

藍色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，其胺基酸存在著變化者。

綠色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，且胺基酸十分穩定沒有發生變化者。

Avian VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表格，所使用的年代資料以 2009 年為分段點，分為兩個年代區間，1902 年~2009 年以及 2010 年~2013 年

Segment	Position	Avian amino acid	Human amino acid
---------	----------	------------------	------------------

		transition	transition
PB2	9	D=D	ND→D
	44	A=A	SA→A
	64	M=M	TM→M
	81	T=T	MT→T
	105	T=T	VT→T
	199	A=A	SA→A
	368	R=R	KR→R
	475	L=L	ML→L
	567	D=D	ND→D
	613	V=V	TV→V
	627	E=E	KE→E
	661	A=A	TA→A
	674	A=A	TA→A
	702	K=K	RK→K
	54	K=K	KR→R
	65	E=E	ED→D
	147	I=I	IT→T
	184	T=T	TA→A
	225	S=S	SG→G
	315	M=M	MI→I
	340	R=R	KR→K
	590	G=G	SG→S
	591	Q=Q	QR→R
	645	M=M	ML→L
	292	I=I	TV→V
	453	P=P	HS→S
559	T=T	IT→I	
588	A=A	IT→T	
271	T=T	A=A	
684	A=A	S=S	
PB1	327	R=R	KR→R
	12	V=V	V→I
	175	D=D	DN→N
	298	L=L	LI→I
	339	I=I	IM→M

	364	L=L	LI→I
	517	I=I	IV→V
	587	A=A	A→V
	618	E=E	ED→D
	638	E=E	ED→D
	728	I=I	IV→V
	179	M=M	IM→I
	216	S=S	GS→G
	486	R=R	KR→K
	336	V=V	I=I
	361	S=S	R=R
	430	R=R	K=K
	581	E=E	D=D
	584	R=R	Q=Q
	621	Q=Q	R=R
	741	A=A	S=S
PA	28	P=P	LP→P
	55	D=D	ND→D
	57	R=R	QR→R
	100	V=V	AV→V
	225	S=S	CS→S
	268	L=L	IL→L
	337	A=A	SA→A
	404	A=A	SA→A
	552	T=T	ST→T
	85	T=T	TI→I
	186	G=G	GS→SG
	213	R=R	RK→KR
	262	K=K	KR→R
	275	P=P	PL→L
	323	VI→IV	V=V
	336	L=L	LM→ML
	362	K=K	KR→R
	407	I=I	IV→V
	277	S=S	YH→H
	204	R=R	K=K

	256	R=R	K=K
	356	K=K	R=R
	382	E=E	D=D
	409	S=S	N=N
NP	16	G=G	DG→G
	61	I=I	LI→I
	109	I=I	VI→I
	214	R=R	KR→R
	283	L=L	PL→L
	293	R=R	KR→R
	372	E=E	DE→E
	422	R=R	KR→R
	442	T=T	AT→T
	455	D=D	ED→D
	21	N=N	N→D
	189	M=M	M→IM
	190	V=V	V→AV
	289	Y=Y	Y→HY
	400	R=R	R→KR
	425	I=I	IV→V
	430	T=T	T→ST
	433	T=T	T→NT
	444	I=I	I→VI
	456	V=V	V→LV
	100	R=R	V→I
	136	M=M	IM→I
	217	I=I	S→V
	313	F=F	Y→V
	353	V=V	S→I
	33	V=V	I=I
	305	R=R	K=K
	351	R=R	K=K
	357	Q=Q	K=K
	452	R=R	K=K
M1	115	V=V	IV→V

	121	$T=T$	$AT \rightarrow T$
	137	$T=T$	$AT \rightarrow T$
	167	$T=T$	$AT \rightarrow T$
	205	$V=V$	$IV \rightarrow V$
	218	$T=T$	$AT \rightarrow T$
	227	$A=A$	$TA \rightarrow A$
	239	$A=A$	$TA \rightarrow A$
	30	$D=D$	$D \rightarrow S$
	116	$A=A$	$A \rightarrow S$
	142	$V=V$	$V \rightarrow A$
	166	$V \rightarrow VA$	$VA \rightarrow A$
	207	$S=S$	$SN \rightarrow N$
	209	$A=A$	$A \rightarrow T$
	214	$Q=Q$	$Q \rightarrow H$
M2	11	$T=T$	$I \rightarrow TI$
	16	$E=E$	$GE \rightarrow EG$
	20	$S=S$	$N \rightarrow SN$
	28	$I \rightarrow IV$	$V \rightarrow IV$
	54	$R=R$	$L \rightarrow RL$
	55	$LF \rightarrow FL$	$F=F$
	57	$Y=Y$	$H \rightarrow YH$
	78	$Q=Q$	$K \rightarrow QK$
	82	$S \rightarrow SN$	$N \rightarrow SN$
	86	$V=V$	$A \rightarrow VA$
	89	$G=G$	$SG \rightarrow GS$
	93	$N=N$	$S \rightarrow NS$
	31	$S=S$	$SN \rightarrow N$
	43	$L=L$	$L \rightarrow TL$
	77	$R=R$	$R \rightarrow QR$
	14	$G=G$	$E=E$
	18	$K=K$	$R=R$
NS1	21	$R=R$	$QR \rightarrow R$
	22	$F=F$	$VF \rightarrow F$
	81	$I=I$	$MI \rightarrow I$
	215	$P=P$	$TP \rightarrow P$

	227	E=E	R=R
	18	V=V	IV→I
	25	Q=Q	Q→N
	26	E=E	EG→G
	74	D=D	DS→S
	78	K=K	KR→RK
	119	M=M	ML→L
	178	I=I	IV→V
	189	D=D	DG→G
	197	TN→T	N=N
	217	K=K	K→E
	59	R=R	H→L
	67	R=R	KW→W
	70	EK→E	K=K
	112	AT=AT	EI→I
	171	D=D	I→Y
	209	DN→D	N=N
	48	S=S	N=N
	60	AE=AE	V=V
	114	S=S	P=P
	125	D=D	E=E
NS2	107	L=L	FL→L
	6	V=V	VM→MV
	32	I=I	IV→V
	34	Q=Q	QR→RQ
	40	LI→L	IL→I
	48	A=A	AT→TA
	57	S=S	SLY→Y
	63	G=G	GE→EG
	83	V=V	V→MV
	89	I=I	T→A
	115	T=T	T→AT
	70	S=S	G=G

#### 4.1.2 1902 年以來至 2013 年二月底 A 型流感病毒蛋白質 Swine Human，物

##### 種間 Top-20 重要特徵位置:

在此節中，我們主要是針對三種計算方式作比較分析，並且根據現今年代段資料與相關學者的實驗結果進行比較分析，並且根據我們與相關學者所使用的年代資料差異性進行分析比較的實驗，我們同時使用 Entropy，MI，ARI 三種方式計算 1902 年以來至 2013 年二月底，Human 與 Swine 之間的重要特徵位置。

三種計算方式取重要特徵位置的方式如同 4.1.1 節所提到的方法一樣。在 Human 以及 Swine 的關係中，ARI 以及 MI 的重要特徵位置比較詳列於附錄二，藉由附錄二的相關實驗而言，MI 比起 ARI 一樣較會出現上述提過的兩種情形:1.不正常重要特徵位置較多，以及 2.重要特徵位置代表的 Amino acid 相同此種不正常的重要特徵位置被排名到較前面的名次，再次舉例來說，表 4-9 中 MI 的第三名就已經出現兩個物種所代表的 Amino Acid 相同的情形，相較起來 ARI 直到第 10 名才出現這種情形。藉由這種現象的發生，我們可以歸納出，在 Swine VS. Human 的部分，MI 以及 ARI 的差異性不算太多，但是若是當我們取較少名次觀察時，MI 如同上一截的情形就會比較容易出現分別物種所代表的 Amino acid 相同的不合理情形，若是想要不正常重要特徵位置比較少的情況，ARI 有 4 個 Segment(PB1, PB2, NP, M2, NS2)不正常重要特徵位置皆少於 MI，其餘 4 個 Segment(PA, M1, NS1)也與 MI 持平，若是以機率來說使用 ARI 得到想要的結果之機率為 8/8 也就是 100%，比起 MI 的 4/8 也就是 50%要來得優勢許多在這個部份對於 MI 是相較於 ARI 弱勢的地方，而另一部份想要不正常重要特徵位置位於比較後段排名的情形，ARI 優於 MI 的 Segment(PA, NP, M2, NS1)有 4 個，平手的 segment(PB1, M1, NS2)有 3 個，ARI 輸給 MI 的 Segment 只有 PB2 而已，換算成機率的話，ARI 比 MI 好或至少平手的機率為 7/8 也就是 87.5%而 MI 只有 4/8 也就是 50%，藉由上述比較我們可以再次的印證此三種方式當中，ARI 是一個比較沒有弱勢地方的方法。

因此對於 Human 與 Swine 的重要特徵位置認定一樣採用與上一節相同的做法，即採用 ARI 這種方法所計算出來的 Top-20 作為我們的參考重要特徵位置，並且依序認定重要特徵位置直到出現第一個重要特徵位置代表之 Amino acid 相同此種不合理情形為止。對於 1902 年至 2013 年 Swine 與 Human 八個 Segment 的重要特徵位置我們將結果詳列於表 4-10。而重要特徵位置的分布圖分別列於圖 4-9 至圖 4-16 當中，相關文獻可參照表 4-4。

在計算我們藉由 ARI 所得到的重要特徵位置數量之後個別的 Segment 重要特徵位置數量列於表 4-11 總共的數量達到 65 個，相較於相關學者所提出的結果，PB2, PA, NP, NS1 這幾個部分數量皆有大量的提高，我們認為這幾個 Segment 特別是值得追蹤觀察的部分，尤其是 NS1 不論是在 Avian VS. Human 或是 Swine VS. Human 都有大幅的提升之情形。此外我們也有發現 NS1 在 Swine VS. Human 的分布情形頗有區段性的分布性，藉由圖 4-15 可以更清楚的觀察出這種特性，第一區段位於 RNA-binding-domain [42]，第二區段則是在 Linker domain 之功能區段 [44]，以及 disordered tail [45] NS2 的部分，重要特徵位置雖然沒有完全與一些 Functional 相關的序列段重疊但是每一個重要特徵位置

也都有實驗相關的抗原 (experimentally-determined-epitope) 有關聯 [54, 55], 藉由圖 4-16 可以觀察到這個現象。

除了單純分析我們的結果之外, 由於我們的資料採用的年代範圍為 1902 年至 2013 年, 比起相關學者 Guang-Wu Chen 所採用的年代範圍 1902 年至 2009 年來的更為更新。因此在 Swine 以及 Human 的重要特徵位置上, 我們將我們利用 ARI 此計算方式所得到的重要特徵位置與 Guang-Wu Chen 相比, 以下我們可以得到一些與其結果相異的地方, 這部分我們認為是計算方式以及年代變動所造成的影響, 以 Segment PB2 為例, 位置 105, 292, 453, 567, 588, 674, 684, 702 為新興的重要特徵位置, Segment PB1 的部分, 位置 327 為新興的重要特徵位置, Segment PA 的部分位置 100, 204, 225, 268, 277, 337, 356, 404 為新興的位置, Segment NP 的部分, 16, 34, 61, 109, 214, 217, 283, 293, 313, 372, 375, 422, 442, 455 為新興的重要特徵位置, Segment M1 的部分 115, 218 為新興的重要特徵位置, Segment M2 位置 14, 16, 28, 54, 78, 82, 89 我們認定為新的重要特徵位置, Segment NS1 位置 21, 22, 25, 26, 81, 84, 91, 95, 114, 166, 171, 206, 209, 211, 215, 227, 228 為新的重要特徵位置, 最後 Segment NS2 的部分位置 32 為新興的重要特徵位置, 整體結果如表 4-12 所列。

在這邊我們一樣以上一節的兩個面向下去討論: 一、在兩個年代區段下, 從重要特徵位置變成非重要特徵位置抑或是從非重要特徵位置變成重要特徵位置(Validity); 二、在前後年代區間皆為重要特徵位置, 且胺基酸沒有變化者, 抑或是胺基酸有所變化者(Identity)。而根據 Chen 所畫分的年代區間分析結果列於表 4-13, 在上一節所提到能夠更加精確地觀察到近年來的變化之效果, 在此節依然存在, 因為不會被全年度序列稀釋掉近年的變化情形, 而 Identity 此種情形在 Swine VS. Human 的實驗下數量也銳減許多, 因此相對應到 Avian VS. Human 的部分, 是比較沒有那麼穩定的重要特徵位置的。

表 4 9 Swine VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PA 之數值以及代表胺基酸表

紅色的位置表示是不正常之重要特徵位置， MI 位置 208 以及 421...等等位置皆可以發現物種代表 Amino acid 相同的情形皆比 ARI 還早出現在前面的排名。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
204	0.31	R (72%)	K (76%)	277	0.31	S (58%)	HY (35% 35%)
356	0.28	KR (59% 35%)	R (88%)	28	0.29	P (70%)	LP (52% 42%)
268	0.23	L (89%)	IL (53% 43%)	208	0.28	TK (49% 37%)	T (73%)
552	0.22	T (86%)	ST (53% 42%)	204	0.27	R (72%)	K (76%)
225	0.22	S (86%)	CS (53% 43%)	337	0.27	A (79%)	SA (53% 41%)
100	0.21	V (84%)	AV (52% 42%)	225	0.26	S (86%)	CS (53% 43%)
337	0.20	A (79%)	SA (53% 41%)	421	0.26	S (88%)	SI (43% 32%)
277	0.20	S (58%)	HY (35% 35%)	356	0.25	KR (59% 35%)	R (88%)
404	0.20	A (84%)	SA (54% 41%)	552	0.25	T (86%)	ST (53% 42%)
323	0.19	VI (50% 43%)	V (94%)	268	0.25	L (89%)	IL (53% 43%)
28	0.17	P (70%)	LP (52% 42%)	323	0.24	VI (50% 43%)	V (94%)
421	0.16	S (88%)	SI (43% 32%)	100	0.23	V (84%)	AV (52% 42%)
385	0.13	K (90%)	KR (56% 40%)	184	0.23	S (64%)	SN (56% 40%)
66	0.12	G (79%)	GD (43% 40%)	321	0.23	N (56%)	YN (40% 39%)
208	0.12	TK (49% 37%)	T (73%)	272	0.21	D (69%)	DN (52% 42%)
383	0.12	D (90%)	DN (57% 39%)	66	0.20	G (79%)	GD (43% 40%)
668	0.12	I (86%)	IV (56% 40%)	404	0.19	A (84%)	SA (54% 41%)
65	0.11	S (70%)	SL (42% 41%)	263	0.18	T (60%)	T (95%)
57	0.11	R (73%)	QR (53% 42%)	65	0.18	S (70%)	SL (42% 41%)
343	0.10	A (89%)	A (54%)	343	0.18	A (89%)	A (54%)

表 4 10 1902 年至 2013 年 Swine vs.Human 各 Segment 之重要特徵一覽表

所代表的 Amino acid 只列出超過 30%的部分， 且由左至右表示大小順序， 如 SA 表示 S， A 皆超過 30%且 S>A 所占有比例。

1902 年~2013 年 Swine VS. Human 重要特徵位置一覽表			
Segment	Position	Swine amino acid	Human amino acid
PB2	292	I (60%)	TV (51% 36%)
	684	A (64%)	S (74%)
	567	D (88%)	ND (51% 45%)
	105	T (84%)	VT (47% 42%)

	44	A (84%)	SA (49% 43%)
	453	P (60%)	SH (40% 39%)
	674	A (82%)	TA (50% 46%)
	702	K (84%)	RK (51% 46%)
	588	AT (41% 41%)	IT (52% 38%)
PB1	327	R (87%)	KR (49% 46%)
PA	204	R (72%)	K (76%)
	356	KR (59% 35%)	R (88%)
	268	L (89%)	IL (53% 43%)
	552	T (86%)	ST (53% 42%)
	225	S (86%)	CS (53% 43%)
	100	V (84%)	AV (52% 42%)
	337	A (79%)	SA (53% 41%)
	277	S (58%)	HY (35% 35%)
	404	A (84%)	SA (54% 41%)
NP	313	F (75%)	Y (63%)
	283	L (89%)	PL (63% 34%)
	372	E (89%)	DE (62% 36%)
	293	R (89%)	KR (62% 37%)
	442	T (89%)	AT (61% 35%)
	455	D (89%)	ED (60% 35%)
	16	G (85%)	DG (61% 33%)
	61	I (86%)	LI (61% 34%)
	422	R (89%)	KR (61% 35%)
	214	R (84%)	KR (61% 35%)
	109	I (85%)	VI (58% 36%)
	375	D (82%)	GD (36% 34%)
	34	G (80%)	DG (46% 41%)
	217	I (65%)	S (43%)
M1	137	T (90%)	AT (57% 35%)
	115	V (90%)	IV (56% 36%)
	218	T (92%)	AT (49% 45%)

M2	57	Y (92%)	HY (66% 30%)
	86	V (92%)	A (54%)
	93	N (88%)	S (47%)
	78	Q (94%)	K (41%)
	14	GE (55% 44%)	E (96%)
	54	R (84%)	L (44%)
	89	G (91%)	SG (37% 34%)
	28	I (43%)	V (72%)
	82	S (82%)	N (52%)
	16	E (81%)	GE (65% 34%)
NS1	81	I (93%)	MI (56% 36%)
	206	R (49%)	SC (60% 33%)
	22	F (95%)	VF (53% 40%)
	114	SP (59% 39%)	P (90%)
	209	DN (63% 34%)	N (75%)
	211	R (94%)	GR (52% 44%)
	215	P (85%)	TP (55% 40%)
	21	R (92%)	QR (54% 42%)
	84	V (92%)	TV (37% 36%)
	95	L (94%)	IL (43% 42%)
	166	L 95%)	FL (50% 48%)
	171	D (51%)	IY (37% 33%)
	91	AT (55% 35%)	TS (63% 33%)
	26	G (87%)	EG (45% 36%)
	25	N (61%)	QN (61% 33%)
	227	G (24%)	R (54%)
	228	P (22%)	S (59%)
NS2	107	L (94%)	FL (48% 44%)
	32	VI (64% 34%)	IV (63% 35%)

表 4 11 1902~2013 Swine VS. Human 各個 Segment 的重要特徵位置數量表

Num. of Signature 表示重要特徵位置的數量。

Segment	PB2	PB1	PA	NP	M1	M2	NS1	NS2	Total
Num. of Signature	9	1	9	14	3	10	17	2	65

## PB2 (Swine vs. Human)

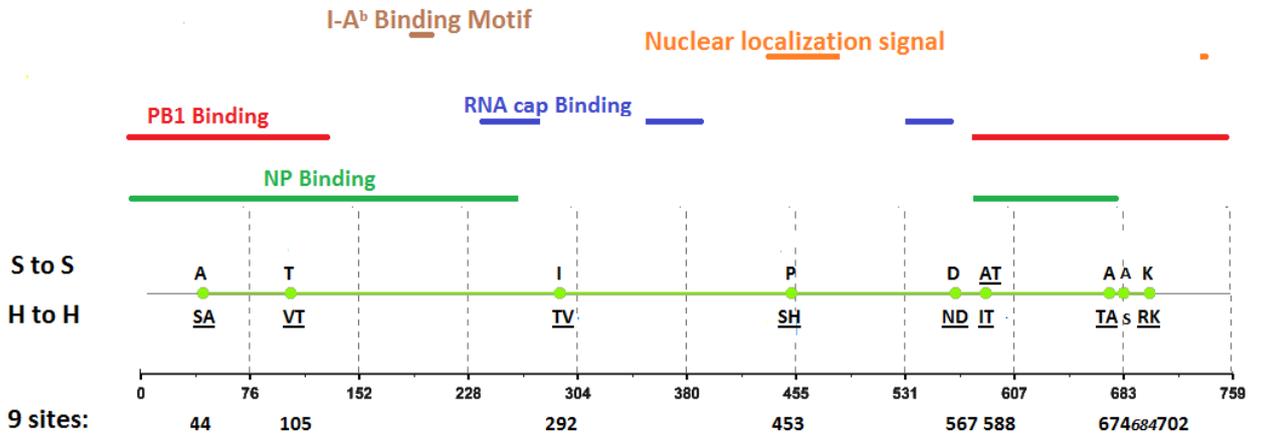


圖 4 9 PB2 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [21，23-26]

## PB1 (Swine vs. Human)

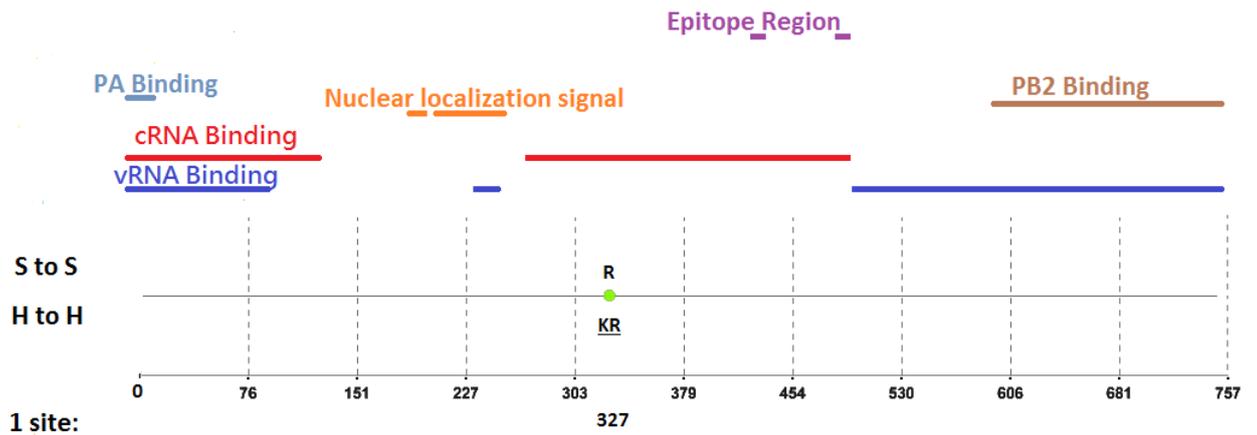


圖 4 10 PB1 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [28-31]

## PA (Swine vs. Human)

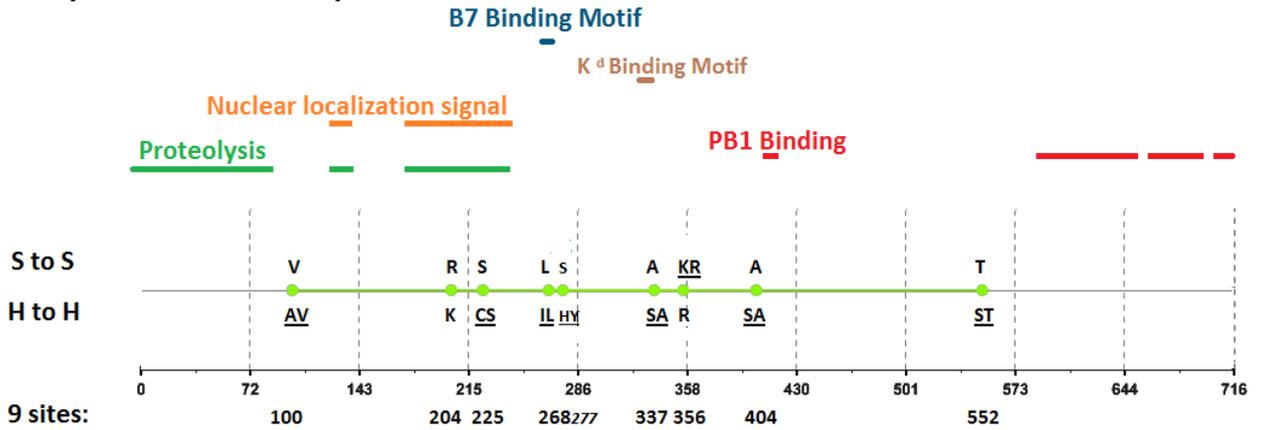


圖 4 11 PA Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [28，32-36]

## NP (Swine vs. Human)

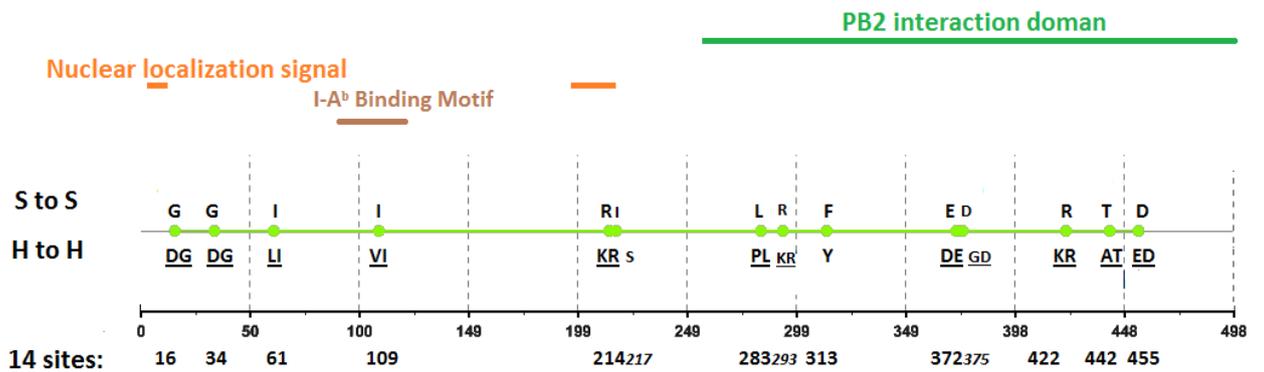


圖 4 12 NP Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [21，37-38]

### M1 (Swine vs. Human)

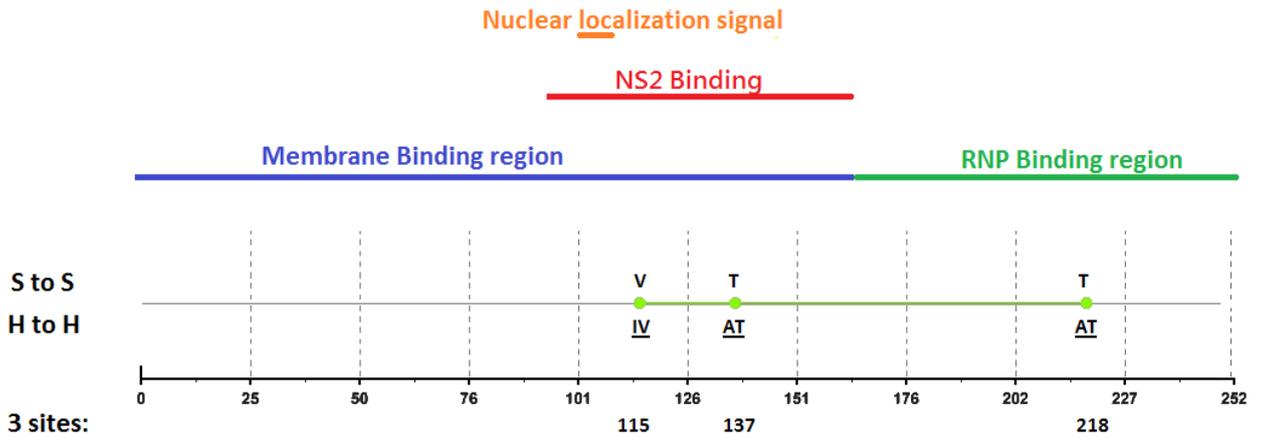


圖 4 13 M1 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [15-16，39-40]

### M2 (Swine vs. Human)

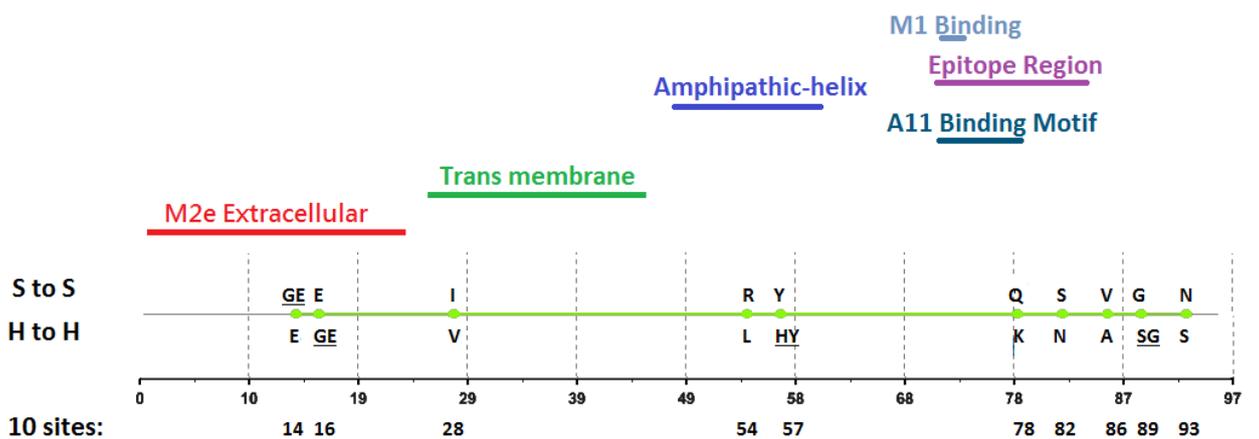


圖 4 14 M2 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [17-20，32，41]

### NS1 (Swine vs. Human)

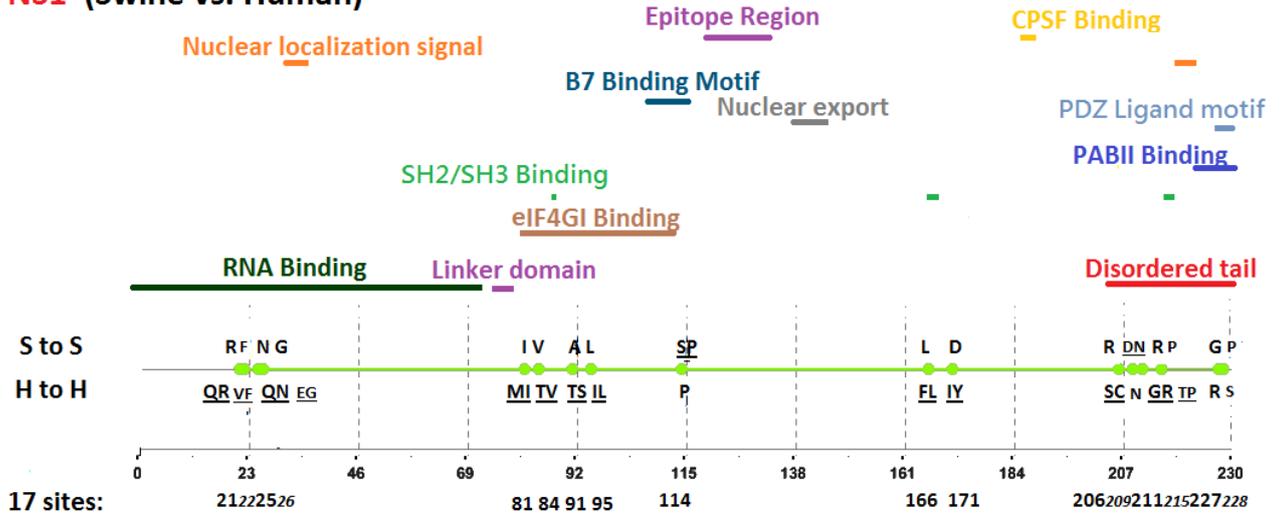


圖 4 15 NS1 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [32，42-54]

### NS2 (Swine vs. Human)

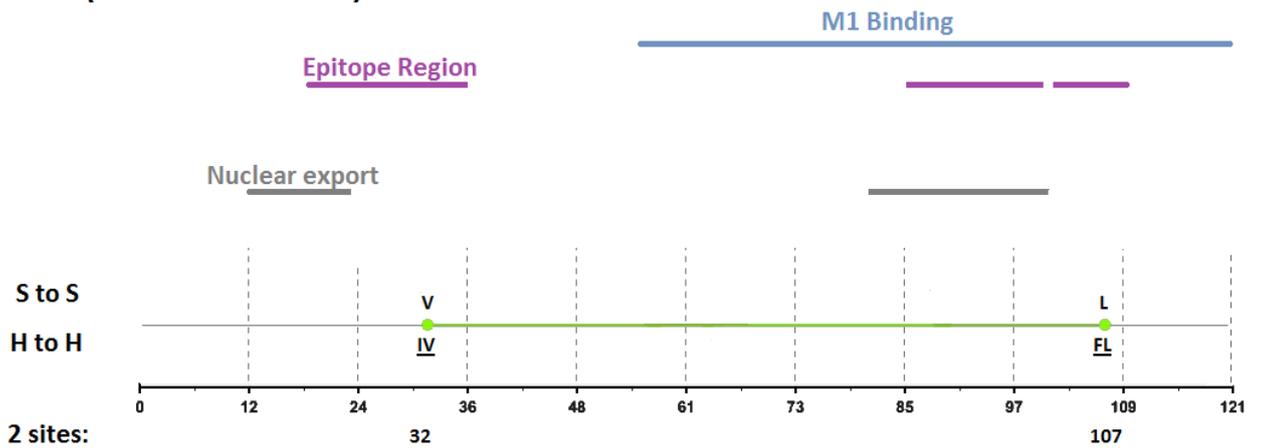


圖 4 16 NS2 Swine VS. Human 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [40，54-57]

表 4 12 Swine VS. Human 重要特徵位置，ARI 計算結果與 Guang-Wu Chen 之實驗結果相異表

Segment	新興的重要特徵位置
PB2	105, 292, 453, 567, 588, 674, 684, 702
PB1	327
PA	100, 204, 225, 277, 337, 356, 404
NP	16, 34, 61, 109, 214, 217, 283, 293, 313, 372, 375, 422, 442, 455
M1	115, 218
M2	14, 16, 28, 54, 78, 82, 89
NS1	21, 22, 25, 26, 81, 84, 91, 95, 114, 166, 171, 206, 209, 211, 215, 227, 228
NS2	32

表 4 13 Swine VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表

所使用的年代資料以 2009 年為分段點，分為兩個年代區間，1902 年~2009 年以及 2010 年~2013 年，所列出來的胺基酸，以比例高於 30% 為基準，若該位置占最高比例者亦低於 30%，則取比例最高者為該位置的代表。

表格中位置顏色分別代表的意義：

黑色(Validity)，從重要特徵位置演變成一個非重要特徵位置。

紅色(Validity)，從非重要特徵位置演變成重要特徵位置。

藍色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，其胺基酸存在著變化者。

綠色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，且胺基酸十分穩定沒有發生變化者。

Swine VS. Human 重要特徵位置暨胺基酸變化表格，所使用的年代資料以 2009 年為分段點，分為兩個年代區間，1902 年~2009 年以及 2010 年~2013 年

Segment	Position	Swine amino acid transition	Human amino acid transition
PB2	44	A=A	SA→A
	64	M=M	TM→M
	105	T=T	VT→T
	271	TA→A	A=A
	567	D=D	ND→D
	588	A→T	IT→T
	613	V=V	TV→V
	649	IV→V	V=V
	674	A=A	TA→A

	702	$K=K$	$RK \rightarrow K$
	54	$K=K$	$KR \rightarrow R$
	184	$T \rightarrow TA$	$TA \rightarrow A$
	315	$M=M$	$MI \rightarrow I$
	560	$V \rightarrow LV$	$V=V$
	292	$I=I$	$TV \rightarrow V$
	453	$P \rightarrow PS$	$HS \rightarrow S$
	559	$T \rightarrow SI$	$IT \rightarrow I$
	684	$A \rightarrow AS$	$S=S$
PB1	336	$VI \rightarrow I$	$I=I$
	12	$V=V$	$V \rightarrow I$
	113	$VI \rightarrow I$	$V=V$
	175	$D=D$	$DN \rightarrow N$
	216	$S \rightarrow SG$	$GS \rightarrow G$
	298	$L=L$	$LI \rightarrow I$
	364	$L=L$	$LI \rightarrow I$
	386	$R=R$	$KR \rightarrow K$
	433	$K \rightarrow RK$	$K=K$
	435	$T=T$	$T \rightarrow IT$
	517	$IV=IV$	$IV \rightarrow V$
	587	$A=A$	$A \rightarrow V$
	618	$E \rightarrow ED$	$ED \rightarrow D$
	642	$NS \rightarrow SN$	$N=N$
	728	$I=I$	$IV \rightarrow V$
PA	28	$P \rightarrow PS$	$LP \rightarrow P$
	100	$V=V$	$AV \rightarrow V$
	208	$KT \rightarrow T$	$T=T$
	225	$S=S$	$CS \rightarrow S$
	268	$L=L$	$IL \rightarrow L$
	337	$A=A$	$SA \rightarrow A$
	404	$A=A$	$SA \rightarrow A$
	552	$T=T$	$ST \rightarrow T$
	254	$N \rightarrow SN$	$N=N$
	323	$VI \rightarrow IV$	$V=V$
	204	$R \rightarrow RK$	$K=K$

	277	$S \rightarrow SH$	$YH \rightarrow H$
	356	$KR = KR$	$R = R$
NP	16	$G = G$	$DG \rightarrow G$
	34	$G = G$	$DG \rightarrow G$
	61	$I = I$	$LI \rightarrow I$
	109	$I = I$	$VI \rightarrow I$
	214	$R = R$	$KR \rightarrow R$
	217	$I \rightarrow VI$	$S \rightarrow V$
	283	$L = L$	$PL \rightarrow L$
	293	$R = R$	$KR \rightarrow R$
	353	$VI \rightarrow I$	$S \rightarrow I$
	372	$E = E$	$DE \rightarrow E$
	375	$D = D$	$GD \rightarrow D$
	422	$R = R$	$KR \rightarrow R$
	442	$T = T$	$AT \rightarrow T$
	455	$D = D$	$ED \rightarrow D$
	53	$E = E$	$E \rightarrow DE$
	313	$F \rightarrow FV$	$Y \rightarrow V$
M1	115	$V = V$	$IV \rightarrow V$
	137	$T = T$	$AT \rightarrow T$
	218	$T = T$	$AT \rightarrow T$
M2	14	$GE \rightarrow EG$	$E = E$
	16	$E = E$	$GE \rightarrow EG$
	28	$I \rightarrow ID$	$V \rightarrow IV$
	54	$R = R$	$L \rightarrow RL$
	57	$Y = Y$	$H \rightarrow YH$
	78	$Q = Q$	$K \rightarrow QK$
	82	$S = S$	$N \rightarrow SN$
	86	$V = V$	$A \rightarrow VA$
	89	$G = G$	$SG \rightarrow GS$
	93	$N = N$	$S \rightarrow NS$
NS1	21	$R = R$	$QR \rightarrow R$
	22	$F = F$	$VF \rightarrow F$

	25	$N=N$	$Q \rightarrow N$
	26	$G=G$	$EG \rightarrow G$
	81	$I=I$	$MI \rightarrow I$
	84	$V=V$	$TV \rightarrow V$
	91	$AT \rightarrow AS$	$T \rightarrow S$
	95	$L=L$	$IL \rightarrow L$
	114	$SP \rightarrow P$	$P=P$
	166	$L=L$	$FL \rightarrow L$
	171	$D \rightarrow NY$	$I \rightarrow Y$
	206	$R \rightarrow RC$	$S \rightarrow C$
	211	$R=R$	$GR \rightarrow R$
	215	$P=P$	$TP \rightarrow P$
	227	$G=G$	$R=R$
	228	$P=P$	$S=S$
	209	$DN=DN$	$N=N$
NS2	32	$VI \rightarrow V$	$IV \rightarrow V$
	107	$L=L$	$FL \rightarrow L$

### 4.1.3 1902 年以來至 2013 年二月底 A 型流感病毒蛋白質 Avian, Swine 物

#### 種間 Top-20 重要特徵位置:

在此節中，儘管對於 Avian vs. Swine 此兩個物種間沒有相關的學者提出對應的重要特徵位置，但由於重要特徵位置本就是用來區分物種的一個特性，因此我們對於 Avian vs. Swine 也是一樣使用之前使用過的計算方法進行重要特徵位置的計算，我們同時使用 MI，ARI 兩種方式計算 1902 年以來至 2013 年二月底，Human 與 Swine 之間的重要特徵位置。

三種計算方式取重要特徵位置的方式如同 4.1.1 節所提到的方法一樣。在 Avian 以及 Swine 的關係中，Entropy 會少考慮到單一物種由多個 Amino acid 代表的情形，ARI 以及 MI 的重要特徵位置比較詳列於附錄三，藉由附錄三的相關實驗而言 MI 比起 ARI 一樣較會出現上述提過的兩種情形:1.不正常重要特徵位置較多，以及 2.重要特徵位置代表的 Amino acid 相同此種不正常的重要特徵位置被排名到較前面的名次，再次舉例來說，表 4-14 中 MI 的第一名就已經出現兩個物種所代表的 Amino Acid 相同的情形，相較起來 ARI 到第 3 名才出現這種情形。若是想要不正常重要特徵位置比較少的情況，ARI 有 3 個 Segment(PB2, NP, NS2)不正常重要特徵位置皆少於 MI，其餘 4 個 Segment(PB1, PA, M1, M2)也與 MI 持平，僅有 NS1 是 ARI 數量比 MI 數量多的情形，若是以機率來說使用 ARI 得到不比 MI 差的結果之機率為 7/8 也就是 87.5%，比起 MI 的 5/8 也就是 62.5%要來得優勢許多，在這個部份對於 MI 是相較於 ARI 弱勢的地方，而另一部份想要不正常重要特徵位置位於比較後段排名的情形，ARI 優於 MI 的 Segment(PA, NP, NS2)有 3 個，平手的 segment(PB2, PB1, M1, M2)有 4 個，ARI 輸給 MI 的 Segment 只有 NS1 而已，換算成機率的話，ARI 比 MI 好或至少平手的機率為 7/8 也就是 87.5%而 MI 只有 5/8 也就是 62.5%，藉由上述比較我們可以再次的印證此三種方式當中，ARI 是一個比較沒有弱勢地方的方法。

因此對於 Avian 與 Swine 的重要特徵位置認定一樣採用與上一節相同的做法，即採用 ARI 這種方法所計算出來的 Top-20 作為我們的參考重要特徵位置，並且依序認定重要特徵位置直到出現第一個重要特徵位置代表之 Amino acid 相同此種不合理情形為止。對於 1902 年至 2013 年 Avian 與 Swine 八個 Segment 的重要特徵位置我們將結果詳列於表 4-15。而重要特徵位置的分布圖分別列於圖 4-17 至圖 4-24 當中，相關文獻可參照表 4-4。

在計算我們藉由 ARI 所得到的重要特徵位置數量之後個別的 Segment 重要特徵位置數量列於表 4-16 總共的數量為 51 個，我們可以發現整體的重要特徵位置比起前兩節來的更少，我們認為這與 Avian 與 Swine 會彼此成為流感的中介宿主此種現象有著相關的可能性，由於在物種間傳播後往往會有 Amino acid 變成一致的情形，因此此兩個物種的重要特徵位置數量會比較少的原因，我們認為與此兩物種之間的傳播性有著一定的關聯性。

表 4 14 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PA 之數值以及代表胺基酸表

紅色的位置表示是不正常之重要特徵位置， MI 位置 400 可以發現物種代表 Amino acid 相同的情形皆比 ARI 還早出現在前面的排名。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
409	0.38	S (84%)	N (71%)	400	0.37	PS (41% 32%)	P (46%)
382	0.32	E (90%)	DE (62% 31%)	409	0.32	S (84%)	N (71%)
407	0.18	I (93%)	IV (49% 44%)	382	0.29	E (90%)	DE (62% 31%)
362	0.17	K (96%)	KR (53% 41%)	256	0.28	R (90%)	R (44%)
388	0.17	S (67%)	G (62%)	362	0.24	K (96%)	KR (53% 41%)
256	0.16	R (90%)	R (44%)	208	0.21	T (87%)	TK (49% 37%)
208	0.14	T (87%)	TK (49% 37%)	407	0.21	I (93%)	IV (49% 44%)
356	0.12	K (95%)	KR (59% 35%)	356	0.18	K (95%)	KR (59% 35%)
391	0.11	KR (57% 39%)	K (87%)	263	0.17	T (94%)	T (60%)
400	0.09	PS (41% 32%)	P (46%)	388	0.17	S (67%)	G (62%)
263	0.08	T (94%)	T (60%)	272	0.17	D (70%)	D (69%)
277	0.08	S (92%)	S (58%)	321	0.17	N (88%)	N (56%)
254	0.07	N (88%)	N (62%)	391	0.16	KR (57% 39%)	K (87%)
549	0.07	L (93%)	L (61%)	348	0.16	I (75%)	I (75%)
321	0.06	N (88%)	N (56%)	549	0.16	L (93%)	L (61%)
262	0.06	K (89%)	KR (63% 30%)	277	0.16	S (92%)	S (58%)
85	0.06	T (87%)	T (59%)	254	0.15	N (88%)	N (62%)
55	0.05	D (89%)	D (68%)	85	0.15	T (87%)	T (59%)
184	0.05	S (87%)	S (64%)	184	0.13	S (87%)	S (64%)
553	0.05	A (92%)	A (68%)	712	0.12	T (88%)	T (65%)

表 4 15 1902 年至 2013 年 Avian vs. Swine 各 Segment 之重要特徵一覽表

所代表的 Amino acid 只列出超過 30% 的部分， 且由左至右表示大小順序， 如 SA 表示 S， A 皆超過 30% 且 S>A 所占有比例。若 Amino acid 最高者 不到 30%， 則取最高者為所代表之 Amino acid。

1902 年~2013 年 Avian vs. Swine 重要特徵位置一覽表			
Segment	Position	Avian amino acid	Swine amino acid
PB2	271	T (85%)	AT (47% 40%)
PB1	621	Q (82%)	R (67%)

	581	E (86%)	DE (61% 30%)
	584	R (84%)	Q (44%)
	361	S (91%)	RS (42% 30%)
	339	I (94%)	MI (42% 37%)
	336	V (93%)	IV (47% 46%)
	430	R (80%)	K (51%)
PA	409	S (84%)	N (71%)
	382	E (90%)	DE (62% 31%)
NP	351	R (84%)	K (87%)
	33	V (94%)	IV (62% 32%)
	305	R (93%)	KR (61% 35%)
	357	Q (88%)	KQ (61% 33%)
	189	M (94%)	IM (51% 35%)
	289	Y (94%)	HY (55% 40%)
	21	N (94%)	DN (54% 40%)
	100	R (94%)	VR (40% 32%)
	425	I (89%)	VI (55% 41%)
	119	I (94%)	VI (52% 42%)
	136	L (81%)	IL (56% 32%)
	377	S (83%)	N (44%)
	400	R (89%)	KR (55% 42%)
	456	V (87%)	LV (54% 39%)
	190	V (93%)	AV (50% 41%)
	350	T (80%)	KT (56% 38%)
	433	T (83%)	NT (53% 38%)
	452	R (77%)	KR (63% 32%)
	430	T (84%)	ST (47% 39%)
	371	M (81%)	VM (53% 41%)
M1	無	X	X
M2	無	X	X
NS1	26	E (71%)	G (87%)
	189	D (98%)	G (66%)

	25	Q (73%)	N (61%)
	125	D (95%)	E (67%)
	227	E (73%)	G (24%)
	217	K (94%)	EK (62% 35%)
	91	T (94%)	AT (55% 35%)
	228	S (73%)	P (22%)
	178	I (99%)	VI (57% 43%)
	74	D (97%)	SD (43% 34%)
	67	R (70%)	W (63%)
	86	A (89%)	TA (56% 33%)
	76	A (70%)	TA (62% 31%)
	59	R (60%)	L (62%)
NS2	70	S (86%)	G (91%)
	32	I (99%)	VI (64% 34%)
	57	S (93%)	YS (63% 30%)
	34	Q (97%)	RQ (53% 44%)
	63	G (70%)	EG (62% 36%)
	89	I (61%)	A (32%)
	40	LI (65% 33%)	IL (60% 34%)

表 4 16 1902~2013 Avian vs. Swine 各個 Segment 的重要特徵位置數量表

Num. of Signature 表示重要特徵位置的數量。

Segment	PB2	PB1	PA	NP	M1	M2	NS1	NS2	Total
Num. of Signature	1	7	2	20	0	0	14	7	51

## PB2 (Avian vs. Swine)

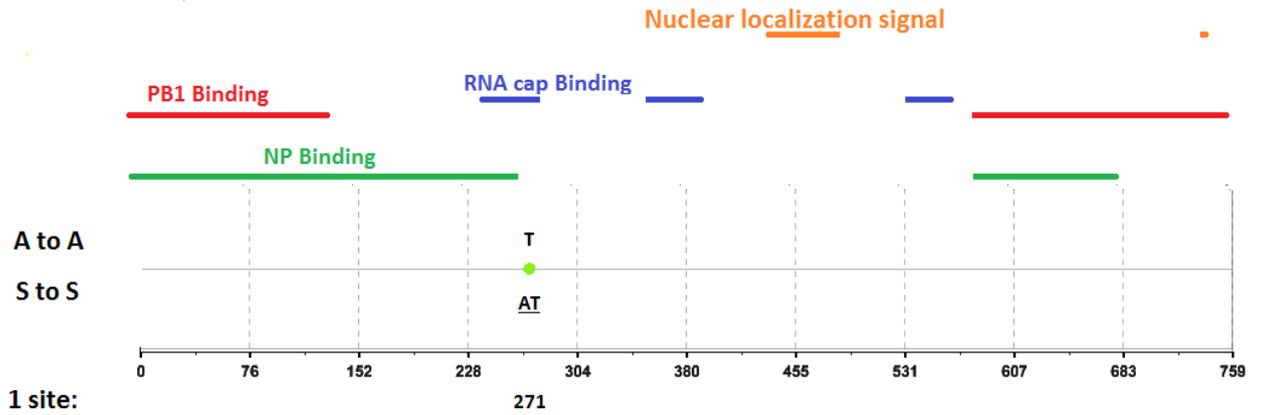


圖 4 17 PB2 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [23-26]

## PB1 (Avian vs. Swine)

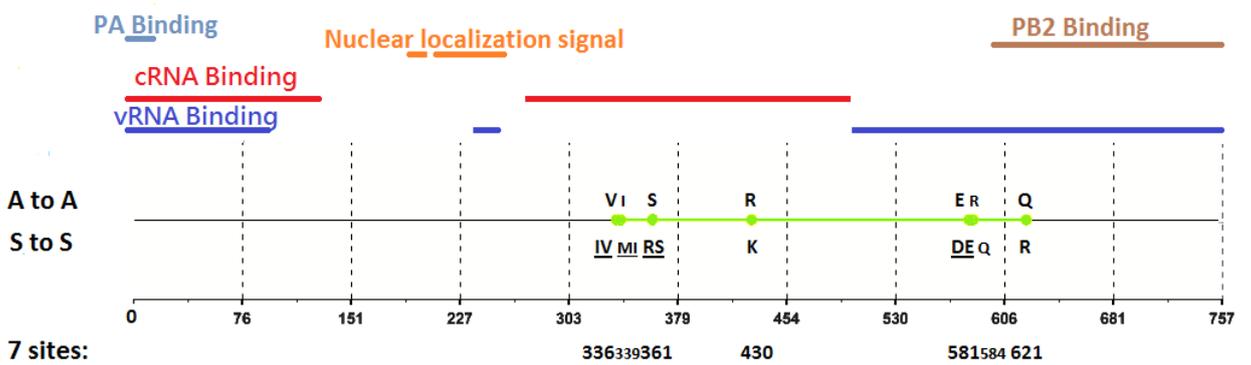


圖 4 18 PB1 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [28-31]

## PA (Avian vs. Swine)

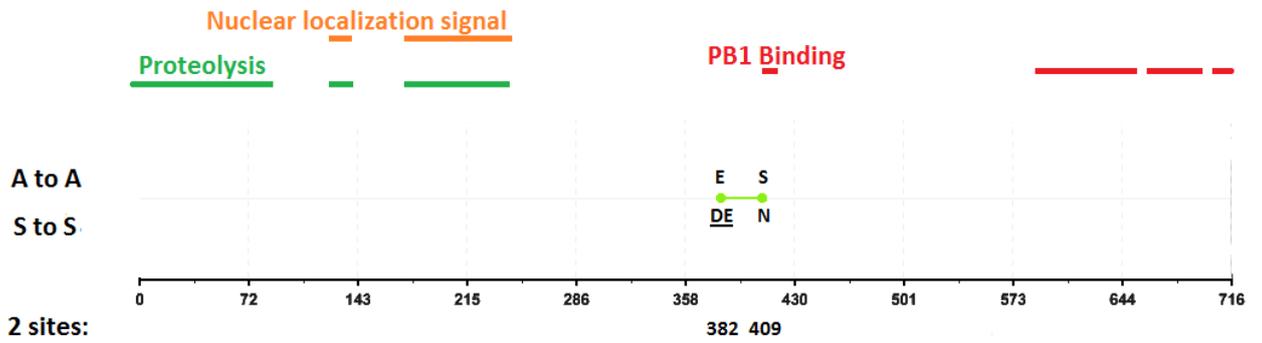


圖 4 19 PA Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [28, 34-36]

## NP (Avian vs. Swine)

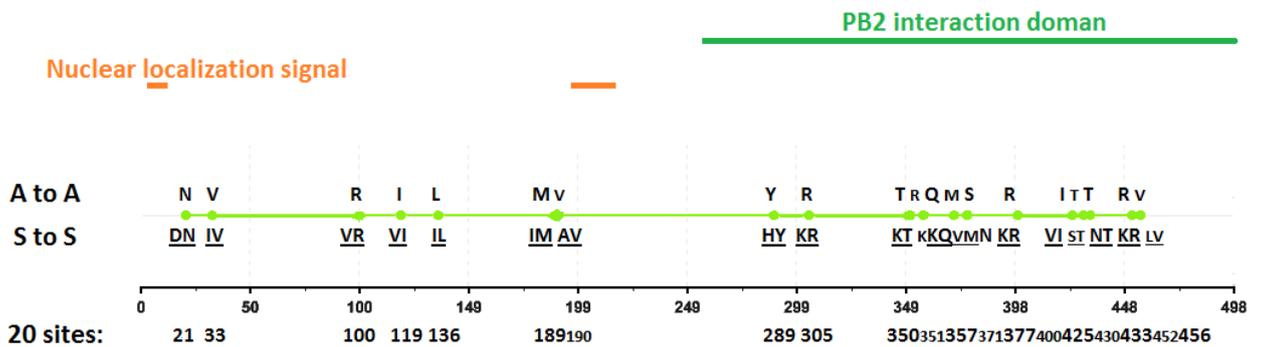


圖 4 20 NP Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [37-38]

### M1 (Avian vs. Swine)

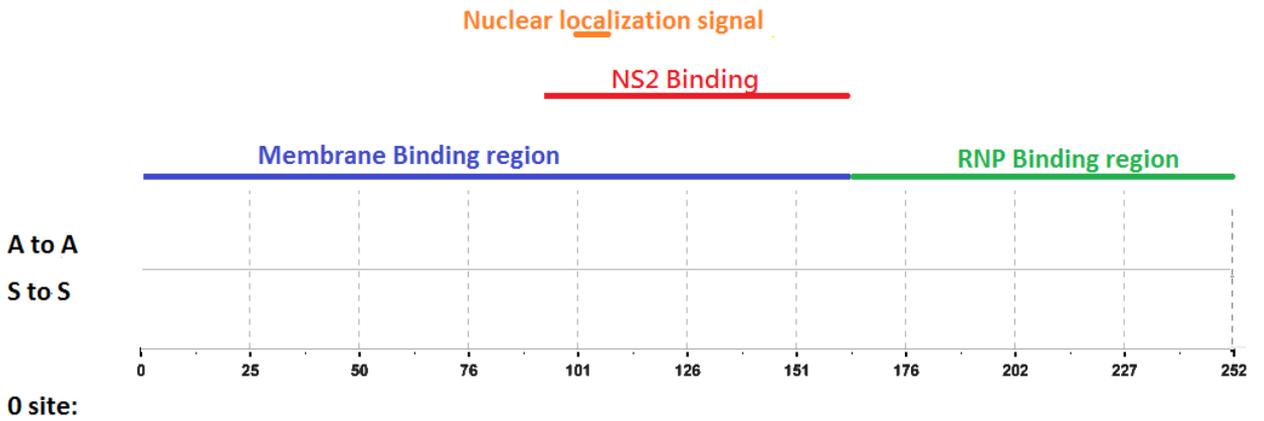


圖 4 21 M1 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [15-16，39-40]

### M2 (Avian vs. Swine)

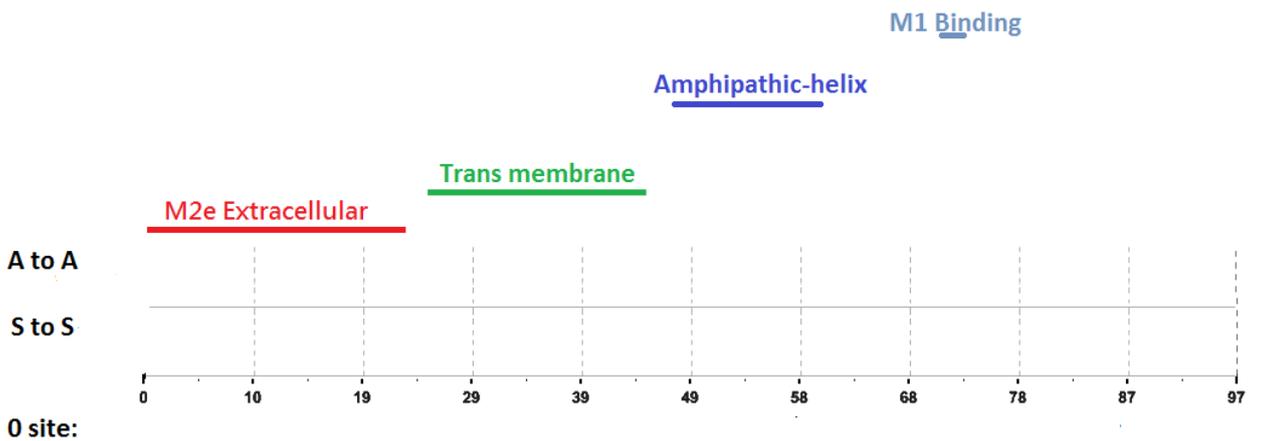


圖 4 22 M2 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [17-20]

## NS1 (Avian vs. Swine)

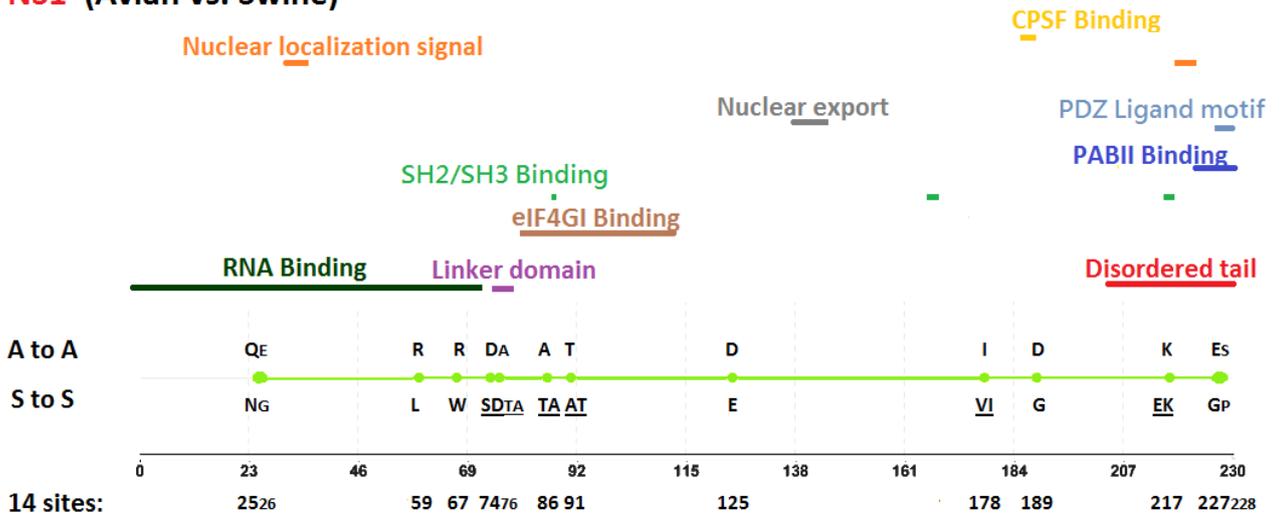


圖 4 23 NS1 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [42-53]

## NS2 (Avian vs. Swine)

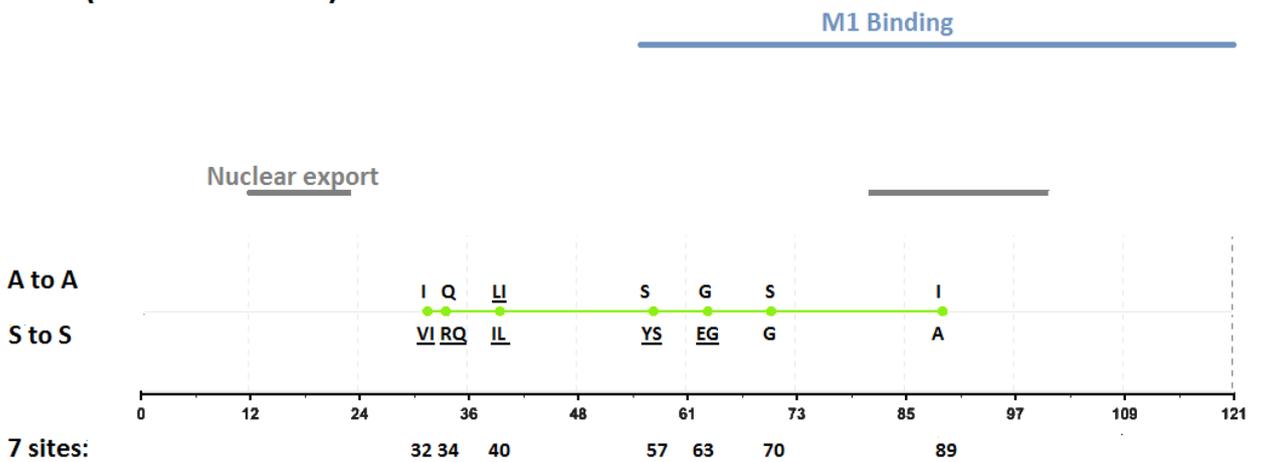


圖 4 24 NS2 Avian VS. Swine 重要特徵位置分布圖

相關的功能區段，結構區段，或是 epitope 畫於圖上顏色區段 [40, 56-57]

## 4.2 劃分年代實驗結果

### 4.2.1 根據流感大爆發年代區分六個年代區間， Avian， Human A 型流

#### 感病毒蛋白質 Top-20 物種間重要特徵位置:

在上一節中後半部關於年代變化的實驗我們發現當時間段不同的時候重要特徵位置也會隨之改變，因此在此節中，我們想要觀察的重點則是放在當年代段不同，特別是大爆發的年代前後，物種之間的重要特徵位置是否也會有相對應的改變，我們如同先前所使用的三種方法，同時使用 Entropy， MI， ARI 三種方式計算 1902 年~1918 年、1919 年~1957 年、1958 年~1968 年、1969 年~1977 年、1978 年~2009 年、2010 年~2013 年六個年代區間的重要特徵位置。

如同之前判斷重要特徵位置的方式，Entropy 所用來判斷該胺基酸位置是否是重要特徵的方式為，依照所要計算的各物種 Entropy 值相加，由小到大依序檢查各物種其位置所代表的胺基酸是否不同，取不同者直至取到前 20 名為止，或是直至沒有不同代表位置為止。而 MI 以及 ARI 則是根據其方式所計算出來的 MI 數值以及 ARI 數值由大到小排列，依序取數值大小為前 20 名者作為我們的重要特徵參考值。再將此 20 名重要特徵參考位置，由排名高者採取至第一個不正常重要特徵位置出現為止，當作我們的重要特徵位置。

Entropy 關於對於單一物種同時有多種代表胺基酸的情況下弱勢的情形，在畫分年代區間的狀況下依然存在，毫無關連以及影響，因此 Entropy 在這部分比起 MI 以及 ARI 也依然處於弱勢的方法。

而 MI 以及 ARI 的差異性在劃分年代區間分析上就整體而言一樣並不太大，我們針對兩種方式所計算出來的重要特徵排名使用 Spearman Rank Correlation 計算兩種方式的差異性，結果 Spearman Rank Correlation 的數值在八個 Segment 也是大部分都座落在 0.8~0.9 左右，但先前提到，當我們加入各個物種重要特徵位置代表的 Amino Acid 來分析時，MI 比起 ARI 一樣會有比較高的機率出現以下兩種情形:

1. 重要特徵位置各物種所代表位置 Amino acid 相同位置數量較多，在觀察 8 個 Segment，個別的六個年代區間之後我們發現，總數 48 組(8 個 Segment 乘 6 個年代區間)中，MI 比 ARI 的不正常特徵位置還多的情形總共有 7 組，而 ARI 比 MI 還有更多不正常重要特徵位置的情形則只有 2 組，兩者打成平手的情形為 39 組。
2. 重要特徵位置代表的 Amino acid 相同，且此種不正常的重要特徵位置被排名到較前面的名次之情形，為數 40 組當中，MI 比 ARI 不正常重要特徵位置位於較前面名次的情形總共有 6 組，相反地，ARI 比起 MI 不正常重要特徵位置被排名到較前面的名次之情形則有 5 組，雙方平分秋色之組別則是有 37 組，雖然在畫分年代區間之後這種現象比起未畫分年代區間前來的不再如此明顯，但是在兩者比較的結果上來看，ARI 在這個角

度的表現上還是略為領先。

根據以上兩點我們可以歸納出，整體而言，MI 以及 ARI 的差異性不算太多，在機率的比較上，若是我們想要得到比較少的不正常重要特徵位置，我們可以發現 ARI 有 46/48 也就是 96%的機率會比 MI 表現的好或至少有一致的水準，比起 MI 計算出來的 41/48 亦即 85%來得高；而若是當我們取較少名次觀察時，MI 就會比較容易出現分別物種所代表的 Amino acid 相同的不合理情形，若是我們想要得到不正常現象較不會排名在前面的結果，使用 ARI 在這個部份是 43/48 也就是 90%相對於 MI 的 42/48 也就是 88% 來得優勢，所以無論是想要得到較少不正常重要特徵位置抑或是想要得到不正常重要特徵位置排名較後面的情形，在加上年代區間分類資料進行實驗之後，MI 相較於 ARI 還是處於弱勢的一方，就此我們可以簡單的下個結論，在考慮這兩種角度的情況下，ARI 還是比起 MI 來的有優勢的一種方法。

所以在加上年代區間的考量之後，我們依然還是使用 ARI 作為我們衡量重要特徵位置的計算方法，而在套用 ARI 此計算方法作為我們的依據方法後，各個 segment 與六個年代區間計算出來的重要特徵位置數量列於表 4-17，其中我們可以發現，大部分的 Segment 的數量變動程度都不算特別劇烈，平均數量變動的標準差都位於 2 至 4 之間，因此我們在這裡取兩個最極端的 Segment 來討論，重要特徵數量變動差別最大的 NS1，實際重要特徵位置如表 4-18，以及數量變動差別最小的 M1，實際重要特徵位置如表 4-19。

以 NS1 來說，藉由表 4-18 所列的情形，以及圖 4-25 的輔助我們可以了解到 NS1 各個曾是或正是重要特徵位置在時間上的 ARI 走勢，也可以藉由各種走勢了解到各個位置的 ARI 變化情形，我們看到表 4-17 上所顯示的，在 1969~1977 年之後的年代區間，NS1 的重要特徵數量較 1969 年之前的時期較多，此外，觀察 ARI 之變化圖表，我們發現位置 23, 56, 98, 112, 119，其在 1969~1977 年間之 ARI 值都是處於高點，而對於 1968 流感爆發的相關研究[58]也有提到相關的位置像是位置 V23A，位置 V226I 在進行病毒模擬演化實驗中，胺基酸變化是與我們的實驗結果一致的，其所描述的多個位置的胺基酸轉變對於我們實驗當中 NS1 重要特徵位置數量大幅增加呈現著相同的結果，此外該篇文獻還提到其的實驗結果表明了 NS1 在自適應進化上是一種多功能的致病因子，在對回到我們的實驗結果發現，自 1968 年以後的 NS1 重要特徵位置一直維持著高數量的情形，因此我們認為自 1968 年之後的高自適應進化能力應當一直維持著直至今日。

而該篇文獻也提到 NS1 對於病毒毒力的感染性以及宿主範圍的變更性屬於極為重要的腳色，這連結到各物種胺基酸的變化程度，因為胺基酸的組成對於宿主的物種是有著相對應的關係，而我們藉由各個重要特徵位置實際的演變情形表 4-20 為基礎以計算胺基酸變化程度所得到的表 4-21 其結果也與此結論不謀而合 NS1 在胺基酸變化比例上是處於最高的層級。這也再次了驗證我們的實驗結果是與實際的病毒演化實驗有著相似的結論。

至於 M1 的部分，藉由表 4-19 的數據以及圖 4-26 的輔助，我們可以藉由 ARI 的走勢變換進而了解到儘管在數量上 M1 的變動是最小的，但實際上重要特徵位置還是進行了許多的變更，而在進一步計算各個 Segment 的胺基酸變動頻率時，M1 的胺基酸變動頻

率也是名列前茅，對應到 PB2，PB1，PA，NP 此四個 Segment 的時候，M1 的變動頻率相對來講是比較高的。這個情形我們認為是與 A 型流感的結構有關，像是 PB2，PB1，PA，NP 此四個 Segment 都是處於 RNP 結構當中，而在[59]當中也有特別提到，PB2，PA，NP 若是要產生變異的情形此三個 Segment 會一起發生改變，我們也知道在自然界當中，要發生變異的情形本來就比較低落，要三個 Segment 一起產生變異自然發生變化的比例也就來得更低了，在該文獻有提到像是在 1957 年以及 1968 年的 Pandemic 中，這三個 Segment 幾近沒有發生變異，這與我們的實驗結果是呈現一致的結果，我們可以看到表 4-17 橫跨 1957 與 1968 的三個年代區間中，PB2，PA，NP 三個 Segment 的重要特徵位置數量皆是一模一樣，沒有變動，這與該實際的病毒演化實驗結論得到一致的結果。

而 M1 是連結 RNP 與病毒包膜蛋白的結構[15，16]，比起上述的 Segment，M1 就沒有相關的 Segment 會一同與其發生連帶變異關係，因此其產生變異的可能性也就比起上述四個 Segment 來得高上一些，又 NS1 是 A 型流感當中一個非結構性蛋白[42]，所以其低結構性的特性導致其發生變異的可能性也是屬於高的一群。這種結構上的緊密程度推移比較，與我們實驗結果的變異比例表也是呈現相同的結果，NS1，NS2，M1，M2 較高，而 RNP 結構相關的四個 Segment 較低。

這在結構上與表 4-21 胺基酸變化程度上的互相對應，讓我們再次確信藉由重要特徵位置的胺基酸變化計算可以得到與結構上印證的結果，因此我們對於重要特徵位置的變換感到興趣，所以我們將上述兩種情形定義為下面兩種現象來討論：

一、在六個年代區間下無法一直為重要特徵位置(Validity):在六個年代區間下無法一直為重要特徵位置此前提下，我們根據最後一個年代區間(2010 年~2013 年)是否為重要特徵位置再細分為兩種類型討論，其一是一個位置在先前年代區間原先是一個重要特徵位置，但是隨著時間的演變，在最後一個年代區間段不再是一個重要特徵位置之情形；其二為在先前的任意年代區間段不是一個重要特徵位置，但在最後一個年代區間段成為一個重要特徵位置。

二、在六個年代區間下一直為重要特徵位置:我們針對在六個年代區間下一直為重要特徵位置的前提下，以該位置的胺基酸是否再分類為胺基酸一直十分穩定者，以及胺基酸實際發生變動者(Identity)。

以六個年代區間下無法一直維持重要特徵位置的情形，舉例來說，圖 4-27，4-28 中 PB2 的位置 590，591 為「在先前的任意年代區間不為重要特徵位置，而在最近的一個年代區間為重要特徵位置」此種情形的例子，這種情形並不是沒來由地就會發生的[22]，文獻當中資料顯示，590，591 在 2009 年之前 Human 的胺基酸為 GQ，而在 2009 年之後演變為 SR，627 Human 的胺基酸從 K 演變為 E 這與我們切割年代之後的實驗結果是一致的。位置 590，591 之所以會有著此種情形的演變，是為了補足位置 627 的變化(從重要特徵位置演變為非重要特徵位置)，由於 627 原先是扮演著影響聚合酶活性的重要角色，而 2009 年 Pandemic 的演變，使得 Human 的胺基酸從原本的 Human-like K 演變成 Avian-like E，而 Avian-like E 在人類細胞中會降低活性，而演化為了彌平這種活性降低的現象，使得 590，591 從原先的 GQ 演變為 SR 以提高聚合酶的活性，文獻中也提到，在進行建模的時候，591 與 627 是呈現並列的關係，也因此這兩個位置會有互動的高可能

性，在文獻的活性測試中也再再的提到儘管 2009 年之後 627 的演變會造成活性降低的結果，但是實際上感染與傳播的進行還是十分的有效率的，其原因就是 590，591 的演變，克服了 627 的活性限制，這也使得位置 590 以及位置 591 在 2009 年之後的重要性隨之浮現，這對應到我們的實驗結果，符合 **Validity** 情形的位置，重要性當然也就存在了。

另外，圖 4-29 中 PB2 的位置 627 就是我們認定「原先為重要特徵位置但在最近的一個年代區間已不再是重要特徵位置」的一個例子，如上所述，位置 627 在[22]當中與我們的演變趨勢是一致的，而其與 590，591 此類新興重要特徵位置有互動關係的可能性，使得其儘管已經不再是重要特徵位置，但還是在聚合酶活性的相關研究佔據著舉足輕重的角色。這種 590，591，627 的互動關係，對應到我們實驗結果正好是分屬 **Validity** 的兩個類型，也因此我們認為，符合此兩種類型的重要特徵位置，在處於同一個功能區間的情形下，是值得進行類似的聚合酶活性實驗的。

而另一部分，在六個年代區間下一直為重要特徵位置的情況下，我們也發現了有一些位置雖然一直為重要特徵位置，但是其物種代表的胺基酸實際上卻已經改朝換代，舉圖 4-30 的 PB2 位置 271 為例，儘管在六個年代區間下一直為重要特徵位置，但其 **Human** 的胺基酸代表從 T 演變為 A，而 **Avian** 恰恰相反從 A 演變為 T，這種實際上胺基酸有發生變化卻還能保持住重要特徵位置身分的情形其實算少見的，因此我們將之歸類出來，並且認定這些位置也是相當難能可貴的位置，以物以稀為貴的角度來看，這些本是重要特徵位置的重要性自然也就更加重要了，除了我們之外，也有相關的學者有提出與我們類似的論點[60]，其中提到對於這種 T271A 的轉變，實際在病毒演化實驗上，對於聚合酶活性是影響劇烈的，也因此位置 271 對於聚合酶活性是一個非常重要的角色。而且在哺乳類的宿主身上對於病毒成長位置 271 也扮演著主要的角色，這對應到我們實驗結果，也進一步的驗證 **Identity** 的重要性。

而最後一部分在六個年代區間下，一直保持著為重要特徵位置，且胺基酸的變動也幾乎微乎其微，十分穩定的情形，舉圖 4-31 為例 NP 的位置 33 就是屬於此種狀況，而符合這種情形的位置也是十分少有，而符合這種情形的位置其重要性自然是不言而喻了，除了其本身一直為重要特徵位置，這種位置代表胺基酸十分穩定的情況也對其重要性再再的提升，我們認為這種特定的氨基酸能夠對應特定物種的情況，能夠被用來調查潛在的 A 型流感病毒種間傳播，像是 NP-33 是一個有著特定胺基酸對應特定物種的位置，我們可以發現，在人類的部分胺基酸始終保持著 I，至於禽鳥類則為 V，藉由監控上述此種情形的位置可以能夠早一步確立所要研究的流感會是屬於哪一種物種起源，進而對預防以及控制流感之種間傳播做出貢獻。

從上述結果來看，我們藉由比較一些實際的演化實驗結果，得到與我們的實驗結果有一致的變化關係，因此我們可以藉此得知一些位置是與現有研究具有相同生物特性，以此為依據我們認為一些屬於相同分類，具備相似特徵但還沒進行相關演化實驗的位置也是值得研究的位置。

表 4 17 以大爆發年代區分六個年代區間下，Avian VS. Human 各個 Segment 的重要特徵位置數量表

Segment	1902~1918	1919~1957	1958~1968	1969~1977	1978~2009	2010~2013	平均	標準差
PB2	15	20	20	20	18	16	18.17	2.23
PB1	10	9	9	7	13	20	11.33	4.68
PA	17	20	20	20	15	15	17.83	2.48
NP	8	20	20	20	20	20	18.00	4.90
M1	4	6	4	5	5	6	5.00	0.89
M2	5	11	14	14	13	5	10.33	4.27
NS1	11	9	6	20	15	20	13.50	5.82
NS2	2	5	5	6	4	11	5.50	3.02

表 4 18 以大爆發年代區分六個年代區間下，NS1 分別於六個年代區間下，Avian 重要 VS. Human 特徵位置表

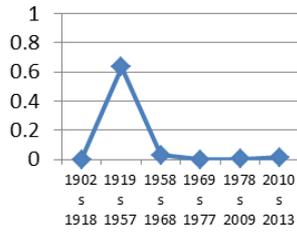
以大爆發年代區分六個年代區間下，NS1 Avian VS. Human 重要特徵位置一覽表

Year scope	Position	Avian amino acid	Human amino acid
1902~1918	27	M (100%)	L (100%)
	44	G (100%)	R (100%)
	70	E (100%)	K (100%)
	84	A (100%)	V (100%)
	129	T (100%)	I (100%)
	136	I (100%)	V (100%)
	178	I (100%)	V (100%)
	209	D (100%)	N (100%)
	210	R (100%)	G (100%)
	227	E (100%)	K (100%)
216	TP (66% 33%)	P (100%)	
1919~1957	70	E (100%)	K (82%)
	22	F (88%)	V (88%)
	114	S (88%)	P (82%)
	227	E (88%)	R (70%)
	3	S (82%)	P (85%)
	81	IT (67% 32%)	M (85%)

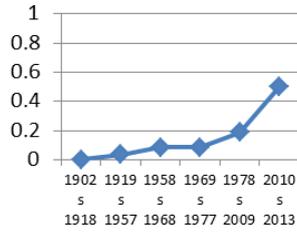
	215	P (85%)	T (76%)
	209	D (67%)	N (76%)
	224	R (88%)	G (47%)
1958~1968	215	P (100%)	T (90%)
	227	E (100%)	R (73%)
	229	E (100%)	K (73%)
	53	D (100%)	N (63%)
	81	I (100%)	M (63%)
	196	E (100%)	K (63%)
1969~1977	81	I (96%)	M (92%)
	119	M (98%)	I (92%)
	196	E (98%)	K (92%)
	215	P (92%)	T (92%)
	227	E (94%)	R (58%)
	229	E (94%)	K (58%)
	21	RL (66% 32%)	Q (96%)
	129	I (75%)	M (92%)
	98	MI (64% 32%)	L (92%)
	112	AT (64% 32%)	E (92%)
	60	AE (60% 30%)	V (96%)
	23	AS (64% 30%)	V (92%)
	171	DT (58% 33%)	I (92%)
	56	TV (60% 30%)	A (96%)
	22	FL (60% 33%)	V (87%)
	114	SG (60% 35%)	P (92%)
	84	VS (64% 30%)	TA (60% 32%)
	226	IV (55% 33%)	A (58%)
	53	D (87%)	N (74%)
	70	EK (55% 35%)	K (96%)
1978~2009	60	AE (53% 41%)	V (88%)
	114	G (66%)	P (91%)
	48	S (93%)	N (76%)
	125	D (94%)	E (70%)
	227	E (72%)	R (58%)

	81	I (93%)	MI (60% 32%)
	70	E (65%)	K (90%)
	171	D (62%)	IY (40% 30%)
	59	R (59%)	HL (40% 30%)
	209	DN (63% 31%)	N (73%)
	21	R (72%)	QR (59% 37%)
	215	P (76%)	TP (58% 36%)
	22	F (70%)	VF (57% 36%)
	112	AT (55% 42%)	E (40%)
	67	R (69%)	KW (40% 30%)
2010~2013	48	S (96%)	N (93%)
	125	D (94%)	E (90%)
	60	AE (57% 34%)	V (88%)
	114	S (69%)	P (86%)
	67	R (77%)	W (67%)
	18	V (77%)	I (87%)
	74	D (97%)	S (66%)
	59	R (68%)	L (67%)
	112	AT (59% 33%)	I (68%)
	189	D (93%)	G (67%)
	78	K (99%)	RK (63% 30%)
	70	E (74%)	K (84%)
	217	K (88%)	E (67%)
	171	D (64%)	Y (64%)
	26	E (79%)	G (68%)
	178	I (93%)	V (67%)
	119	M (93%)	L (66%)
	209	D (72%)	N (85%)
	197	T (68%)	N (89%)
	25	Q (79%)	N (66%)

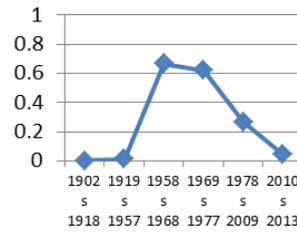
**site 3**



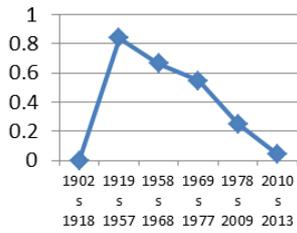
**site 18**



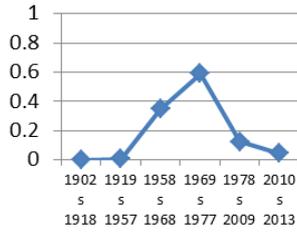
**site 21**



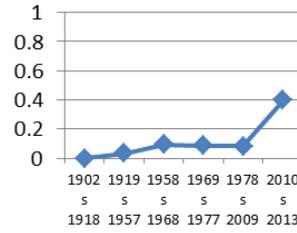
**site 22**



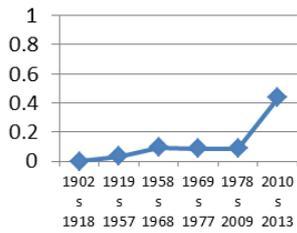
**site 23**



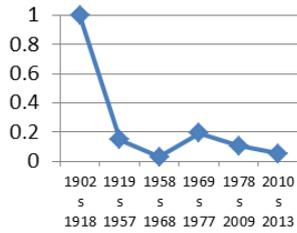
**site 25**



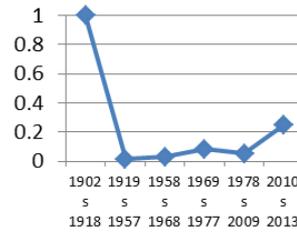
**site 26**



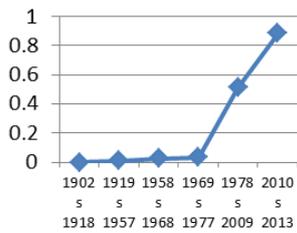
**site 27**



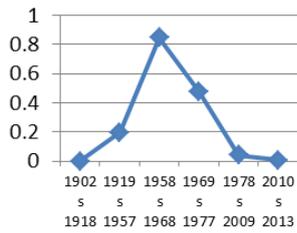
**site 44**



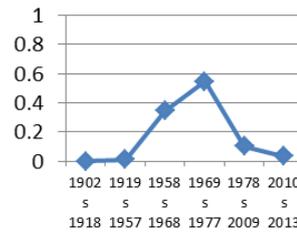
**site 48**



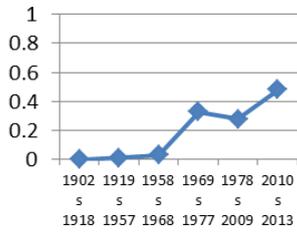
**site 53**



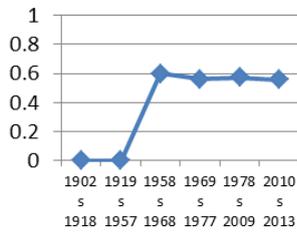
**site 56**



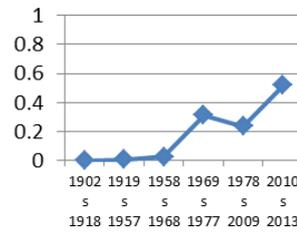
**site 59**



**site 60**



**site 67**



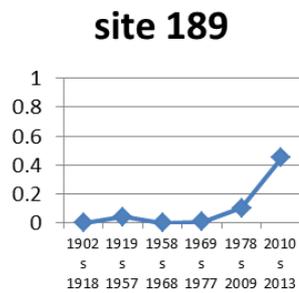
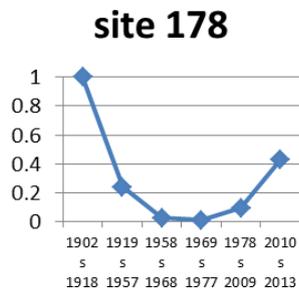
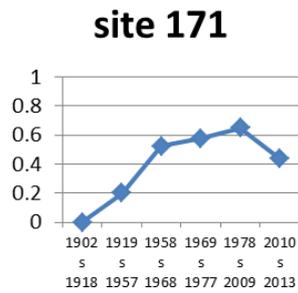
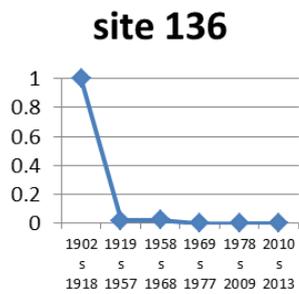
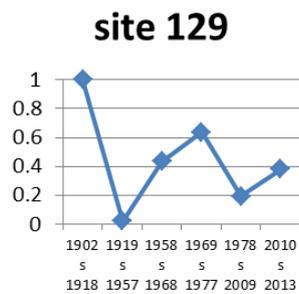
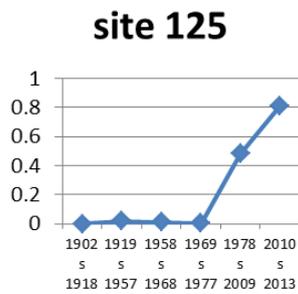
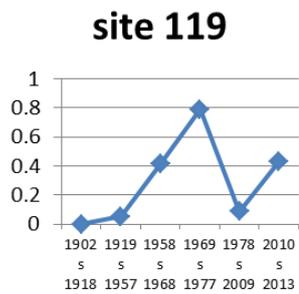
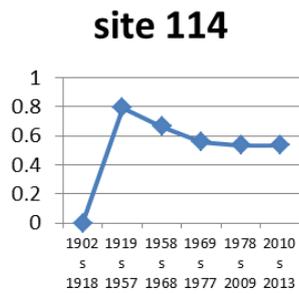
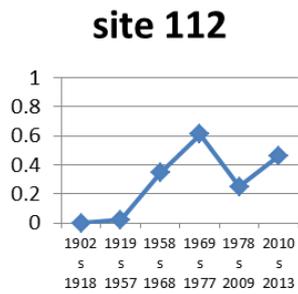
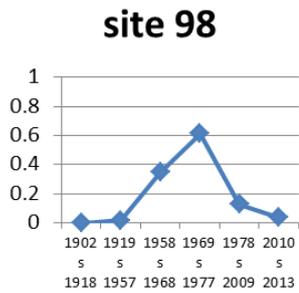
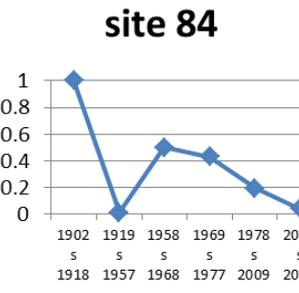
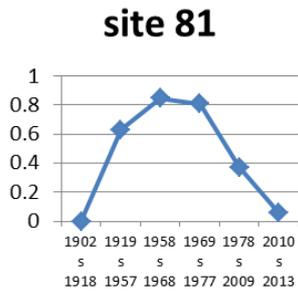
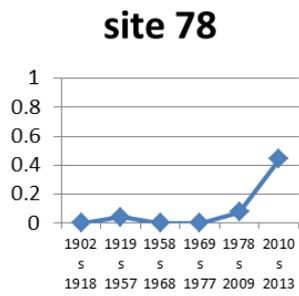
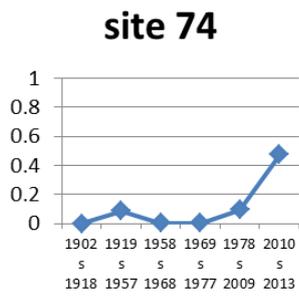
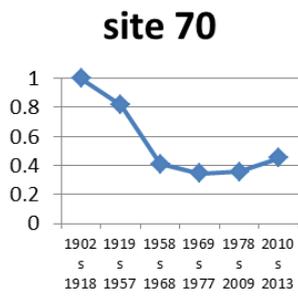




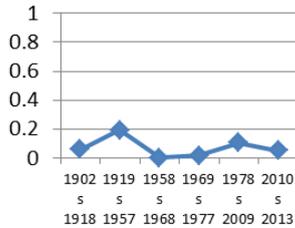
圖 4.25 以大爆發年代區分六個年代區間，NS1 重要特徵位置 ARI 數值位置變化圖  
其中縱軸為 ARI 值，橫軸為年代區間

表 4 19 以大爆發年代區分六個年代區間下，M1 分別於六個年代區間下，Avian 重要 VS. Human 特徵位置表

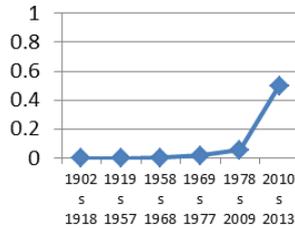
以大爆發年代區分六個年代區間下，M1 Avian VS. Human 重要特徵位置一覽表			
Year scope	Position	Avian amino acid	Human amino acid
1902~1918	101	K (100%)	R (66%)
	121	T (100%)	A (66%)
	144	L (100%)	F (66%)
	234	L (100%)	I (66%)
1919~1957	121	T (92%)	A (92%)
	137	T (92%)	A (92%)
	115	V (92%)	I (89%)
	218	T (92%)	AT (51% 38%)
	219	VI (53% 38%)	I (87%)
	15	IV (58% 41%)	V (74%)
1958~1968	218	T (94%)	A (88%)
	137	T (94%)	A (88%)
	115	V (88%)	I (88%)
	121	TA (58% 35%)	A (100%)
1969~1977	121	T (84%)	A (96%)
	218	T (92%)	A (92%)
	115	V (88%)	I (92%)
	137	T (88%)	A (76%)
	167	T (92%)	AT (64% 32%)
1978~2009	115	V (92%)	IV (59% 32%)
	137	T (91%)	AT (60% 31%)
	121	T (87%)	AT (60% 32%)
	218	T (91%)	AT (52% 40%)
	227	A (81%)	TA (56% 38%)
2010~2013	214	Q (97%)	H (77%)
	209	A (96%)	T (78%)
	116	A (97%)	S (74%)

	30	D (98%)	S (55%)
	207	S (78%)	N (80%)
	142	VG (61% 31%)	A (75%)

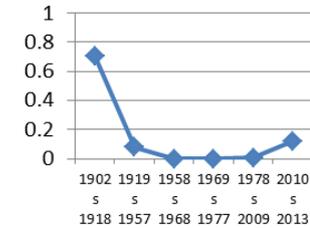
**site 15**



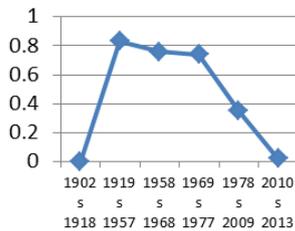
**site 30**



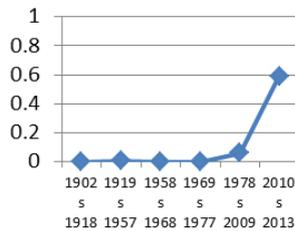
**site 101**



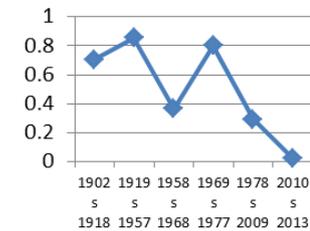
**site 115**



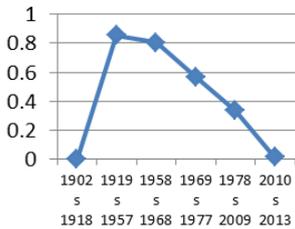
**site 116**



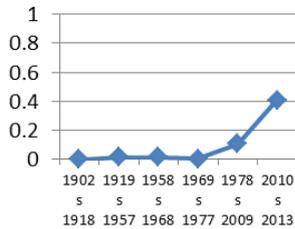
**site 121**



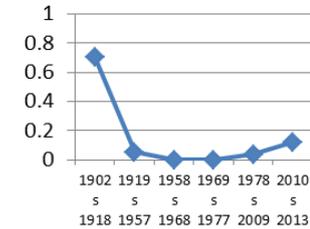
**site 137**



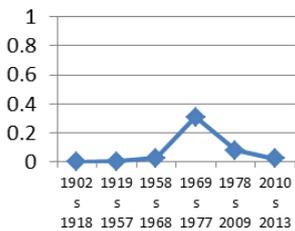
**site 142**



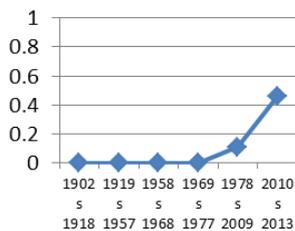
**site 144**



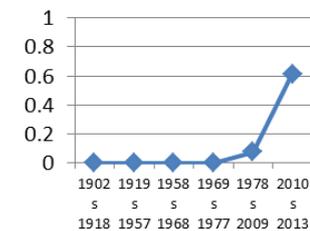
**site 167**



**site 207**



**site 209**



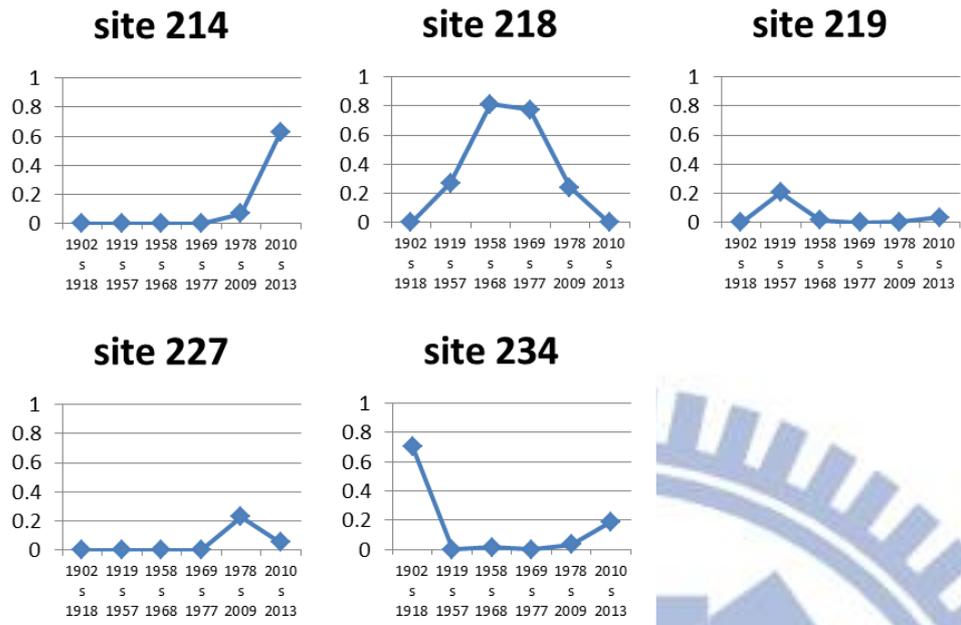


圖 4 26 以大爆發年代區分六個年代區間，M1 重要特徵位置 ARI 數值位置變化圖  
其中縱軸為 ARI 值，橫軸為年代區間

表 4 20 大爆發年代區分六個年代區間情況下，Avian VS. Human 各 Segment 重要特徵位置胺基酸的實際變化表

所列出來的胺基酸以所佔比例高於 30%為基準，若該位置最高比例者低於 30%，則取比例最高之胺基酸為該位置的代​​表。

表格中位置顏色分別代表的意義：

黑色(Validity)，從重要特徵位置演變成一個非重要特徵位置。

紅色(Validity)，從非重要特徵位置演變成重要特徵位置。

藍色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，其胺基酸存在著變化者。

綠色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，且胺基酸十分穩定沒有發生變化者。

表格中 Amino acid 顏色分別代表的意義：

黑色表示兩物種所代表之比例最大胺基酸為相同的胺基酸。

紅色表示兩物種所代表之比例最大胺基酸為相異的胺基酸。

大爆發年代區分六個年代區間情況下，Avian VS. Human 各個 Segment 重要特徵位置胺基酸的實際變化情形			
Segment	Position	Avian amino acid transition	Human amino acid transition
PB2	9	D=D=D=D=D=D	D→N=N=N→ND→D
	44	A=A=A=A=A=A	A→S=S=S→SA→A
	64	M=M=M=M=M=M	M→T=T=T→TM→M
	81	T=T=T=T=T=T	T→M=M=M→TM→T
	82	N=N=N=N=N=N	N=N→S=S→NS→N
	105	T=T=T=T=T=T	T→M=M→V→VT→T
	108	T=T=T=T=T=T	A→T=T=T=T=T
	114	V=V=V=V=V=V	I=I→VI→V=V=V
	122	I→V=V=V=V=V	V=V=V=V=V=V
	134	R→H=H=H=H=H	H=H=H=H=H=H
	156	S→A=A=A=A=A=A	A=A=A=A=A=A
	199	A=A=A=A=A=A	S=S=S=S→SA→A
	368	R=R=R=R=R=R	R→KR→K=K→KR→R
	382	I=I=I=I=I=I	I=I→V=V→IV→I
	461	V→I=I=I=I=I	I=I=I→VI→I=I
	463	I=I=I=I=I=I	I→IV→V=V→IV→I
	470	N→S=S=S=S=S=S	S=S=S=S=S=S
	475	L=L=L=L=L=L	M=M=M=M→ML→L
491	T=T=T=T=T=T	T→A→T=T=T=T	
539	I=I=I=I=I=I	V→I=I=I=I=I	

	567	D=D=D=D=D=D	N=N=N=N→ND→D
	613	V=V=V=V=V=V	V→T=T=T→TV→V
	627	E=E=E=E=E=E	K=K=K=K→KE→E
	661	A=A=A=A=A=A	A→T=T=T→TA→A
	667	V=V=V=V=V=V	V→VI→I=I→VI→V
	674	A=A=A=A=A=A	A→T=T=T→TA→A
	680	N→D=D=D=D=D	D=D=D=D=D=D
	702	K=K=K=K=K=K	R=R=R=R→RK→K
	54	K=K=K=K=K=K	K=K=K=K→KR→R
	65	E=E=E=E=E=E	E=E=E=E→ED→D
	147	I=I=I=I=I=I	I=I=I=I→IT→T
	184	T=T=T=T=T=T	T=T=T=T→TA→A
	225	S=S=S=S=S=S	S=S=S=S→SG→G
	292	I=I=I=I=I=I	I→T=T=T→TV→V
	315	M=M=M=M=M=M	M=M=M=M→MI→I
	340	R=R=R=R=R=R	R=R=R=R→KR→K
	453	P=P=P=P=P=P	P→HR→H=H→HS→S
	559	T=T=T=T=T=T	T=T=T=T→IT→I
	588	A=A=A=A=A=A	A→I=I=I→IT→T
	590	G=G=G=G=G=G	G=G=G=G→SG→S
	591	Q=Q=Q=Q=Q=Q	Q=Q=Q=Q→QR→R
	645	M=M=M=M=M=M	M=M=M=M→ML→L
	684	A=A=A=A=A=A	A→AS→S=S=S=S
	271	A→T=T=T=T=T	T→A=A=A=A=A
PB1	54	K=K=K=K=K=K	R→RK→K=K=K=K
	108	L=L=L=L=L=L	L→IL→L=L=L=L
	114	V=V=V=V=V=V	V→VI→I→V=V=V
	121	K=K=K=K=K=K	K=K=K→R→K=K
	171	M=M=M=M=M=M	M→MI→I→M=M=M
	212	L=L=L=L=L=L	L=L=L→V→LV→L
	261	S=S=S=S=S=S	S=S→NS→S=S=S
	327	R=R=R=R=R=R	R=R=R→K→KR→R
	349	Q→A=A=A=A=A	A=A=A=A=A=A
	375	S=S=S→NS→SN→NS	S→SN→S=S=S=S
	383	E=E→DE→E=E=E	D→DE→E=E=E=E
	384	P→S=S=S=S=S	S=S=S=S=S=S

	396	$I \rightarrow L=L=L=L=L$	$L=L=L=L=L=L$
	401	$A=A=A=A=A$	$A \rightarrow AV \rightarrow V \rightarrow A=A=A$
	464	$D=D=D=D=D$	$D=D \rightarrow ND \rightarrow D=D=D$
	473	$V=V=V=V=V$	$L \rightarrow LV \rightarrow V=V=V=V$
	576	$L=L=L=L=L=L$	$I \rightarrow IL \rightarrow L=L=L=L$
	596	$P=P=P=P=P$	$P=P \rightarrow SP \rightarrow P=P=P$
	628	$M \rightarrow L=L=L=L=L$	$L=L=L=L=L=L$
	645	$V=V=V=V=V$	$M \rightarrow MV \rightarrow V=V=V=V$
	654	$S=S=S=S=S$	$N \rightarrow NS \rightarrow S=S=S=S$
	667	$I=I=I=I=I$	$I=I \rightarrow TI \rightarrow I=I=I$
	691	$K=K=K=K=K$	$K \rightarrow RK \rightarrow K=K=K=K$
	12	$V=V=V=V=V$	$V=V=V=V \rightarrow VI \rightarrow I$
	175	$D=D=D=D=D$	$D=D=D=D \rightarrow DN \rightarrow N$
	179	$M=M=M=M=M$	$M=M=M=M \rightarrow IM=IM$
	216	$S=S=S=S=S$	$S=S=S=S \rightarrow G=G$
	298	$L=L=L=L=L$	$L \rightarrow LI \rightarrow L=L \rightarrow IL \rightarrow I$
	336	$V=V=V=V=V$	$V=V=V \rightarrow IV \rightarrow I=I$
	339	$I=I=I=I=I$	$I=I=I=I \rightarrow IM \rightarrow M$
	361	$S=S=S=S=S$	$S=S=S \rightarrow RS \rightarrow R=R$
	364	$L=L=L=L=L$	$L=L=L=L \rightarrow LI \rightarrow I$
	430	$R=R=R=R=R$	$R \rightarrow RK \rightarrow K \rightarrow KR \rightarrow K=K$
	486	$R=R=R=R=R$	$R=R=R=R \rightarrow K=K$
	517	$I=I=I=I=I$	$I=I=I=I \rightarrow VI \rightarrow V$
	581	$E=E=E=E=E$	$E=E=E=E \rightarrow D=D$
	584	$R=R=R=R=R$	$R=R=R=R \rightarrow Q=Q$
	587	$A=A=A=A=A$	$A=A=A=A \rightarrow AV \rightarrow V$
	618	$E=E=E=E=E$	$E=E=E=E \rightarrow ED \rightarrow D$
	621	$Q=Q=Q=Q=Q$	$Q=Q=Q=Q \rightarrow R=R$
	638	$E=E=E=E=E$	$E=E=E=E \rightarrow ED \rightarrow D$
	728	$I=I=I=I=I$	$I=I=I=I \rightarrow IV \rightarrow V$
	741	$A=A=A=A=A$	$A \rightarrow TA \rightarrow A \rightarrow AS \rightarrow S=S$
PA	28	$P=P=P=P=P$	$L=L=L=L \rightarrow LP \rightarrow P$
	30	$L \rightarrow I=I=I=I=I$	$I=I=I=I=I$
	55	$D=D=D=D=D$	$N=N=N=N \rightarrow ND \rightarrow D$
	57	$R=R=R=R=R$	$R \rightarrow Q=Q=Q \rightarrow QR \rightarrow R$
	65	$S=S=S=S=S$	$S \rightarrow L=L=L \rightarrow LS \rightarrow S$

66	$S \rightarrow G=G=G=G=G$	$G \rightarrow DG \rightarrow D=D \rightarrow GD \rightarrow G$
100	$V=V=V=V=V=V$	$A=A=A=A \rightarrow AV \rightarrow V$
120	$V \rightarrow I=I=I=I=I$	$I=I=I=I=I=I$
142	$K=K=K=K=K=K$	$K=K \rightarrow N=N \rightarrow KN \rightarrow K$
159	$E \rightarrow A=A=A=A=A$	$A=A=A=A=A=A$
176	$Y \rightarrow F=F=F=F=F$	$F=F=F=F=F=F$
184	$S=S=S=S=S=S$	$S=S \rightarrow N=N \rightarrow SN \rightarrow S$
225	$S=S=S=S=S=S$	$S \rightarrow C=C=C \rightarrow CS \rightarrow S$
241	$C=C=C=C=C=C$	$Y=Y=Y \rightarrow C=C=C$
268	$L=L=L=L=L=L$	$L \rightarrow IL \rightarrow I=I \rightarrow IL \rightarrow L$
312	$K=K=K=K=K=K$	$R=R=R=R \rightarrow K=K$
321	$N=N=N=N=N=N$	$N \rightarrow YN \rightarrow Y=Y \rightarrow NY \rightarrow NK$
322	$I=I=I=I=I=I$	$V=V \rightarrow I=I=I=I$
337	$A=A=A=A=A=A$	$A \rightarrow S=S=S \rightarrow SA \rightarrow A$
385	$K=K=K=K=K=K$	$K \rightarrow KR \rightarrow R=R \rightarrow KR \rightarrow K$
400	$R \rightarrow PQ \rightarrow P \rightarrow PQ \rightarrow PS \rightarrow P$	$L=L=L=L \rightarrow LP \rightarrow P$
403	$P \rightarrow L=L=L=L=L$	$L=L=L=L=L=L$
404	$A=A=A=A=A=A$	$A \rightarrow S=S=S \rightarrow SA \rightarrow A$
421	$S=S=S=S=S=S$	$S \rightarrow I \rightarrow IT \rightarrow I \rightarrow SI \rightarrow S$
552	$T=T=T=T=T=T$	$S=S=S=S \rightarrow ST \rightarrow T$
668	$I=I=I=I=I=I$	$I \rightarrow IV \rightarrow V=V \rightarrow IV \rightarrow I$
682	$N \rightarrow D=D=D=D=D$	$D=D=D=D=D=D$
716	$K=K=K=K=K=K$	$R=R=R=R \rightarrow K=K$
85	$T=T=T=T=T=T$	$T=T=T=T \rightarrow TI \rightarrow IT$
186	$G=G=G=G=G=G$	$G=G=G=G \rightarrow GS \rightarrow SG$
204	$R=R=R=R=R=R$	$R=R=R=R \rightarrow K=K$
213	$R=R=R=R=R=R$	$R \rightarrow RK \rightarrow R=R \rightarrow RK \rightarrow KR$
256	$R=R=R=R=R=R$	$R \rightarrow RK \rightarrow K \rightarrow RK \rightarrow K \rightarrow KQ$
262	$K=K=K=K=K=K$	$K=K=K=K \rightarrow KR \rightarrow RK$
275	$P=P=P=P=P=P$	$P=P=P=P \rightarrow PL \rightarrow LP$
277	$S=S=S=S=S=S$	$S=S \rightarrow F=F \rightarrow YH \rightarrow H$
323	$V=V=V=V \rightarrow VI \rightarrow IV$	$V=V=V=V=V=V$
336	$L=L=L=L=L=L$	$L=L=L=L \rightarrow LM \rightarrow ML$
356	$K=K=K=K=K=K$	$K \rightarrow RK \rightarrow R=R=R=R$
362	$K=K=K=K=K=K$	$K=K=K=K \rightarrow KR \rightarrow RK$
407	$I=I=I=I=I=I$	$I=I=I=I \rightarrow IV \rightarrow VI$
409	$S=S=S=S=S=S$	$S \rightarrow N=N=N=N=N$

	382	E=E=E=E=E=E	D=D=D=D=D=D
NP	16	G=G=G=G=G=G	D=D=D=D→DG→G
	31	R=R=R=R=R=R	R→K=K=K→RK→R
	34	GS=GS→G=G=G=G	G→DG→D=D→DG→G
	61	I=I=I=I=I=I	I→L=L=L→LI→I
	98	RK→R=R=R=R=R	R→K=K=K→RK→R
	105	VM→V→M=M→MV→M	M=M=M=M=M=M
	109	IT→I=I=I=I=I	I→VI→V=V→VI→I
	127	E=E=E=E=E=E	E→D=D=D→E=E
	146	A=A=A=A=A=A	A→TA=T=T→AT=A
	214	RK→R=R=R=R=R	R→K=K=K→KR→R
	283	LI→L=L=L=L=L	P=P=P=P→PL→L
	293	RK→R=R=R=R=R	R→KR→K=K→KR→R
	334	H=H=H=H=H=H	H→NH→N→NH→H=H
	372	E=E=E=E=E=E	E→DE→D=D→DE→E
	375	D=D=D=D=D=D	D→E=E=E→GD→D
	421	E=E=E=E=E=E	E→D=D=D→E=E
	422	R=R=R=R=R=R	R→KR→K=K→KR→R
	423	A=A=A=A=A=A	A→TP→P→S→SA→A
	442	T=T=T=T=T=T	T→AT→A=A→AT→T
	455	D=D=D=D=D=D	D→ED→E=E→ED→D
	473	N→NS→N=N=N=N	S→N=N=N=N=N
	21	N=N=N=N=N=N	N=N=N=N=N→D
	189	M=M=M=M=M=M	M=M=M=M=M→IM
	190	V=V=V=V=V=V	V=V=V=V=V→AV
	217	VI→I=I=I=I=I	I=I→S→GS→S→VS
	289	Y=Y=Y=Y=Y=Y	Y=Y=Y=Y=Y→HY
	305	RK→R=R=R=R=R	R→K=K=K=K=K
	351	R=R=R=R=R=R	K=K=K=K=K=K
	353	V=V=V=V=V=V	V→IV→S=S=S→I
	400	KR→R=R=R=R=R=R	R=R=R=R=R→KR
425	I=I=I=I=I=I	I=I=I=I→IV→VI	
430	T=T=T=T=T=T	T=T=T=T→TS→ST	
433	T=T=T=T=T=T	T→AT→T=T=T→NT	
444	I=I=I=I=I=I	I=I=I=I=I→VI	
452	R=R=R=R=R=R	R→RK→K=K=K=K	

	456	V=V=V=V=V=V	V=V→M→V=V→LV
	100	R=R=R=R=R=R	I→V=V=V=V→IV
	136	L=L=L=L=L=L	M=M=M=M→I=I
	313	F=F=F=F=F=F	Y=Y=Y=Y=Y→V
	33	V=V=V=V=V=V	I=I=I=I=I=I
	357	Q=Q=Q=Q=Q=Q	K=K=K=K=K=K
<b>M1</b>			
	15	VIL→IV→V=V→VI→IV	V=V=V=V→VI→I
	101	K→RK→R=R=R→KR	R=R=R=R→KR→K
	115	V=V=V=V=V=V	V→I=I=I→IV→V
	121	T=T→TA→T=T=T	A=A=A=A→AT→T
	137	T=T=T=T=T=T	T→A=A=A→AT→T
	144	L→FL→F=F=F→FL	F=F=F=F=F=F
	167	T=T=T=T=T→TA	T=T=T→AT→TA→T
	218	T=T=T=T=T=T	T→AT→A=A→AT→T
	219	IV→VT→I=I=I=I	I=I=I=I=I=I
	227	A=A=A=A=A→AT	A=A=A=A→TA→A
	234	L=L=L=L=L→LI	I→L=L=L=L=L
	30	D=D=D=D=D=D	D=D=D=D=D→S
	116	A=A=A=A=A=A	A=A=A=A=A→S
	142	V=V=V=V=V→VG	V=V=V=V=V→A
	207	S=S=S=S=S=S	S=S=S=S→SN→N
	209	A=A=A=A=A=A	A=A=A=A=A→T
	214	Q=Q=Q=Q=Q=Q	Q=Q=Q=Q=Q→H
<b>M2</b>			
	11	T=T=T=T=T=T	T→I=I=I=I→TI
	16	E=E=E=E=E=E	G=G=G=G→GE→EG
	20	S=S=S=S=S=S	N=N=N=N=N→SN
	28	I=I=I=I=I→IV	I→VI→V=V=V→IV
	54	R=R=R=R=R=R	R→LR→F=F→L→RL
	55	L=L=L=L→LF→FL	L→F=F=F=F=F
	56	K=K=K=K=K=K	K=K→EK→E→K=K
	57	Y=Y=Y=Y=Y=Y	Y→HY→H=H=H→YH
	78	Q=Q=Q=Q=Q=Q	K=K=K=K=K→QK
	82	N→SN→S=S=S→SN	S=S=S=S→N→SN
	86	V=V=V=V=V=V	A=A=A=A=A→VA
	89	G=G=G=G=G=G	G→SG→S=S→SG→GS

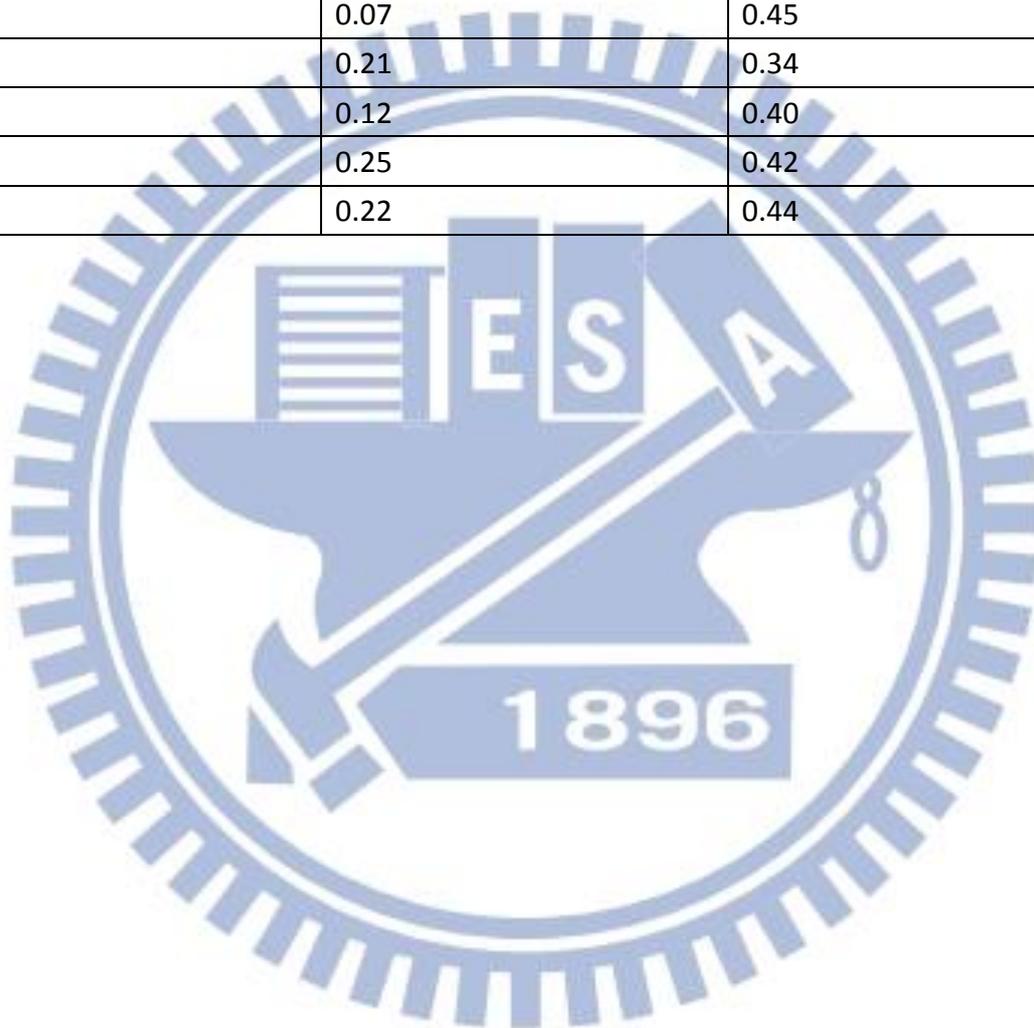
	93	$N=N=N=N=N=N$	$N \rightarrow SN \rightarrow S=S=S \rightarrow NS$
	18	$R=R \rightarrow KR \rightarrow K \rightarrow KR \rightarrow K$	$R=R=R=R=R=R$
	31	$SN \rightarrow S=S=S=S=S$	$S \rightarrow SN \rightarrow S=S \rightarrow SN \rightarrow N$
	43	$L=L=L=L=L=L$	$L=L=L=L=L=L \rightarrow TL$
	77	$R=R=R=R=R=R$	$R=R=R=R=R \rightarrow QR$
	14	$G=G=G=G=G=G$	$E=E=E=E=E=E$
NS1	3	$S=S=S=S=S=S$	$S \rightarrow P \rightarrow S=S=S=S$
	21	$R=R=R \rightarrow RL \rightarrow R=R$	$R=R \rightarrow Q=Q \rightarrow QR \rightarrow R$
	22	$F=F=F \rightarrow FL \rightarrow F=F$	$F \rightarrow V=V=V \rightarrow VF \rightarrow F$
	23	$A=A=A \rightarrow AS \rightarrow A=A$	$A=A \rightarrow V=V \rightarrow AV \rightarrow A$
	27	$M \rightarrow LM \rightarrow L \rightarrow LM=LM=LM$	$L=L=L=L=L=L$
	44	$G \rightarrow R=R \rightarrow RK \rightarrow R=R$	$R=R=R=R \rightarrow KR \rightarrow K$
	53	$DH \rightarrow D=D=D=D=D$	$D \rightarrow DN \rightarrow N=N \rightarrow D=D$
	56	$T=T=T \rightarrow TV \rightarrow T=T$	$T=T \rightarrow A=A \rightarrow TA \rightarrow T$
	81	$I=I=I=I=I=I$	$I \rightarrow M=M=M \rightarrow MI \rightarrow I$
	84	$A \rightarrow VA \rightarrow V \rightarrow VS \rightarrow V=V$	$V \rightarrow VA \rightarrow A \rightarrow TA \rightarrow TV \rightarrow V$
	98	$M=M=M \rightarrow MI \rightarrow M=M$	$M=M \rightarrow L=L \rightarrow ML \rightarrow M$
	129	$T \rightarrow I=I=I \rightarrow IT \rightarrow I$	$I=I \rightarrow M=M \rightarrow MI \rightarrow V$
	136	$I \rightarrow V=V=V=V=V$	$V=V=V=V=V=V$
	196	$E=E=E=E=E=E$	$E \rightarrow EK \rightarrow K=K \rightarrow EK \rightarrow E$
	210	$R \rightarrow G=G=G=G=G$	$G=G=G=G=G=G$
	215	$P=P=P=P=P=P$	$P \rightarrow T=T=T \rightarrow TP \rightarrow P$
	216	$TP \rightarrow P=P=P=P=P$	$P=P=P=P=P=P$
	224	$R=R=R=R=R=R$	$R \rightarrow G \rightarrow R=R=R=R$
	226	$I=I=I \rightarrow IV \rightarrow I=I$	$I=I=I \rightarrow A=A=A$
	227	$E=E=E=E=E=E$	$K \rightarrow R=R=R=R=R$
	229	$E=E=E=E=E=E$	$E=E \rightarrow K=K=K=K$
	18	$V=V=V \rightarrow VI \rightarrow V=V$	$V=V=V=V \rightarrow I=I$
	25	$Q=Q=Q \rightarrow QR \rightarrow Q=Q$	$Q=Q=Q=Q \rightarrow QN \rightarrow N$
	26	$E=E=E \rightarrow ED \rightarrow E=E$	$E=E=E=E \rightarrow EG \rightarrow G$
	48	$S=S=S=S=S=S$	$S=S=S=S \rightarrow N=N$
	59	$R=R=R \rightarrow RM \rightarrow R=R$	$R=R=R \rightarrow HR \rightarrow HL \rightarrow L$
	60	$A=A=A \rightarrow AE=AE=AE$	$A=A \rightarrow V=V=V=V$
	67	$R=R=R \rightarrow RD \rightarrow R=R$	$R=R=R \rightarrow KR \rightarrow KW \rightarrow W$
	70	$E=E=E \rightarrow EK=EK \rightarrow E$	$K=K=K=K=K=K$
	74	$D=D=D=D=D=D$	$D=D=D=D \rightarrow DS \rightarrow S$

	<b>78</b>	$K=K=K=K=K=K$	$K=K=K=K \rightarrow KR \rightarrow RK$
	<b>112</b>	$A=A=A \rightarrow AT=AT=AT$	$A=A \rightarrow EA \rightarrow E=E \rightarrow I$
	<b>114</b>	$S=S=S \rightarrow SG \rightarrow S=S$	$S \rightarrow P=P=P=P=P$
	<b>119</b>	$M=M=M=M=M=M$	$M=M \rightarrow IM \rightarrow I \rightarrow ML \rightarrow L$
	<b>125</b>	$D=D=D=D=D=D$	$D=D=D=D \rightarrow E=E$
	<b>171</b>	$D=D=D \rightarrow DT \rightarrow D=D$	$D \rightarrow N \rightarrow I=I \rightarrow IY \rightarrow Y$
	<b>178</b>	$I=I=I=I=I=I$	$V \rightarrow IV \rightarrow I=I \rightarrow IV \rightarrow V$
	<b>189</b>	$D=D=D=D=D=D$	$D=D=D=D \rightarrow DG \rightarrow G$
	<b>197</b>	$T=T=T \rightarrow TN=TN \rightarrow T$	$T=T=T \rightarrow TN \rightarrow N=N$
	<b>209</b>	$D=D=D \rightarrow DN=DN \rightarrow D$	$N=N=N=N=N=N$
	<b>217</b>	$K=K=K=K=K=K$	$K=K=K=K \rightarrow KE \rightarrow E$
<b>NS2</b>			
	<b>3</b>	$S=S=S=S=S=S$	$S \rightarrow P \rightarrow S=S=S=S$
	<b>14</b>	$M=M=M \rightarrow MQ \rightarrow M=M$	$M=M \rightarrow L=L \rightarrow ML \rightarrow M$
	<b>52</b>	$I \rightarrow M=M=M=M=M$	$M=M=M=M=M=M$
	<b>60</b>	$S=S \rightarrow SN=SN \rightarrow S=S$	$N=N=N=N \rightarrow NS \rightarrow S$
	<b>86</b>	$R=R=R \rightarrow RI \rightarrow R=R$	$R \rightarrow KR \rightarrow R=R=R=R$
	<b>107</b>	$L=L=L=L=L=L$	$L \rightarrow FL \rightarrow F=F \rightarrow FL \rightarrow L$
	<b>6</b>	$V=V=V \rightarrow VI \rightarrow V=V$	$V=V=V=V \rightarrow VM \rightarrow MV$
	<b>32</b>	$I=I=I=I=I=I$	$I=I=I=I \rightarrow IV \rightarrow V$
	<b>34</b>	$Q=Q=Q=Q=Q=Q$	$Q=Q=Q=Q \rightarrow QR \rightarrow RQ$
	<b>40</b>	$L=L=L \rightarrow LI=LI \rightarrow L$	$L=L=L=L \rightarrow IL \rightarrow I$
	<b>48</b>	$A=A=A \rightarrow AS \rightarrow A=A$	$A=A=A=A \rightarrow AT \rightarrow TA$
	<b>57</b>	$S=S=S=S=S=S$	$S=S=S \rightarrow LS \rightarrow YLS \rightarrow Y$
	<b>63</b>	$G=G=G \rightarrow GA \rightarrow G=G$	$G=G=G=G \rightarrow GE \rightarrow E$
	<b>70</b>	$S=S=S=S=S=S$	$S \rightarrow G=G=G=G=G$
	<b>83</b>	$V=V=V \rightarrow VC \rightarrow V=V$	$V=V=V=V \rightarrow VM \rightarrow MV$
	<b>89</b>	$I=I=I \rightarrow KI \rightarrow I=I$	$I=I \rightarrow TI \rightarrow T \rightarrow TA \rightarrow A$
	<b>115</b>	$T=T=T=T=T=T$	$T=T=T=T \rightarrow TA \rightarrow AT$

表 4 21 各 Segment 之胺基酸變化比例表

比例的計算方式為取 6 個年代區間一共 5 次變換機會，令有產生改變的為分子，全數機會為分母，所計算出來表格如下：

Segment	Avian transition rate	Human transition rate
PB2	0.03	0.44
PB1	0.04	0.39
PA	0.07	0.42
NP	0.07	0.45
M1	0.21	0.34
M2	0.12	0.40
NS1	0.25	0.42
NS2	0.22	0.44



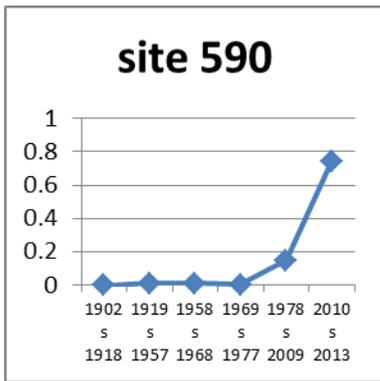


圖 4 27 在大爆發區分年代區間下，PB2 位置 590 之各個年代區間 ARI 走勢圖  
此為我們認定的 Validity 中從非重要特徵位置轉變為重要特徵位置的情形。

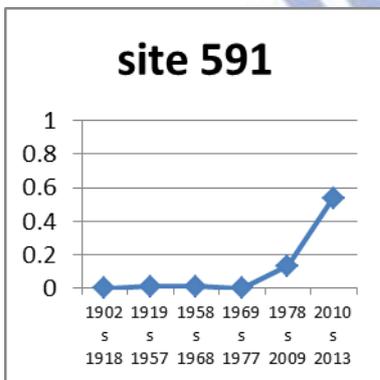


圖 4 28 在大爆發區分年代區間下，PB2 位置 591 之各個年代區間 ARI 走勢圖  
此為我們認定的 Validity 中從非重要特徵位置轉變為重要特徵位置的情形。

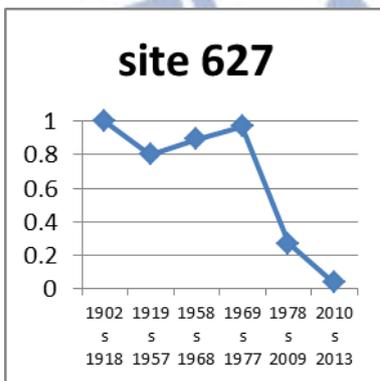


圖 4 29 在大爆發區分年代區間下，PB2 位置 627 之各個年代區間 ARI 走勢圖  
此為我們認定的 Validity 中從重要特徵位置轉變為非重要特徵位置的情形。

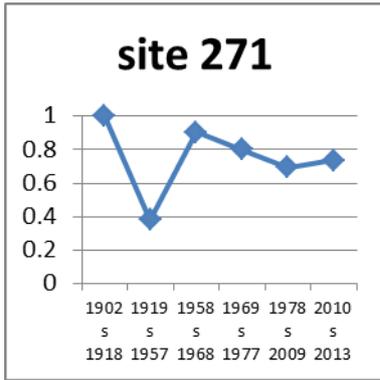


圖 4 30 在大爆發區分年代區間下，PB2 位置 271 之各個年代區間 ARI 走勢圖

此為在六個年代區間下一直為重要特徵位置，但胺基酸實際上卻發生變化的情形。

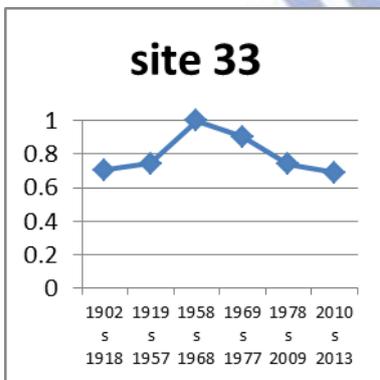


圖 4 31 在大爆發區分年代區間下，NP 位置 33 之各個年代區間 ARI 走勢圖

此為在六個年代區間下一直為重要特徵位置，但胺基酸實際上沒有發生變化的情形。

#### 4.2.2 根據流感大爆發年代區分六個年代區間， Swine， Human 之 A

##### 型流感病毒蛋白質 Top-20 物種間重要特徵位置:

在此節中，與前一節相同的做法，我們使用如同先前所使用的三種方法，同時使用 Entropy， MI， ARI 三種方式計算 1902 年~1918 年、1919 年~1957 年、1958 年~1968 年、1969 年~1977 年、1978 年~2009 年，六個年代區間的重要特徵位置。但由於我們從 NCBI 資料庫下載的資料來源中，所有 Swine 的 A 型流感資料，在 1902 年~1918 年這個年代段並不存在著任何資料，因此這個年代段沒有辦法進行 ARI 的實驗。

判斷重要特徵位置的方式也如同先前所述。而我們在這邊一樣進行 ARI 以及 MI 的比較實驗，實驗結果如下：

當我們加入各個物種重要特徵位置代表的 Amino Acid 來分析時，MI 比起 ARI 較會出現此兩種情形：

1. 重要特徵位置各物種所代表位置 Amino acid 相同位置數量較多，在觀察 8 個 Segment，個別的六個年代區間之後我們發現，總數 40 組(8 個 Segment 乘 5 個年代區間)中，MI 比 ARI 的不正常特徵位置還多的情形總共有 10 組，而 ARI 比 MI 還有更多不正常重要特徵位置的情形卻是 0 組，兩者打成平手的情形為 30 組。
2. 重要特徵位置代表的 Amino acid 相同，且此種不正常的重要特徵位置被排名到較前面的名次之情形，為數 40 組當中，MI 比 ARI 不正常重要特徵位置位於較前面名次的情形總共有 11 組，相反地，ARI 比起 MI 不正常重要特徵位置被排名到較前面的名次之情形則有 2 組，雙方平分秋色之組別則是有 27 組，在兩者比較的結果上來看，ARI 在這個角度的表現上還是略為領先。

根據以上兩點我們可以歸納出，整體而言，MI 以及 ARI 的差異性不算太多，但若是我們以想要得到較少不正常重要特徵位置的角度下來計算機率時，我們可以發現 ARI 有 38/40 也就是 95%的機率不會比 MI 來的多，比起 MI 計算出來的 29/40 亦即 72.5%來得高；而若是當我們取較少名次觀察時，MI 就會比較容易出現分別物種所代表的 Amino acid 相同的不合理情形，我們以大於等於的概念來計算，若是你想要得到不正常現象較不會排名在前面的機率，使用 ARI 在這個部份是 40/40 也就是 100%相對於 MI 的 30/40 也就是 75%來得優勢，所以無論是想要得到較少不正常重要特徵位置抑或是想要得到不正常重要特徵位置排名較後面的情形，在加上年代區間此條件之後，MI 相較於 ARI 還是處於弱勢的一方，再次驗證了我們之前所下的簡單結論：在考慮這兩種角度的情況下，ARI 還是比起 MI 來的有優勢的一種方法。

因此我們依然使用 ARI 作為我們衡量重要特徵位置的計算方法，而在套用 ARI 此計算方法作為我們的依據方法後，各個 segment 與六個年代區間計算出來的重要特徵位置數量列於表 4-22。藉由上一節的實驗結果，我們了解各個 Segment 的數量變化跟實際變化頻率並沒有特別的相關，所以我們在這邊也藉由各個 Segment 的胺基酸實際變化情形

表 4-23 為基礎，計算各個 Segment 的胺基酸變化頻率，得到表 4-24。

在 Swine vs. Human 的實驗中，我們得到與上一節相同的結果，與 RNP 結構相關的 4 個 Segment 在這邊的變化頻率實驗結果依然是比較低的一群，相較起來，NS1，NS2，M1，M2 這四個 Segment 則是屬於比較高的一群，也再次驗證了[59]當中提到的，PB2，PA，NP 若是要產生變異的情形此三個 Segment 會一起發生改變，因此改變的機率就會相對變低，與我們實驗結果的變異比例表 4-24 呈現相同的結果，NS1，NS2，M1，M2 變化頻率較高，而 RNP 結構相關的四個 Segment 變化頻率較低。

在此節我們依然使用上一節所定義的情形來分析重要特徵位置：

一、在六個年代區間下無法一直為重要特徵位置(Validity):在六個年代區間下無法一直為重要特徵位置此前提下，我們根據最後一個年代區間(2010 年~2013 年)是否為重要特徵位置再細分為兩種類型討論，其一是一個位置在先前年代區間原先是一個重要特徵位置，但是隨著時間的演變，在最後一個年代區間段不再是一個重要特徵位置之情形；其二為在先前的任意年代區間段不是一個重要特徵位置，但在最後一個年代區間段成為一個重要特徵位置。

二、在六個年代區間下一直為重要特徵位置:我們針對在六個年代區間下一直為重要特徵位置的前提下，以該位置的胺基酸是否再分類為胺基酸一直十分穩定者，以及胺基酸實際發生變動者(Identity)。

但由於在 Human VS. Swine 的部分，Swine 在 1902~1918 年代的資料缺乏，因此實際在上在此節是使用 5 個年代區間為判斷標準，在五個年代區間下無法一直維持重要特徵位置的情形，舉例來說，圖 4-32 中 NP 的位置 53 為「在先前的任意年代區間不為重要特徵位置，而在最近的一個年代區間為重要特徵位置」此種情形的例子，我們可以發現 NP-53 在先前的年代都不是重要特徵位置，直到最近的一個年代段才成為重要特徵位置，也就是說在 2009 的 H1N1 疫情發生後才有此轉變，這與[62]中所提到的胺基酸演變情形是呈現相同的結果，NP 位置 53 人類從 E 轉變為 D，這種轉變情形對應到[62]中所進行的實驗，E53D 這種轉變會造成病毒活性的增加，與我們的重要特徵位置變化有著一致的結果，也就是說 NP-53 為非重要特徵位置(胺基酸為 E 的時候)活性較低，相反的為重要特徵位置(胺基酸為 D 的時候)活性較高，因此在這個部分，此種重要特徵位置演變的重要性可以再次的驗證。

另外，圖 4-33 中 NP 的位置 16 就是我們認定「原先為重要特徵位置但在最近的一個年代區間已不再是重要特徵位置」的一個例子，在[61]有所提到，NP-16 與物種相關的病毒特異性是息息相關的，並且也提到說 NP-16 在 Swine 這個物種上是非常的穩定的，這與我們實驗的結果也是一致的結果，在每個年代段 Swine 的胺基酸皆保持為 G，而 Human 則是在 2009 年的年代之後由 D 轉變為 G，這與文獻當中所提到的 2009 年流感是起源於 Swine 的部分也是呈現一致的結果，因為 NP-16 是一個與物種病毒特異性息息相關的位置，因此在 2009 年之後起源於 Swine 的流感在該位置上自然會是屬於 Swine 穩定表現的 G，這個例子也再次驗證了此種情形的重要性，可以藉由我們的實驗計算，進而得到一些實際的病毒演化實驗相似的結果，也再次驗證了這種類型的重要性。

最後關於 Identity 的部分，由於在此節並沒有符合胺基酸在每個年代段皆穩定不變的位置，因此我們只針對在六個年代區間下一直為重要特徵位置的情況下，其物種代表的胺基酸實際上已經改朝換代的部分做討論，舉例來說，圖 4-34 NP 的位置 313 即是一個符合上述情形的例子，在我們的實驗中可以發現，NP-313 在 Swine 的胺基酸在前幾個年代段為 F，而在最近的一個年代段為 FV，至於 Human 的部分，在前面幾個年代段為 Y，而在最後的一個年代段為 V，與[62]當中所提到的演變有著像似的結果，其實驗結果顯示，當 NP-313 有著演變為 V 的情況時，其病毒活性是最高的，回應到我們的實驗結果，NP-313 有著演變為 V 的情形，這與[62]當中的實驗結果:若是符合這種情形則病毒活性會變強有著相似的結論，這也再次的驗證 Identity 此種類型重要特徵的重要性。

此外，在[61]當中也有提到，對於 pandemic H1N1 2009，有幾個潛在獨特重要特徵位置，像是位置 100(I)，313(V)，425(V)，在我們的年代實驗中，NP 位置 100 無論是 Human 或是 Swine 的胺基酸皆往 I 演變，而 NP 位置 313 與 NP 位置 425 也是存在著相同的情形，無論是 Human 或是 Swine 的胺基酸也都是往 V 演變，我們實驗中與[61]所提到的幾個獨特重要特徵位置也有著極為相似的演變走勢，我們也認為這幾個獨特的位置極有可能對於 2009 年的 pandemic 佔據著舉足輕重的腳色。



表 4 22 以大爆發年代區分六個年代區間下，Swine VS. Human 各個 Segment 的重要特徵位置數量表

Segment	*1902~1918	1919~1957	1958~1968	1969~1977	1978~2009	2010~2013	平均	標準差
PB2	0	20	20	20	14	8	16.40	5.37
PB1	0	18	20	20	3	14	15.00	7.14
PA	0	20	20	20	4	5	13.80	8.50
NP	0	20	20	20	14	2	15.20	7.82
M1	0	4	5	5	3	0	3.40	2.07
M2	0	11	12	11	10	0	8.80	4.97
NS1	0	20	20	20	19	1	16.00	8.40
NS2	0	8	11	10	2	0	6.20	4.92

\*因 Swine 在該年代並沒有任何序列資料，故無法進行 ARI 計算取得重要特徵位置。

表 4 23 大爆發年代區分六個年代區間情況下，Swine VS. Human 各個 Segment 重要特徵位置胺基酸的實際變化表

其中表格中位置顏色分別代表的意義：

黑色表示 Validity，從重要特徵位置演變成一個非重要特徵位置。

紅色表示 Validity，從非重要特徵位置演變成重要特徵位置。

藍色表示 Identity，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，其胺基酸存在著變化者。

表格中 Amino acid 顏色分別代表的意義：

黑色表示兩物種所代表之比例最大胺基酸為相同的胺基酸。

紅色表示兩物種所代表之比例最大胺基酸為相異的胺基酸。

\*由於 1902~1918 年代無法計算重要特徵位置，所以胺基酸以□代替表示

大爆發年代區分六個年代區間情況下，Swine VS. Human 各個 Segment 重要特徵位置胺基酸的實際變化情形。

Segment	Position	Swine amino acid transition	Human amino acid transition
PB2	9	□→D=D→N→D=D	□→N=N=N→ND→D
	22	□→R=R=R→K=K	□→K=K=K=K=K
	44	□→A=A=A=A=A	□→S=S=S→SA→A
	64	□→I=I=I→M=M	□→T=T=T→TM→M
	66	□→T=T=T→M=M	□→M=M=M=M=M
	80	□→K→R=R→K=K	□→K=K=K=K=K
	81	□→T=T=T=T=T	□→M=M=M→TM→T

	105	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow M=M \rightarrow V \rightarrow VT \rightarrow T$
	106	$\square \rightarrow T \rightarrow A=A \rightarrow T=T$	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$
	238	$\square \rightarrow T \rightarrow A=A \rightarrow T=T$	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$
	243	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow M=M$	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$
	265	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow N=N$	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$
	271	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TA \rightarrow A$	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$
	340	$\square \rightarrow K=K \rightarrow R \rightarrow RK \rightarrow K$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow KR \rightarrow K$
	382	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow I=I$	$\square \rightarrow I \rightarrow V=V \rightarrow IV \rightarrow I$
	444	$\square \rightarrow V \rightarrow IV \rightarrow I \rightarrow V=V$	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$
	467	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow M=M$	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$
	480	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow V=V$	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$
	491	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow A \rightarrow T=T=T=T$
	508	$\square \rightarrow R \rightarrow Q=Q \rightarrow R=R$	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$
	539	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow I=I$	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$
	567	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow N=N=N \rightarrow ND \rightarrow D$
	588	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow AT \rightarrow T$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IT \rightarrow T$
	613	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TV \rightarrow V$
	649	$\square \rightarrow V \rightarrow I=I \rightarrow VI \rightarrow V$	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$
	661	$\square \rightarrow A \rightarrow G \rightarrow S \rightarrow A=A$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TA \rightarrow A$
	667	$\square \rightarrow V=V=V=V \rightarrow IV$	$\square \rightarrow VI \rightarrow I=I \rightarrow VI \rightarrow V$
	674	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TA \rightarrow A$
	699	$\square \rightarrow K \rightarrow R=R \rightarrow K=K$	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$
	702	$\square \rightarrow R=R \rightarrow K=K=K$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow RK \rightarrow K$
	54	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow KR \rightarrow R$
	184	$\square \rightarrow M=M=M \rightarrow T \rightarrow TA$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TA \rightarrow A$
	292	$\square \rightarrow I \rightarrow V=V \rightarrow I=I$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TV=V$
	315	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow M=M=M \rightarrow MI \rightarrow I$
	453	$\square \rightarrow P=P \rightarrow S \rightarrow P \rightarrow PS$	$\square \rightarrow HR \rightarrow H=H \rightarrow HS \rightarrow S$
	559	$\square \rightarrow T=T=T=T \rightarrow SI$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow IT \rightarrow I$
	560	$\square \rightarrow V=V=V=V \rightarrow IV$	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$
	684	$\square \rightarrow T=T \rightarrow A=A \rightarrow AS$	$\square \rightarrow AS \rightarrow S=S=S=S$
PB1	54	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow RK \rightarrow K=K=K=K$
	80	$\square \rightarrow S \rightarrow T=T \rightarrow S=S$	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$
	97	$\square \rightarrow K \rightarrow KR \rightarrow K \rightarrow E=E$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$
	108	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow IL \rightarrow L=L=L=L$
	129	$\square \rightarrow Y \rightarrow F=F \rightarrow Y=Y$	$\square \rightarrow Y=Y=Y=Y=Y$

152	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow SL \rightarrow S$	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$
158	$\square \rightarrow N \rightarrow SN \rightarrow S \rightarrow N=N$	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$
177	$\square \rightarrow G \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$
182	$\square \rightarrow T \rightarrow V=V \rightarrow T=T$	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$
211	$\square \rightarrow RK \rightarrow K=K \rightarrow RK \rightarrow R$	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$
212	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow LV=LV$	$\square \rightarrow L=L \rightarrow V \rightarrow LV \rightarrow L$
218	$\square \rightarrow L \rightarrow I \rightarrow L=L=L$	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$
261	$\square \rightarrow N \rightarrow S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow NS \rightarrow S=S=S$
327	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R=R \rightarrow K \rightarrow KR \rightarrow R$
336	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow VI \rightarrow I$	$\square \rightarrow V=V \rightarrow IV=I=I$
361	$\square \rightarrow S \rightarrow N=N \rightarrow SR \rightarrow R$	$\square \rightarrow S=S \rightarrow RS \rightarrow R=R$
368	$\square \rightarrow V \rightarrow I=I=I=I$	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$
374	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow A=A$	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$
375	$\square \rightarrow S \rightarrow G=G \rightarrow S=S$	$\square \rightarrow SN \rightarrow S=S=S=S$
379	$\square \rightarrow K \rightarrow R=R \rightarrow K=K$	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$
383	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow E=E$	$\square \rightarrow DE \rightarrow E=E=E=E$
400	$\square \rightarrow T \rightarrow A=A \rightarrow T=T$	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$
430	$\square \rightarrow K \rightarrow E=E \rightarrow KR \rightarrow K$	$\square \rightarrow RK \rightarrow K \rightarrow KR \rightarrow K=K$
473	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow V=V$	$\square \rightarrow LV \rightarrow V=V=V=V$
576	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow L=L$	$\square \rightarrow IL \rightarrow L=L=L=L$
581	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow DE \rightarrow D$	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow D=D$
621	$\square \rightarrow K \rightarrow Q=Q \rightarrow R=R$	$\square \rightarrow Q=Q=Q \rightarrow R=R$
645	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow MV \rightarrow V=V=V=V$
648	$\square \rightarrow A \rightarrow S=S \rightarrow A=A$	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$
654	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow S=S$	$\square \rightarrow N \rightarrow S=S=S=S$
691	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow RK \rightarrow K=K=K=K$
739	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow E=E$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$
741	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow AS \rightarrow S$	$\square \rightarrow TA \rightarrow A \rightarrow AS \rightarrow S=S$
752	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow E=E$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$
12	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow VI \rightarrow I$
113	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow VI \rightarrow I$	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$
175	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow DN \rightarrow N$
216	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow G=G$
298	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow LI \rightarrow L=L \rightarrow IL \rightarrow I$
364	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow LI \rightarrow I$
386	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow KR \rightarrow K$
433	$\square \rightarrow K=K=K=K \rightarrow RK$	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$

	435	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow T=T$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TI \rightarrow IT$
	517	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IV=IV$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow VI \rightarrow V$
	587	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow AV \rightarrow V$
	618	$\square \rightarrow E \rightarrow KT=K \rightarrow E \rightarrow ED$	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow ED \rightarrow D$
	642	$\square \rightarrow N=N=N \rightarrow NS \rightarrow SN$	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$
	728	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IV \rightarrow V$
PA	20	$\square \rightarrow A \rightarrow T=T \rightarrow A=A$	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$
	27	$\square \rightarrow D \rightarrow N=N \rightarrow D=D$	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$
	28	$\square \rightarrow P=P=P=P \rightarrow PS$	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow LP \rightarrow P$
	42	$\square \rightarrow M=M=M \rightarrow L=L$	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$
	57	$\square \rightarrow R=R=R=R \rightarrow RQ$	$\square \rightarrow Q=Q=Q \rightarrow QR \rightarrow R$
	65	$\square \rightarrow S \rightarrow P=P \rightarrow S=S$	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow LS \rightarrow S$
	66	$\square \rightarrow G=G=G=G=G$	$\square \rightarrow DG \rightarrow D=D \rightarrow GD \rightarrow G$
	68	$\square \rightarrow P \rightarrow S=S \rightarrow P=P$	$\square \rightarrow P=P=P=P=P$
	85	$\square \rightarrow T \rightarrow N=N \rightarrow T \rightarrow TI$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TI \rightarrow IT$
	100	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow AV \rightarrow V$
	101	$\square \rightarrow G=G=G \rightarrow E=E$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$
	104	$\square \rightarrow K \rightarrow RK \rightarrow R \rightarrow K=K$	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$
	115	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow N=N$	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$
	142	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow K=K$	$\square \rightarrow K \rightarrow N=N \rightarrow KN \rightarrow K$
	208	$\square \rightarrow T=T \rightarrow K \rightarrow KT \rightarrow T$	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$
	225	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow C=C=C \rightarrow CS \rightarrow S$
	227	$\square \rightarrow E \rightarrow DE \rightarrow D \rightarrow E=E$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$
	251	$\square \rightarrow K \rightarrow R=R \rightarrow K=K$	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$
	268	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow IL \rightarrow I=I \rightarrow IL \rightarrow L$
	272	$\square \rightarrow G \rightarrow C=C=C=C$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow DN \rightarrow D$
	291	$\square \rightarrow S \rightarrow N \rightarrow S=S=S$	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$
	308	$\square \rightarrow I \rightarrow V=V \rightarrow I=I$	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$
	309	$\square \rightarrow K \rightarrow R=R \rightarrow K=K$	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$
	312	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow K=K$
	321	$\square \rightarrow I \rightarrow T=T \rightarrow N=N$	$\square \rightarrow YN \rightarrow Y=Y \rightarrow NY \rightarrow NK$
	322	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow V \rightarrow I=I=I=I$
	332	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow P=P$	$\square \rightarrow P=P=P \rightarrow PS \rightarrow P$
	337	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow SA \rightarrow A$
	352	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow E=E$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$
	354	$\square \rightarrow V \rightarrow I=I=I=I$	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$

	365	$\square \rightarrow Q \rightarrow P = P \rightarrow Q = Q$	$\square \rightarrow Q = Q = Q = Q = Q$
	400	$\square \rightarrow F = F = F \rightarrow P = P$	$\square \rightarrow L = L = L \rightarrow LP \rightarrow P$
	404	$\square \rightarrow A = A = A = A = A$	$\square \rightarrow S = S = S \rightarrow SA \rightarrow A$
	409	$\square \rightarrow S \rightarrow N = N = N = N$	$\square \rightarrow N = N = N = N = N$
	542	$\square \rightarrow V \rightarrow I = I \rightarrow V = V$	$\square \rightarrow V = V = V = V = V$
	552	$\square \rightarrow T = T = T = T = T$	$\square \rightarrow S = S = S \rightarrow ST \rightarrow T$
	558	$\square \rightarrow S \rightarrow A = A \rightarrow S = S$	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$
	648	$\square \rightarrow S \rightarrow C = C \rightarrow S = S$	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$
	668	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow IV \rightarrow V = V \rightarrow IV \rightarrow I$
	689	$\square \rightarrow S = S = S \rightarrow A = A$	$\square \rightarrow A = A = A = A = A$
	204	$\square \rightarrow R = R = R = R \rightarrow RK$	$\square \rightarrow R = R = R \rightarrow K = K$
	254	$\square \rightarrow N = N = N = N \rightarrow NS$	$\square \rightarrow N = N = N = N = N$
	277	$\square \rightarrow FS \rightarrow F = F \rightarrow S \rightarrow SH$	$\square \rightarrow S \rightarrow F = F \rightarrow YH \rightarrow H$
	323	$\square \rightarrow V = V = V \rightarrow VI \rightarrow IV$	$\square \rightarrow V = V = V = V = V$
	356	$\square \rightarrow R = R = R \rightarrow K \rightarrow KR$	$\square \rightarrow RK \rightarrow R = R = R = R$
NP	16	$\square \rightarrow G = G = G = G = G$	$\square \rightarrow D = D = D \rightarrow DG \rightarrow G$
	21	$\square \rightarrow N \rightarrow D = D \rightarrow ND \rightarrow D$	$\square \rightarrow N = N = N = N \rightarrow D$
	31	$\square \rightarrow R = R = R = R = R$	$\square \rightarrow K = K = K \rightarrow RK \rightarrow R$
	34	$\square \rightarrow G = G = G = G = G$	$\square \rightarrow DG = D = D \rightarrow DG \rightarrow G$
	61	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow L = L = L = LI \rightarrow I$
	98	$\square \rightarrow R = R = R = RK \rightarrow R$	$\square \rightarrow K = K = K \rightarrow RK \rightarrow R$
	100	$\square \rightarrow I = I = I \rightarrow VR \rightarrow IV$	$\square \rightarrow V = V = V = V \rightarrow IV$
	109	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow VI \rightarrow V = V \rightarrow VI \rightarrow I$
	119	$\square \rightarrow I \rightarrow V = V \rightarrow IV \rightarrow V$	$\square \rightarrow I = I = I = I \rightarrow VI$
	127	$\square \rightarrow E = E = E = E = E$	$\square \rightarrow D = D = D \rightarrow E = E$
	136	$\square \rightarrow M \rightarrow I = I \rightarrow IL \rightarrow I$	$\square \rightarrow M = M = M \rightarrow I = I$
	146	$\square \rightarrow A = A = A = A = A$	$\square \rightarrow TA \rightarrow T = T \rightarrow AT \rightarrow A$
	189	$\square \rightarrow M \rightarrow I = I \rightarrow MI \rightarrow I$	$\square \rightarrow M = M = M = M \rightarrow IM$
	214	$\square \rightarrow R = R = R = R = R$	$\square \rightarrow K = K = K \rightarrow KR \rightarrow R$
	217	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow I \rightarrow S \rightarrow GS \rightarrow S \rightarrow VS$
	283	$\square \rightarrow L = L = L = L = L$	$\square \rightarrow P = P = P \rightarrow PL \rightarrow L$
	289	$\square \rightarrow H = H = H \rightarrow YH \rightarrow H$	$\square \rightarrow Y = Y = Y = Y \rightarrow HY$
	293	$\square \rightarrow R = R = R = R = R$	$\square \rightarrow KR \rightarrow K = K \rightarrow KR \rightarrow R$
	305	$\square \rightarrow R \rightarrow K = K \rightarrow KR \rightarrow K$	$\square \rightarrow K = K = K = K = K$
	334	$\square \rightarrow H = H = H = H = H$	$\square \rightarrow NH \rightarrow N \rightarrow NH \rightarrow H = H$
	345	$\square \rightarrow S \rightarrow G = G \rightarrow S = S$	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$

	350	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow TK \rightarrow K$	$\square \rightarrow T=T=T=T \rightarrow KT$
	353	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow VI \rightarrow I$	$\square \rightarrow IV \rightarrow S=S=S \rightarrow I$
	371	$\square \rightarrow M \rightarrow V=V \rightarrow MV \rightarrow V$	$\square \rightarrow M=M=M=M \rightarrow VM$
	372	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow DE \rightarrow D=D \rightarrow DE \rightarrow E$
	375	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow GD \rightarrow D$
	400	$\square \rightarrow R \rightarrow K=K \rightarrow RK \rightarrow K$	$\square \rightarrow R=R=R=R \rightarrow KR$
	421	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow E=E$
	422	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow KR \rightarrow K=K \rightarrow KR \rightarrow R$
	423	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow TP \rightarrow P \rightarrow S \rightarrow SA \rightarrow A$
	425	$\square \rightarrow VI \rightarrow V=V \rightarrow IV \rightarrow V$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IV \rightarrow VI$
	442	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow AT \rightarrow A=A \rightarrow AT \rightarrow T$
	455	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow ED \rightarrow E=E \rightarrow ED \rightarrow D$
	473	$\square \rightarrow S \rightarrow N=N=N \rightarrow NS$	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$
	482	$\square \rightarrow S \rightarrow N=N \rightarrow S=S$	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$
	53	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow E=E=E=E \rightarrow DE$
	313	$\square \rightarrow F=F=F=F \rightarrow FV$	$\square \rightarrow Y=Y=Y=Y \rightarrow V$
M1	15	$\square \rightarrow V \rightarrow I \rightarrow V \rightarrow VI \rightarrow IV$	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow VI \rightarrow I$
	95	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow RK=RK$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow RK \rightarrow R$
	115	$\square \rightarrow V \rightarrow I \rightarrow VI \rightarrow V=V$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IV \rightarrow V$
	116	$\square \rightarrow A \rightarrow S \rightarrow A \rightarrow AS \rightarrow SA$	$\square \rightarrow A=A=A=A \rightarrow S$
	137	$\square \rightarrow T \rightarrow A \rightarrow T=T=T$	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow AT \rightarrow T$
	167	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T=T \rightarrow AT \rightarrow TA \rightarrow T$
	218	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow AT \rightarrow A=A \rightarrow AT \rightarrow T$
	231	$\square \rightarrow D \rightarrow N \rightarrow D=D=D$	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$
M2	11	$\square \rightarrow T \rightarrow I=I \rightarrow TI \rightarrow T$	$\square \rightarrow I=I=I=I \rightarrow TI$
	13	$\square \rightarrow N \rightarrow S=S \rightarrow N \rightarrow SN$	$\square \rightarrow N=N \rightarrow NS \rightarrow N \rightarrow SN$
	14	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow GE \rightarrow EG$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$
	16	$\square \rightarrow G=G=G \rightarrow E=E$	$\square \rightarrow G=G=G \rightarrow GE \rightarrow EG$
	28	$\square \rightarrow A=A \rightarrow AV \rightarrow I \rightarrow ID$	$\square \rightarrow VI \rightarrow V=V=V \rightarrow IV$
	54	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow LR \rightarrow F=F \rightarrow L \rightarrow RL$
	55	$\square \rightarrow L \rightarrow F=F \rightarrow FL \rightarrow F$	$\square \rightarrow F=F=F=F=F$
	56	$\square \rightarrow KE \rightarrow K=K=K=K$	$\square \rightarrow K \rightarrow EK \rightarrow E \rightarrow K=K$
	57	$\square \rightarrow Y=Y=Y=Y=Y$	$\square \rightarrow HY \rightarrow H=H=H \rightarrow YH$
	78	$\square \rightarrow Q=Q=Q=Q=Q$	$\square \rightarrow K=K=K=K \rightarrow QK$
	79	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow EK=EK$	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$

	82	$\square \rightarrow S \rightarrow N \rightarrow S = S = S$	$\square \rightarrow S = S = S \rightarrow N \rightarrow SN$
	86	$\square \rightarrow V = V = V = V = V$	$\square \rightarrow A = A = A = A \rightarrow VA$
	89	$\square \rightarrow G = G = G = G = G$	$\square \rightarrow SG \rightarrow S = S \rightarrow SG \rightarrow GS$
	93	$\square \rightarrow N = N = N = N = N$	$\square \rightarrow SN \rightarrow S = S = S \rightarrow NS$
	95	$\square \rightarrow E \rightarrow VE \rightarrow AV \rightarrow EV = EV$	$\square \rightarrow E = E = E = E = E$
NS1			
NS1	3	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$	$\square \rightarrow P \rightarrow S = S = S = S$
	18	$\square \rightarrow V \rightarrow I = I \rightarrow IV \rightarrow I$	$\square \rightarrow V = V = V \rightarrow I = I$
	21	$\square \rightarrow R = R = R = R = R$	$\square \rightarrow R \rightarrow Q = Q \rightarrow QR \rightarrow R$
	22	$\square \rightarrow F = F = F = F = F$	$\square \rightarrow V = V = V \rightarrow VF \rightarrow F$
	25	$\square \rightarrow K \rightarrow N = N = N = N$	$\square \rightarrow Q = Q = Q \rightarrow QN \rightarrow N$
	26	$\square \rightarrow K \rightarrow G = G = G = G$	$\square \rightarrow E = E = E \rightarrow EG \rightarrow G$
	44	$\square \rightarrow R = R \rightarrow K \rightarrow KR \rightarrow K$	$\square \rightarrow R = R = R \rightarrow KR \rightarrow K$
	56	$\square \rightarrow T = T = T = T = T$	$\square \rightarrow T \rightarrow A = A \rightarrow TA \rightarrow T$
	59	$\square \rightarrow R \rightarrow L = L \rightarrow LR \rightarrow L$	$\square \rightarrow R = R \rightarrow HR \rightarrow HL \rightarrow L$
	60	$\square \rightarrow A = A = A \rightarrow VA \rightarrow V$	$\square \rightarrow A \rightarrow V = V = V = V$
	67	$\square \rightarrow R \rightarrow W = W \rightarrow WR \rightarrow W$	$\square \rightarrow R = R \rightarrow KR \rightarrow KW \rightarrow W$
	70	$\square \rightarrow E \rightarrow KR \rightarrow K \rightarrow KE \rightarrow K$	$\square \rightarrow K = K = K = K = K$
	74	$\square \rightarrow N = N = N \rightarrow DS \rightarrow S$	$\square \rightarrow D = D = D \rightarrow DS \rightarrow S$
	75	$\square \rightarrow G \rightarrow E = E = E = E$	$\square \rightarrow E = E = E = E = E$
	76	$\square \rightarrow A \rightarrow T = T \rightarrow TA \rightarrow T$	$\square \rightarrow A = A = A \rightarrow AT \rightarrow T$
	81	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow M = M = M \rightarrow MI \rightarrow I$
	84	$\square \rightarrow V = V = V = V = V$	$\square \rightarrow VA \rightarrow A \rightarrow TA \rightarrow TV \rightarrow V$
	86	$\square \rightarrow A \rightarrow S = S \rightarrow TA \rightarrow T$	$\square \rightarrow A = A = A \rightarrow AT \rightarrow T$
	91	$\square \rightarrow AT \rightarrow A = A \rightarrow TA \rightarrow AS$	$\square \rightarrow T = T = T \rightarrow TS \rightarrow S$
	95	$\square \rightarrow L = L = L = L = L$	$\square \rightarrow SI \rightarrow I = I \rightarrow IL \rightarrow L$
	98	$\square \rightarrow M = M = M = M = M$	$\square \rightarrow M \rightarrow L = L \rightarrow ML \rightarrow M$
	114	$\square \rightarrow S = S = S \rightarrow SP \rightarrow P$	$\square \rightarrow P = P = P = P = P$
	116	$\square \rightarrow C \rightarrow Y \rightarrow C = C = C$	$\square \rightarrow C = C = C = C = C$
	125	$\square \rightarrow E = E = E \rightarrow ED \rightarrow E$	$\square \rightarrow D = D = D \rightarrow E = E$
	129	$\square \rightarrow I = I = I \rightarrow IT \rightarrow IV$	$\square \rightarrow I \rightarrow M = M \rightarrow MI \rightarrow V$
	145	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow I = I = I \rightarrow VI \rightarrow I$
	166	$\square \rightarrow L = L = L = L = L$	$\square \rightarrow L = L \rightarrow FL = FL \rightarrow L$
	171	$\square \rightarrow D = D = D = D \rightarrow NY$	$\square \rightarrow N \rightarrow I = I \rightarrow IY \rightarrow Y$
	178	$\square \rightarrow V = V = V \rightarrow VI \rightarrow V$	$\square \rightarrow IV \rightarrow I = I \rightarrow IV \rightarrow V$
	179	$\square \rightarrow G \rightarrow E \rightarrow G = G = G$	$\square \rightarrow G = G = G = G = G$
189	$\square \rightarrow G = G = G \rightarrow GD \rightarrow G$	$\square \rightarrow D = D = D \rightarrow DG \rightarrow G$	

	196	$\square \rightarrow E = E = E = E = E$	$\square \rightarrow EK \rightarrow K = K \rightarrow EK \rightarrow E$
	197	$\square \rightarrow N = N = N \rightarrow NA \rightarrow N$	$\square \rightarrow T = T \rightarrow TN \rightarrow N = N$
	206	$\square \rightarrow R = R = R = R \rightarrow RC$	$\square \rightarrow S = S = S \rightarrow SC \rightarrow C$
	211	$\square \rightarrow R = R = R = R = R$	$\square \rightarrow R = R \rightarrow RG \rightarrow GR \rightarrow R$
	213	$\square \rightarrow S = S \rightarrow P \rightarrow SP \rightarrow S$	$\square \rightarrow P = P = P \rightarrow PS \rightarrow S$
	215	$\square \rightarrow P = P = P = P = P$	$\square \rightarrow T = T = T \rightarrow TP \rightarrow P$
	217	$\square \rightarrow K \rightarrow E = E \rightarrow EK \rightarrow E$	$\square \rightarrow K = K = K \rightarrow KE \rightarrow E$
	220	$\square \rightarrow W = W \rightarrow R = R = R$	$\square \rightarrow R = R = R = R = R$
	222	$\square \rightarrow V = V \rightarrow M = M = M$	$\square \rightarrow M = M = M = M = M$
	227	$\square \rightarrow R \rightarrow G = G = G \rightarrow R$	$\square \rightarrow R = R = R = R = R$
	228	$\square \rightarrow S = S \rightarrow P = P \rightarrow S$	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$
	209	$\square \rightarrow N = N = N \rightarrow D \rightarrow DN$	$\square \rightarrow N = N = N = N = N$
NS2	3	$\square \rightarrow SF = SF \rightarrow S = S = S$	$\square \rightarrow P \rightarrow S = S = S = S$
	14	$\square \rightarrow M = M = M = M = M$	$\square \rightarrow M \rightarrow L = L \rightarrow ML \rightarrow M$
	22	$\square \rightarrow G \rightarrow R \rightarrow G = G = G$	$\square \rightarrow G = G = G = G = G$
	27	$\square \rightarrow G = G = G \rightarrow D = D$	$\square \rightarrow D = D = D = D = D$
	32	$\square \rightarrow V = V = V \rightarrow VI \rightarrow V$	$\square \rightarrow I = I = I \rightarrow IV \rightarrow V$
	34	$\square \rightarrow R \rightarrow Q = Q \rightarrow RQ \rightarrow R$	$\square \rightarrow Q = Q = Q \rightarrow QR \rightarrow RQ$
	40	$\square \rightarrow I = I = I \rightarrow IL \rightarrow I$	$\square \rightarrow L = L = L \rightarrow IL \rightarrow I$
	57	$\square \rightarrow Y = Y = Y \rightarrow YS \rightarrow Y$	$\square \rightarrow S = S \rightarrow LS \rightarrow YLS \rightarrow Y$
	63	$\square \rightarrow G \rightarrow EG \rightarrow E \rightarrow EG \rightarrow E$	$\square \rightarrow G = G = G \rightarrow GE \rightarrow G$
	86	$\square \rightarrow R \rightarrow K = K \rightarrow R = R$	$\square \rightarrow KR \rightarrow R = R = R = R$
	89	$\square \rightarrow I = I \rightarrow M \rightarrow I \rightarrow A$	$\square \rightarrow I \rightarrow TI \rightarrow T \rightarrow TA \rightarrow A$
	107	$\square \rightarrow L = L = L = L = L$	$\square \rightarrow FL \rightarrow F = F \rightarrow FL \rightarrow L$
	113	$\square \rightarrow I \rightarrow M = M \rightarrow I = I$	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$

表 4 24 各 Segment 之胺基酸變化比例表

比例的計算方式為取 5 個年代區間(扣除沒有資料的 1902 年~1918 年)一共 4 次變換機會，令有產生改變的為分子，全數機會為分母，所計算出來表格如下：

Segment	Swine transition rate	Human transition rate
PB2	0.33	0.30
PB1	0.33	0.26
PA	0.33	0.26
NP	0.27	0.43
M1	0.50	0.47
M2	0.34	0.39
NS1	0.37	0.44
NS2	0.46	0.44

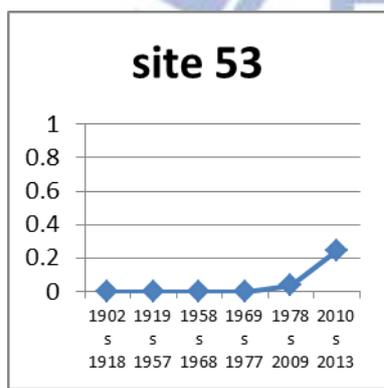


圖 4 32 在大爆發區分年代區間下，NP 位置 53 之各個年代區間 ARI 走勢圖

此為我們認定的 Validity 中從非重要特徵位置轉變為重要特徵位置的情形，1902~1918 年代段由於資料不足，故沒有相關圖表，以 0 做為表示。

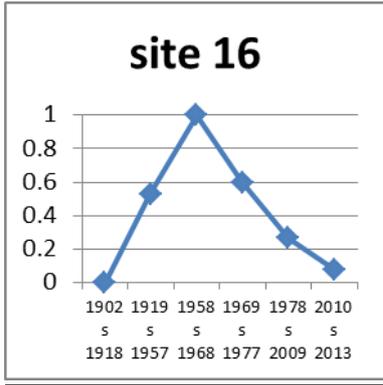


圖 4 33 在大爆發區分年代區間下，NP 位置 16 之各個年代區間 ARI 走勢圖

此為我們認定的 Validity 中從重要特徵位置轉變為非重要特徵位置的情形，1902~1918 年代段由於資料不足，故沒有相關圖表，以 0 作為表示。

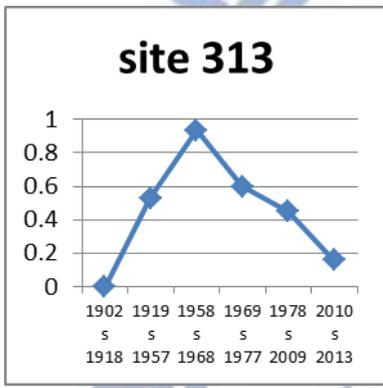


圖 4 34 在大爆發區分年代區間下，NP 位置 313 之各個年代區間 ARI 走勢圖

此為在六個年代區間下一直為重要特徵位置，但胺基酸實際上卻發生變化的情形，1902~1918 年代段由於資料不足，故沒有相關圖表，以 0 做為表示。

### 4.2.3 根據流感大爆發年代區分六個年代區間，Avian，Swine 之 A 型

#### 流感病毒蛋白質 Top-20 物種間重要特徵位置:

在此節中，我們針對 Avian 以及 Swine 兩物種使用 ARI 方法計算其中要特徵位置，儘管 Avian 與 Swine 彼此之間並不包含 Human 的相關資料，在直觀上也許會覺得與人類的 A 型流感並沒直接的關聯性，但是如同[63]文獻上所提到的，在 A 型流感中會發生 reassortment，其當中有提到 2009 年的流感早在 1998 年就有發生了豬流感病毒在禽鳥類的宿主上產生 reassortment 的情形，也就是說，豬流感可能會藉由禽鳥類的宿主發生進一步的演變，導致大爆發的發生，因此我們在這一節會針對各個大爆發年代區間中，Avian VS. Swine 相對於 Human 的胺基酸演變是否有早一步演變的可能性作探討，我們在這節使用 ARI 進行計算，一樣將年代區間根據大爆發年代分為 1902 年~1918 年、1919 年~1957 年、1958 年~1968 年、1969 年~1977 年、1978 年~2009 年，六個年代區間。在這邊由於相同的原因，也就是我們從 NCBI 資料庫下載的資料來源中，所有 Swine 的 A 型流感資料，在 1902 年~1918 年這個年代段並不存在著任何資料，因此這個年代段沒有進行 ARI 的實驗。

在套用 ARI 此計算方法作為我們的依據方法後，各個 segment 與六個年代區間計算出來的重要特徵位置數量列於表 4-25。藉由表 4-25 我們可以發現在 1978~2009 年此區間，各個 Segment 的重要特徵數量皆處於最低值，這與[63]中提到的，Swine 病毒會有藉由禽鳥類宿主傳播的特性是相符合的，禽鳥類在此年代區間與豬類的重要特徵數量為最低，亦即代表的是兩個物種在此年代區間是較為相像，具有相似特性的。

而實際上在觀看各個 Segment 的胺基酸實際演變情形，我們建立了表 4-26，在表中我們可以發現，如同[63]中所提到的，所謂的 Avian-like Swine H1N1，在多個重要特徵位置皆可以表現出這種特性，舉例來說，像是 PB2 的位置 382，在 1978 年~2009 年這個區間中，Swine 的代表胺基酸由原本的 V 轉變為 Avian-like 的 I，位置 66 Swine 的代表胺基酸由原本的 T 轉變為 Avian-like 的 M，位置 199 Swine 的代表胺基酸由原本的 S 轉變為 Avian-like 的 A 或是位置 82 Swine 由原本的 S 轉變為 Avian-like 的 N，相對的，在 4.2.1 節當中 PB2 Avian VS. Human 的重要特徵位置在相對應的位置 66，82，199，382 在胺基酸的轉換就沒有 Avian VS. Swine 來的那麼迅速，在 1978~2009 年代段的胺基酸表現都是兩者各半，像是 TM，NS，SA，IV 此種形式，這種結果與[63]文中所提到的 Avian-like Swine H1N1 發生在大爆發之前有著相似的結果，在這邊得到藉由 ARI 計算，能夠得到與實際的演化極為相似的結果，因此我們也認為 ARI 的分年代計算，對於此種 Avian-like Swine 病毒與大爆發之間的病毒能夠得到近似演化的結果。

表 4 25 以大爆發年代區分六個年代區間下，Avian VS. Swine 各個 Segment 的重要特徵位置數量表

Segment	*1902~1918	1919~1957	1958~1968	1969~1977	1978~2009	2010~2013	平均	標準差
PB2	0	20	20	20	0	9	13.80	9.07
PB1	0	17	20	20	3	13	14.60	7.09
PA	0	18	20	20	4	6	13.60	7.92
NP	0	9	20	20	7	20	15.20	6.61
M1	0	4	7	2	2	5	4.00	2.12
M2	0	7	11	10	0	1	5.80	5.07
NS1	0	18	20	11	11	20	16.00	4.64
NS2	0	7	10	9	5	8	7.80	1.92

\*因 Swine 在該年代並沒有任何序列資料，故無法進行 ARI 計算取得重要特徵位置。

表 4 26 大爆發年代區分六個年代區間情況下，Avian VS. Swine 各個 Segment 重要特徵位置胺基酸的實際變化表

其中表格中位置顏色分別代表的意義：

黑色表示 Validity，從重要特徵位置演變成一個非重要特徵位置。

紅色表示 Validity，從非重要特徵位置演變成重要特徵位置。

藍色表示 Identity，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，其胺基酸存在著變化者。

綠色(Identity)，在所有年代區間下一直為重要特徵位置，且胺基酸十分穩定沒有發生變化者。

表格中 Amino acid 顏色分別代表的意義：

黑色表示兩物種所代表之比例最大胺基酸為相同的胺基酸。

紅色表示兩物種所代表之比例最大胺基酸為相異的胺基酸。

\*由於 1902~1918 年代無法計算重要特徵位置，所以胺基酸以□代替表示

大爆發年代區分六個年代區間情況下，Avian VS. Swine 各個 Segment 重要特徵位置胺基酸的實際變化情形。

Segment	Position	Avian amino acid transition	Swine amino acid transition
PB2	9	□→D=D=D=D=D	□→D=D→N→D=D
	22	□→K=K=K=K=K	□→R=R=R→K=K
	64	□→M=M=M=M=M	□→I=I=I→M=M
	66	□→M=M=M=M=M	□→T=T=T→M=M
	80	□→K=K=K=K=K	□→K→R=R→K=K

82	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow N=N$
106	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow A=A \rightarrow T=T$
114	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow I \rightarrow V=V=V=V$
184	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow M=M=M \rightarrow T \rightarrow TA$
195	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow D \rightarrow E=E \rightarrow D=D$
199	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow A=A$
238	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow A=A \rightarrow T=T$
243	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow M=M$
265	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow N=N$
292	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I \rightarrow V=V \rightarrow I=I$
368	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R \rightarrow K=K \rightarrow R=R$
382	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow I=I$
444	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow V \rightarrow IV \rightarrow I \rightarrow V=V$
453	$\square \rightarrow P=P=P=P=P$	$\square \rightarrow P=P \rightarrow S \rightarrow P \rightarrow PS$
467	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow M=M$
475	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow M=M=M \rightarrow L=L$
480	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow V=V$
508	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R \rightarrow Q=Q \rightarrow R=R$
539	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow I=I$
627	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow E=E$
637	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow A \rightarrow T=T=T=T$
649	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow V \rightarrow I=I \rightarrow VI \rightarrow V$
660	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow R \rightarrow K=K=K=K$
661	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow A \rightarrow G \rightarrow S \rightarrow A=A$
676	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow NT \rightarrow N \rightarrow T=T$
684	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow T=T \rightarrow A=A \rightarrow AS$
699	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow K \rightarrow R=R \rightarrow K=K$
702	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow R=R \rightarrow K=K=K$
65	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow ED \rightarrow D$
147	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IT \rightarrow T$
271	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow TA \rightarrow A$
340	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow K=K \rightarrow R \rightarrow RK \rightarrow K$
559	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T=T=T=T \rightarrow SI$
588	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow AT \rightarrow T$
590	$\square \rightarrow G=G=G=G=G$	$\square \rightarrow G=G=G \rightarrow GS \rightarrow S$
591	$\square \rightarrow Q=Q=Q=Q=Q$	$\square \rightarrow Q=Q=Q \rightarrow QR \rightarrow R$
645	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow M=M=M \rightarrow ML \rightarrow L$

PB1	52	$\square \rightarrow KR \rightarrow K=K=K=K$	$\square \rightarrow K \rightarrow R=R \rightarrow KR \rightarrow K$
	80	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow T=T \rightarrow S=S$
	97	$\square \rightarrow EG \rightarrow E=E=E=E$	$\square \rightarrow K \rightarrow KR \rightarrow K \rightarrow E=E$
	129	$\square \rightarrow Y=Y=Y=Y=Y$	$\square \rightarrow Y \rightarrow F=F \rightarrow Y=Y$
	152	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow SL \rightarrow S$
	158	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow N \rightarrow SN \rightarrow S \rightarrow N=N$
	177	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow G \rightarrow E=E=E=E$
	182	$\square \rightarrow TI \rightarrow T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow V=V \rightarrow T=T$
	200	$\square \rightarrow IV \rightarrow V=V=V=V$	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$
	211	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow RK \rightarrow K=K \rightarrow RK \rightarrow R$
	218	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow L \rightarrow I \rightarrow L=L=L$
	261	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow N \rightarrow S=S=S=S$
	368	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow V \rightarrow I=I=I=I$
	374	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow A=A$
	379	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow K \rightarrow R=R \rightarrow K=K$
	383	$\square \rightarrow E \rightarrow DE \rightarrow E=E=E$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow E=E$
	400	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow A=A \rightarrow T=T$
	435	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow T=T$
	473	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow V=V$
	576	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow L=L$
	618	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow E \rightarrow KT=K \rightarrow E \rightarrow ED$
	648	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow A \rightarrow S=S \rightarrow A=A$
	654	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow T=T=T \rightarrow S=S$
	667	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I \rightarrow IV \rightarrow V \rightarrow I=I$
	739	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow E=E$
	752	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow E=E$
	179	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow M=M=M \rightarrow MI \rightarrow I$
	336	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow VI \rightarrow I$
	339	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I=I \rightarrow V \rightarrow IM \rightarrow M$
	361	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow N=N \rightarrow SR \rightarrow R$
	430	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow K \rightarrow E=E \rightarrow KR \rightarrow K$
	433	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow K=K=K=K \rightarrow RK$
	486	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow RK \rightarrow K$
584	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow QH \rightarrow Q$	
621	$\square \rightarrow Q=Q=Q=Q=Q$	$\square \rightarrow K \rightarrow Q=Q \rightarrow R=R$	
638	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow ED \rightarrow D$	

	642	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow N=N=N \rightarrow NS \rightarrow SN$
	741	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow AS \rightarrow S$
	581	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow DE \rightarrow D$
PA	20	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow A \rightarrow T=T \rightarrow A=A$
	29	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow R \rightarrow K=K=K=K$
	42	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow M=M=M \rightarrow L=L$
	55	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow N=N=N \rightarrow D=D$
	65	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow P=P \rightarrow S=S$
	68	$\square \rightarrow P=P=P=P=P$	$\square \rightarrow P \rightarrow S=S \rightarrow P=P$
	85	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow N=N \rightarrow T \rightarrow TI$
	101	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow G=G=G \rightarrow E=E$
	115	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow N=N$
	142	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow K=K$
	208	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T=T \rightarrow K \rightarrow KT \rightarrow T$
	241	$\square \rightarrow C=C=C=C=C$	$\square \rightarrow Y=Y=Y \rightarrow C=C$
	272	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow G \rightarrow C=C=C=C$
	277	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow FS \rightarrow F=F \rightarrow S \rightarrow SH$
	308	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I \rightarrow V=V \rightarrow I=I$
	309	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow K \rightarrow R=R \rightarrow K=K$
	321	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow I \rightarrow T=T \rightarrow N=N$
	332	$\square \rightarrow P=P=P=P=P$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow P=P$
	350	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow S \rightarrow D=D \rightarrow N=N$
	352	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow E=E$
	354	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow V \rightarrow I=I=I=I$
	356	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow K \rightarrow KR$
	357	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow I \rightarrow V \rightarrow T=T$
	365	$\square \rightarrow Q=Q=Q=Q=Q$	$\square \rightarrow Q \rightarrow P=P \rightarrow Q=Q$
	400	$\square \rightarrow PQ \rightarrow P \rightarrow PQ \rightarrow PS \rightarrow P$	$\square \rightarrow F=F=F \rightarrow P=P$
	534	$\square \rightarrow P=P=P=P=P$	$\square \rightarrow P=P \rightarrow L \rightarrow P=P$
	542	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow V \rightarrow I=I \rightarrow V=V$
	549	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow L \rightarrow V=V \rightarrow L=L$
	558	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow A=A \rightarrow S=S$
	648	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow C=C \rightarrow S=S$
	689	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow A=A$
	716	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow K=K$
	256	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R=R=R=R \rightarrow QK$

	362	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow K=K=K=K \rightarrow R$
	382	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow D=D=D \rightarrow DE \rightarrow D$
	388	$\square \rightarrow S=S=S=S \rightarrow SG$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow G=G$
	407	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IV \rightarrow V$
	409	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow N=N=N=N$
NP			
	100	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow VR \rightarrow IV$
	105	$\square \rightarrow V \rightarrow M=M \rightarrow MV \rightarrow M$	$\square \rightarrow MI \rightarrow M=M=M=M$
	345	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow G=G \rightarrow S=S$
	373	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow A=A \rightarrow TA=TA$
	447	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow IM=M=M=M=M$
	473	$\square \rightarrow NS \rightarrow N=N=N=N$	$\square \rightarrow S \rightarrow N=N=N \rightarrow NS$
	482	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S \rightarrow N=N \rightarrow S=S$
	21	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow N \rightarrow D=D \rightarrow ND \rightarrow D$
	119	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I \rightarrow V=V \rightarrow IV \rightarrow V$
	136	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$	$\square \rightarrow M \rightarrow I=I \rightarrow IL \rightarrow I$
	189	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow M \rightarrow I=I \rightarrow MI \rightarrow I$
	190	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow V=V \rightarrow A \rightarrow VA \rightarrow A$
	289	$\square \rightarrow Y=Y=Y=Y=Y$	$\square \rightarrow H=H=H \rightarrow YH \rightarrow H$
	305	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R \rightarrow K=K \rightarrow KR \rightarrow K$
	350	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow TK \rightarrow K$
	351	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow RK \rightarrow KR \rightarrow K=K=K$
	357	$\square \rightarrow Q=Q=Q=Q=Q$	$\square \rightarrow Q \rightarrow K=K \rightarrow KQ \rightarrow K$
	371	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow M \rightarrow V=V \rightarrow MV \rightarrow V$
	377	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow S=S=S \rightarrow NS \rightarrow N$
	400	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R \rightarrow K=K \rightarrow RK \rightarrow K$
	425	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow VI \rightarrow V=V \rightarrow IV \rightarrow V$
	430	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow TI \rightarrow V \rightarrow I \rightarrow TS \rightarrow S$
	433	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow N=N \rightarrow TN \rightarrow N$
	444	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IV \rightarrow V$
	452	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R \rightarrow K=K \rightarrow KR \rightarrow K$
	456	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow V \rightarrow L=L \rightarrow VL \rightarrow L$
	33	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow I=I=I \rightarrow IV \rightarrow I$
M1			
	15	$\square \rightarrow IV \rightarrow V=V \rightarrow VI \rightarrow IV$	$\square \rightarrow V \rightarrow I \rightarrow V \rightarrow VI \rightarrow IV$
	95	$\square \rightarrow R=R=R=R \rightarrow RK$	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow RK=K$
	115	$\square \rightarrow V=V=V=V=V$	$\square \rightarrow V \rightarrow I \rightarrow VI \rightarrow V=V$

	121	$\square \rightarrow T \rightarrow TA \rightarrow T=T=T$	$\square \rightarrow A=A=A \rightarrow TA=TA$
	137	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow A \rightarrow T=T=T$
	219	$\square \rightarrow VT \rightarrow I=I=I=I$	$\square \rightarrow I=I=I=I=I$
	231	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow D \rightarrow N \rightarrow D=D=D$
	30	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow D=D=D=D \rightarrow SD$
	116	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow A \rightarrow S \rightarrow A \rightarrow AS \rightarrow SA$
	142	$\square \rightarrow V=V=V=V \rightarrow VG$	$\square \rightarrow V=V=V=V \rightarrow AV$
	209	$\square \rightarrow A=A=A=A=A$	$\square \rightarrow A=A=A=A \rightarrow TA$
	214	$\square \rightarrow Q=Q=Q=Q=Q$	$\square \rightarrow Q=Q=Q \rightarrow QH \rightarrow HQ$
M2	11	$\square \rightarrow T=T=T=T=T$	$\square \rightarrow T \rightarrow I=I \rightarrow TI \rightarrow T$
	13	$\square \rightarrow N=N=N=N=N$	$\square \rightarrow N \rightarrow S=S \rightarrow N \rightarrow SN$
	14	$\square \rightarrow G=G=G=G=G$	$\square \rightarrow E=E=E \rightarrow GE \rightarrow EG$
	16	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow G=G=G \rightarrow E=E$
	18	$\square \rightarrow R \rightarrow KR \rightarrow K \rightarrow KR \rightarrow K$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow RK=RK$
	20	$\square \rightarrow S=S=S=S=S$	$\square \rightarrow N=N=N \rightarrow NS \rightarrow SN$
	28	$\square \rightarrow I=I=I=I \rightarrow IV$	$\square \rightarrow A=A \rightarrow AV \rightarrow I \rightarrow ID$
	55	$\square \rightarrow L=L=L \rightarrow LF \rightarrow FL$	$\square \rightarrow L \rightarrow F=F \rightarrow FL \rightarrow F$
	56	$\square \rightarrow K=K=K=K=K$	$\square \rightarrow KE \rightarrow K=K=K=K$
	79	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow K=K=K \rightarrow EK=EK$
	82	$\square \rightarrow SN \rightarrow S=S=S \rightarrow SN$	$\square \rightarrow S \rightarrow N \rightarrow S=S=S$
	95	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow E \rightarrow VE \rightarrow AV \rightarrow EV=EV$
	77	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow R=R=R \rightarrow RQ \rightarrow QR$
NS1	27	$\square \rightarrow LM \rightarrow L \rightarrow LM=LM=LM$	$\square \rightarrow L=L=L=L=L$
	53	$\square \rightarrow D=D=D=D=D$	$\square \rightarrow D \rightarrow N=N \rightarrow DE \rightarrow D$
	75	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow G \rightarrow E=E=E=E$
	116	$\square \rightarrow C=C \rightarrow CM \rightarrow C=C$	$\square \rightarrow C \rightarrow Y \rightarrow C=C=C$
	127	$\square \rightarrow N=N \rightarrow NR \rightarrow N=N$	$\square \rightarrow S \rightarrow N=N=N=N$
	179	$\square \rightarrow G=G=G=G=G$	$\square \rightarrow G \rightarrow E \rightarrow G=G=G$
	197	$\square \rightarrow T=T \rightarrow TN=TN \rightarrow T$	$\square \rightarrow N=N=N \rightarrow NA \rightarrow N$
	206	$\square \rightarrow S=S \rightarrow SR \rightarrow S=S$	$\square \rightarrow R=R=R=R \rightarrow RC$
	209	$\square \rightarrow D=D \rightarrow DN=DN \rightarrow D$	$\square \rightarrow N=N=N \rightarrow D \rightarrow DN$
	220	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow W=W \rightarrow R=R=R$
	222	$\square \rightarrow M=M=M=M=M$	$\square \rightarrow V=V=V \rightarrow M=M$
	224	$\square \rightarrow R=R=R=R=R$	$\square \rightarrow G \rightarrow R=R=R=R$
	227	$\square \rightarrow E=E=E=E=E$	$\square \rightarrow R \rightarrow G=G=G=G$

	230	$\square \rightarrow V = V = V = V = V$	$\square \rightarrow V \rightarrow I = I \rightarrow V = V$
	18	$\square \rightarrow V = V \rightarrow VI \rightarrow V = V$	$\square \rightarrow V \rightarrow I = I \rightarrow IV \rightarrow I$
	25	$\square \rightarrow Q = Q \rightarrow QR \rightarrow Q = Q$	$\square \rightarrow K \rightarrow N = N = N = N$
	26	$\square \rightarrow E = E \rightarrow ED \rightarrow E = E$	$\square \rightarrow K \rightarrow G = G = G = G$
	48	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$	$\square \rightarrow S = S = S \rightarrow SN \rightarrow N$
	59	$\square \rightarrow R = R \rightarrow RM \rightarrow R = R$	$\square \rightarrow R \rightarrow L = L \rightarrow LR \rightarrow L$
	60	$\square \rightarrow A = A \rightarrow AE = AE = AE$	$\square \rightarrow A = A = A \rightarrow VA \rightarrow V$
	67	$\square \rightarrow R = R \rightarrow RD \rightarrow R = R$	$\square \rightarrow R \rightarrow W = W \rightarrow WR \rightarrow W$
	74	$\square \rightarrow D = D = D = D = D$	$\square \rightarrow N = N = N \rightarrow DS \rightarrow S$
	76	$\square \rightarrow A = A \rightarrow AN \rightarrow A = A$	$\square \rightarrow A \rightarrow T = T \rightarrow TA \rightarrow T$
	86	$\square \rightarrow A = A = A = A = A$	$\square \rightarrow A \rightarrow S = S \rightarrow TA \rightarrow T$
	111	$\square \rightarrow V = V \rightarrow VI \rightarrow V = V$	$\square \rightarrow V = V = V \rightarrow IV \rightarrow I$
	112	$\square \rightarrow A = A \rightarrow AT = AT = AT$	$\square \rightarrow A = A = A \rightarrow IA \rightarrow I$
	213	$\square \rightarrow P = P = P = P = P$	$\square \rightarrow S = S \rightarrow P \rightarrow SP \rightarrow S$
	217	$\square \rightarrow K = K = K = K = K$	$\square \rightarrow K \rightarrow E = E \rightarrow EK \rightarrow E$
	228	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$	$\square \rightarrow S = S \rightarrow P = P \rightarrow S$
	229	$\square \rightarrow E = E = E = E = E$	$\square \rightarrow S = S = S \rightarrow P = P$
	91	$\square \rightarrow T = T = T = T = T$	$\square \rightarrow AT \rightarrow A = A \rightarrow TA \rightarrow AS$
	125	$\square \rightarrow D = D = D = D = D$	$\square \rightarrow E = E = E \rightarrow ED \rightarrow E$
	178	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow V = V = V \rightarrow VI \rightarrow V$
	189	$\square \rightarrow D = D = D = D = D$	$\square \rightarrow G = G = G \rightarrow GD \rightarrow G$
NS2	3	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$	$\square \rightarrow SF = SF \rightarrow S = S = S$
	22	$\square \rightarrow G = G \rightarrow GE \rightarrow G = G$	$\square \rightarrow G \rightarrow R \rightarrow G = G = G$
	27	$\square \rightarrow D = D = D = D = D$	$\square \rightarrow G = G = G \rightarrow D = D$
	60	$\square \rightarrow S \rightarrow SN = SN \rightarrow S = S$	$\square \rightarrow N = N = N \rightarrow SN = SN$
	86	$\square \rightarrow R = R \rightarrow RI \rightarrow R = R$	$\square \rightarrow R \rightarrow K = K \rightarrow R = R$
	113	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow I \rightarrow M = M \rightarrow I = I$
	34	$\square \rightarrow Q = Q = Q = Q = Q$	$\square \rightarrow R \rightarrow Q = Q \rightarrow RQ \rightarrow R$
	40	$\square \rightarrow L = L \rightarrow LI = LI \rightarrow L$	$\square \rightarrow I = I = I \rightarrow IL \rightarrow I$
	48	$\square \rightarrow A = A \rightarrow AS \rightarrow A = A$	$\square \rightarrow A = A = A \rightarrow AT \rightarrow T$
	63	$\square \rightarrow G = G \rightarrow GA \rightarrow G = G$	$\square \rightarrow G \rightarrow EG \rightarrow E \rightarrow EG \rightarrow E$
	89	$\square \rightarrow I = I \rightarrow KI \rightarrow I = I$	$\square \rightarrow I = I \rightarrow M \rightarrow I \rightarrow A$
	32	$\square \rightarrow I = I = I = I = I$	$\square \rightarrow V = V = V \rightarrow VI \rightarrow V$
	57	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$	$\square \rightarrow Y = Y = Y \rightarrow YS \rightarrow Y$
	70	$\square \rightarrow S = S = S = S = S$	$\square \rightarrow G = G = G = G = G$

## 五、結論

過去學者藉由不同的計算方法找出流行性感病毒蛋白質序列中具有特別意義用以判別相異物種的胺基酸位置[2, 3, 4]，並將這些位置稱之為重要特徵位置，並透過這些經由計算所得到的重要特徵位置探討於流行性感病毒蛋白質序列中其胺基酸演化的可能意義，本研究藉由 **ARI (Adjusted Rand Index)**計算物種間流行性感病毒蛋白質序列不同胺基酸位置成為重要特徵位置的可能性，並也實作相關學者所使用的計算方法 **Entropy**，**MI(Mutual Information)**，並對於三種方法進行比較，最後得到 **ARI** 是一個在絕大多數情形都不會輸給其他方法的一種計算方法，雖然差異性可能並不是達到決定性的大差異，但是以大於等於的概念來選擇方法時，**ARI** 就會是一個最佳的選擇。

而我們藉由 **ARI** 此計算方法，計算出 **Avian vs. Human**，**Swine vs. Human**，**Avian vs. Swine** 三組物種間的重要特徵位置，所使用的年代為 1902 年至 2013 年，於相關學者相比已經有一定程度的差異性，除了所使用的計算方法造成的差異性以外，年代演變所造成的差異性也占據了舉足輕重的地位，因此藉由 **ARI** 所計算出來的重要特徵位置，在與相關學者進行得比較之後，我們得到了與相關學者的異同，實驗的結果讓我們發現，在經過了 2009 年的大爆發之後，相關的重要特徵位置產生了不少的演變，有些原先為重要特徵位置演變為非重要特徵位置，相反的原先為非重要特徵位置也有變成重要特徵位置的例子，這種相關的變化除了能夠提供相關的研究學者那些位置在目前的全年代計算下為重要特徵位置之外，進而引發了我們對於重要特徵位置的演變是否能反映實際演化情形，因此進行了 4.2 的相關實驗。

而 4.2 的相關實驗結果與我們預期的結果也有相當程度的相似性，藉由分年代段的重要特徵演變研究，我們發現重要特徵的演變可以反映許多實際演化情形的實驗結果，像是在 4.2 下提到的許多例子，符合 **Validity**，與 **Identity** 的幾種特性，皆有相關的實際演化實驗有著相對應的實驗結果，而胺基酸的變異程度與實際上蛋白質的演化特性也能夠做到相當程度的對應，因此我們認為，藉由分割年代段的重要特徵位置計算，我們能夠藉由實驗結果得到相對應的病毒演化可能性，進而對相關的研究學者提供值得研究優先權較高的幾個位置，也就是說，與 **PB2-590**，**591** 同個歸類，或是 **PB2-627** 同個歸類.....等等都值得進行在 4.2 節所提供的相關文獻進的實際演化實驗。以及以後若是有新的 A 型流感病毒資料，也可以進行本文中所提到的 **ARI** 實驗，進一步得到值得進行實際演化實驗的幾個重要特徵位置。

## 參考文獻:

- [1] Behrens G , Kamps BS , Hoffmann C , Preiser W (2006) Influenza Report 2006. Flying Publisher.
- [2] Chen GW , Shih SR (2009) Genomic Signatures of Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Virus. *Emerging Infectious Diseases* 15(2): 1897-1903.
- [3] Miotto O , Heiny AT , Albrecht R , García-Sastre A , Tan TW , et al. (2010) Complete-Proteome Mapping of Human Influenza A Adaptive Mutations: Implications for Human Transmissibility of Zoonotic Strains. *PLoS ONE* 5(2): e9025.
- [4] Pan C , Cheung B , Tan S , Li C , Li L , Liu S , Jiang S (2010) Genomic Signature and Mutation Trend Analysis of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza A Virus. *PLoS ONE* 5(3): e9549.
- [5] Capual , Alexander DJ (2002) Avian influenza and human health. *Acta Trop* 83(1): 1-6.
- [6] Chen W , Calvo PA , Malide D , Gibbs J , Schubert U , Bacik I , Basta S , O'Neill R , Schickli J , Palese P , Henklein P , Bennink JR , Yewdell JW (2001) A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nat Med* 7(12): 1306-12.
- [7] Zamarin D , Ortigoza MB , Palese P (2006) Influenza A virus PB1-F2 protein contributes to viral pathogenesis in mice. *J. Virol* 80(16): 7976-83.
- [8] Larkin MA , Blackshields G , Brown NP , Chenna R , McGettigan PA , McWilliam H , et al. (2007) ClustalW and ClustalX version 2. *Bioinformatics* 23(21): 2947-8.
- [9] Edgar RC (2004) MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucl Acids Res* 32(5): 1792-1797.
- [10] Chawla NV (2005) Data mining for imbalanced datasets: An overview In: *The Data Mining and Knowledge Discovery Handbook* 5: 853-867.
- [11] Liu YC , B.S. (2004) The Effect of Oversampling and Undersampling on Classifying Imbalanced Text Datasets. M.S. Thesis , University of Texas at Austin.
- [12] Hubert L , Arabie P (1985) Comparing partitions. *J Classif* 2: 193-218.
- [13] Rand WM (1971) Objective criteria for the evaluation of clustering methods. *J Am. Stat. Assoc.* 66(336): 846-850.
- [14] Milligan GW , Cooper MC (1986) A study of the comparability of external criteria for hierarchical cluster analysis. *Multivariate Behavioral Research* 21: 441-458.
- [15] Thaa B , Herrmann A , Veit M (2009) The polybasic region is not essential for membrane binding of the matrix protein M1 of influenza virus. *Virology* 383(1): 150-155.
- [16] Baudin F , Petit I , Weissenhorn W , Ruigrok RW (2001) In vitro dissection of the membrane and RNP binding activities of influenza virus M1 protein. *Virology* 281(1): 102-8.
- [17] Lamb RA , Zebedee SL , Richardson CD (1985) Influenza virus M2 protein is an integral membrane protein expressed on the infected-cell surface. *Cell* 40(3): 627-633.
- [18] Tian C , Gao PF , Pinto LH , Lamb RA , Cross TA. (2003) Initial structural and dynamic characterization of the M2 protein transmembrane and amphipathic helices in lipid bilayers.

Protein Science 12: 2597–2605.

[19] Hull JD, Gilmore R, Lamb RA. (1988) Integration of a small integral membrane protein, M2, of influenza virus into the endoplasmic reticulum: analysis of the internal signal-anchor domain of a protein with an ectoplasmic NH<sub>2</sub> terminus. *J Cell Biol.* 106(5): 1489-98.

[20] Chen BJ, Leser GP, Jackson D, Lamb RA. (2008) The influenza virus M2 protein cytoplasmic tail interacts with the M1 protein and influences virus assembly at the site of virus budding. *J Virol* 82(20): 10059-70.

[21] Crowe SR, Miller SC, Brown DM, Adams PS, Dutton RW, Harmsen AG, Lund FE, Randall TD, Swain SL, Woodland DL (2006) Uneven distribution of MHC class II epitopes within the influenza virus. *Vaccine* 24: 457–467.

[22] Mehle A, Doudna JA (2009) Adaptive strategies of the influenza virus polymerase for replication in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(50): 21312-6.

[23] Mukaigawa J, Nayak DP (1991) Two signals mediate nuclear localization of influenza virus (A/WSN/33) polymerase basic protein 2. *J Virol* 65(1): 245–253.

[24] Poole E, Elton D, Medcalf L, Digard P (2004) Functional domains of the influenza A virus PB2 protein: identification of NP- and PB1-binding sites. *Virology* 321(1): 120–133.

[25] Honda A, Mizumoto K, Ishihama A (1999) Two separate sequences of PB2 subunit constitute the RNA cap-binding site of influenza virus RNA polymerase. *Genes Cells* 4(8): 475–485.

[26] Fechter P, Mingay L, Sharps J, Chambers A, Fodor E, et al. (2003) Two aromatic residues in the PB2 subunit of influenza A RNA polymerase are crucial for cap binding. *J Biol Chem* 278(22): 20381–20388.

[27] Ichihashi T, Yoshida R, Sugimoto C, Takada A, Kajino K (2011) Cross-Protective Peptide Vaccine against Influenza A Viruses Developed in HLA-A\*2402 Human Immunity Model. *PLoS One* 6(9): e24626.

[28] Ohtsu Y, Honda Y, Sakata Y, Kato H, Toyoda T (2001) Fine mapping of the subunit binding sites of influenza virus RNA polymerase. *International Congress Series* 1219: 463-469

[29] Nath ST, Nayak DP (1990) Function of two discrete regions is required for nuclear localization of polymerase basic protein 1 of A/WSN/33 influenza virus (H1 N1). *Mol Cell Biol.* 10(8): 4139–4145.

[30] Jung TE, Brownlee GG (2006) A new promoter-binding site in the PB1 subunit of the influenza A virus polymerase. *J Gen Virol* 87: 679–688.

[31] Gonzalez S, Ortin J (1999) Distinct regions of influenza virus PB1 polymerase subunit recognize vRNA and cRNA templates. *EMBO J* 18(13): 3767–3775.

[32] Gianfrani C, Oseroff C, Sidney J, Chesnut RW, Sette A (2000) Human memory CTL response specific for influenza A virus is broad and multispecific. *Hum Immunol* 61: 438–452.

[33] Deng Y, Yewdell JW, Eisenlohr LC, Bennink JR (1997) MHC affinity, peptide liberation, T cell repertoire, and immunodominance all contribute to the paucity of MHC

- class I-restricted peptides recognized by antiviral CTL. *J Immunol* 158: 1507-1515.
- [34] Nieto A, de la Luna S, Barcena J, Portela A, Ortín J (1994) Complex structure of the nuclear translocation signal of influenza virus polymerase PA subunit. *J Gen Virol* 75: 29–36.
- [35] Sanz-Ezquerro JJ, Zúrcher T, de la Luna S, Ortín J, Nieto A (1996) The aminoterminal one-third of the influenza virus PA protein is responsible for the induction of proteolysis. *J Virol* 70(3): 1905–1911.
- [36] He X, Zhou J, Bartlam M, Zhang R, Ma J, et al. (2008) Crystal structure of the polymerase PA(C)-PB1(N) complex from an avian influenza H5N1 virus. *Nature* 454(7208): 1123–1126.
- [37] Biswas SK, Boutz PL, Nayak DP (1998) Influenza Virus Nucleoprotein Interacts with Influenza Virus Polymerase Proteins. *J Virol* 72(7): 5493–5501.
- [38] Ozawa M, Fujii K, Muramoto Y, Yamada S, Yamayoshi S, et al. (2007) Contributions of two nuclear localization signals of influenza A virus nucleoprotein to viral replication. *J Virol* 81(1): 30–41.
- [39] Ye Z, Robinson D, Wagner RR (1995) Nucleus-Targeting Domain of the Matrix Protein (M1) of Influenza Virus. *J Virol* 69(3): 1964–1970.
- [40] Akarsu H, Burmeister WP, Petosa C, Petit I, Müller CW, et al. (2003) Crystal structure of the M1 protein-binding domain of the influenza A virus nuclear export protein (NEP/NS2). *EMBO J* 22(18): 4646–4655.
- [41] Lee YH, Ha do LA, Simmons C, de Jong MD, Chau NV, Schumacher R, Peng YC, McMichael AJ, Farrar JJ, Smith GL, Townsend RM, Askonas BA, Rowland-Jones S, Dong T (2008) Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals. *J Clin Invest* 118(10): 3478–3490.
- [42] Hale BG, Randall RE, Ortín J, Jackson D (2008) The multifunctional NS1 protein of influenza A viruses. *J Gen Virol* 89(10): 2359-76.
- [43] Qian XY, Chien CY, Lu Y, Montelione GT, Krug RM (1995) An aminoterminal polypeptide fragment of the influenza virus NS1 protein possesses specific RNA-binding activity and largely helical backbone structure. *RNA* 1(9): 948–956.
- [44] Bornholdt ZA, Prasad BV (2008) X-ray structure of NS1 from a highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Nature* 456(7224): 985-8.
- [45] Hale BG, Barclay WS, Randall RE, Russell RJ. (2008) Structure of an avian influenza A virus NS1 protein effector domain. *Virology* 378(1): 1-5.
- [46] Heikkinen LS, Kazlauskas A, Melén K, Wagner R, Ziegler T, Julkunen I, Saksela K. (2008) Avian and 1918 Spanish influenza A virus NS1 proteins bind to Crk/CrkL Src homology 3 domains to activate host cell signaling. *J Biol Chem*. 283(9): 5719-27.
- [47] Shin YK, Liu Q, Tikoo SK, Babiuk LA, Zhou Y (2007) Influenza A virus NS1 protein activates the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway by direct interaction with the

p85 subunit of PI3K. *J Gen Virol* 88: 13–18.

[48] Li Y, Yamakita Y, Krug RM (1998) Regulation of a nuclear export signal by an adjacent inhibitory sequence: the effector domain of the influenza virus NS1 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 4864–4869.

[49] Aragón T, de la Luna S, Novoa I, Carrasco L, Ortín J, et al. (2000) Eukaryotic translation initiation factor 4G1 is a cellular target for NS1 protein, a translational activator of influenza virus. *Mol Cell Biol* 20(17): 6259–6268.

[50] Kochs G, García-Sastre A, Martínez-Sobrido L (2007) Multiple anti-interferon actions of the influenza A virus NS1 protein. *J Virol* 81(13): 7011–7021.

[51] Chen Z, Li Y, Krug RM (1999) Influenza A virus NS1 protein targets poly(A)-binding protein II of the cellular 3'-end processing machinery. *EMBO J* 18(8): 2273–2283.

[52] Obenauer JC, Denson J, Mehta PK, et al. (2006) Large-scale sequence analysis of avian influenza isolates. *Science* 311(5767): 1576–1580.

[53] Greenspan D, Palese P, Krystal M (1988) Two nuclear location signals in the influenza virus NS1 nonstructural protein. *J Virol* 62(8): 3020–3026.

[54] Babon JA, Cruz J, Orphin L, Pazoles P, Co MD, Ennis FA, Terajima M (2009) Genome-wide screening of human T-cell epitopes in influenza A virus reveals a broad spectrum of CD4(+) T-cell responses to internal proteins, hemagglutinins, and neuraminidases. *Hum Immunol.* 70(9): 711-21.

[55] Assarsson E, Bui HH, Sidney J, Zhang Q, Glenn J, Oseroff C, Mbawuike IN, Alexander J, Newman MJ, Grey H, Sette A (2008) Immunomic analysis of the repertoire of T-cell specificities for influenza A virus in humans. *J Virol* 82(24): 12241–12251.

[56] Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Fujii Y, Kawaoka Y (2004) Generation of influenza A virus NS2 (NEP) mutants with an altered nuclear export signal sequence. *J Virol* 78(18): 10149–10155.

[57] Shimizu T, Takizawa N, Watanabe K, Nagata K, Kobayashi N. (2010) Crucial role of the influenza virus NS2 (NEP) C-terminal domain in M1 binding and nuclear export of vRNP. *FEBS Lett.* 585(1): 41-6.

[58] Forbes NE, Ping J, Dankar SK, Jia J-J, Selman M, et al. (2012) Multifunctional Adaptive NS1 Mutations Are Selected upon Human Influenza Virus Evolution in the Mouse. *PLoS ONE* 7(2): e31839.

[59] Naffakh N, Tomoiu A, Rameix-Welti MA, Werf S (2008) Host Restriction of Avian Influenza Viruses at the Level of the Ribonucleoproteins. *Annu. Rev. Microbiol.* 62: 403–424.

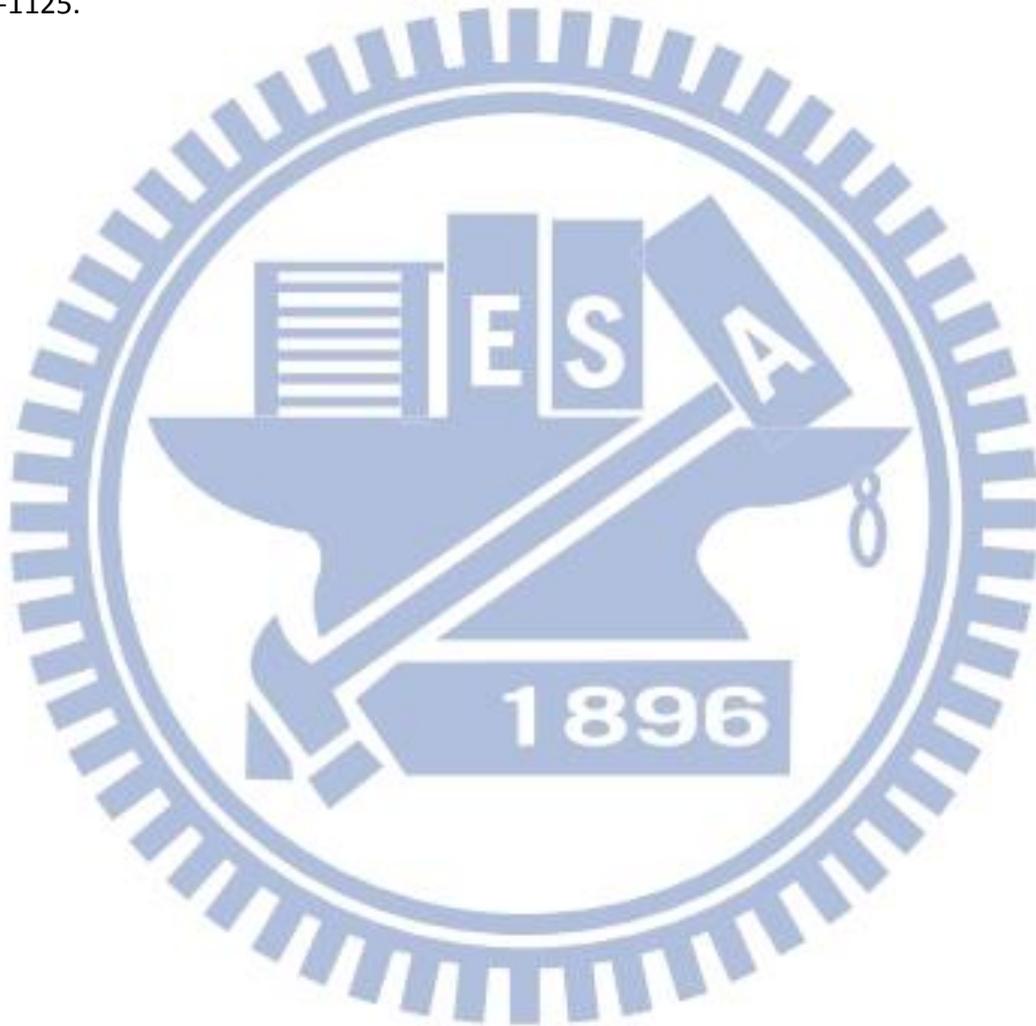
[60] Bussey KA, Bousse TL, Desmet EA, Kim B, Takimoto T (2010) PB2 Residue 271 Plays a Key Role in Enhanced Polymerase Activity of Influenza A Viruses in Mammalian Host Cells. *J Virol* 84(9): 4395–4406.

[61] Thippamom N, Sreta D, Kitikoon P, Thanawongnuwech R, Poovorawan Y, Theamboonlers A, Suwannakarn K, Parchariyanon S, Damrongwatanapokin S, Amonsin

A (2010) Genetic variations of nucleoprotein gene of influenza A viruses isolated from swine in Thailand. *Virology* 7: 185.

[62] Mänz B , Dornfeld D , Götz V , Zell R , Zimmermann P , Haller O , Kochs G , Schwemmler M (2013) Pandemic influenza A viruses escape from restriction by human MxA through adaptive mutations in the nucleoprotein. *PLoS Pathog.* 9(3): e1003279.

[63] Smith GJ , Vijaykrishna D , Bahl J , Lycett SJ , Worobey M , Pybus OG , Ma SK , Cheung CL , Raghwani J , Bhatt S , Peiris JS , Guan Y , Rambaut A (2009) Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 459: 1122-1125.



## 附錄

附錄一、1902 年至 2013 年 2 月份，Avian vs. Human，ARI 以及 MI 之重要

特徵比較表

表 A-1 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PB2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
271	0.70	T (85%)	A (88%)	271	0.74	T (85%)	A (88%)
588	0.56	A (91%)	IT (52% 38%)	588	0.71	A (91%)	IT (52% 38%)
684	0.53	A (93%)	S (74%)	292	0.55	I (75%)	TV (51% 36%)
292	0.41	I (75%)	TV (51% 36%)	684	0.54	A (93%)	S (74%)
453	0.39	P (86%)	SH (40% 39%)	453	0.50	P (86%)	SH (40% 39%)
627	0.26	E (94%)	KE (53% 44%)	627	0.32	E (94%)	KE (53% 44%)
475	0.26	L (94%)	ML (51% 42%)	64	0.31	M (84%)	TM (49% 38%)
368	0.25	R (91%)	KR (50% 42%)	567	0.31	D (90%)	ND (51% 45%)
559	0.24	T (87%)	IT (38% 31%)	559	0.31	T (87%)	IT (38% 31%)
567	0.23	D (90%)	ND (51% 45%)	105	0.31	T (84%)	VT (47% 42%)
64	0.23	M (84%)	TM (49% 38%)	475	0.31	L (94%)	ML (51% 42%)
613	0.23	V (93%)	TV (48% 46%)	199	0.31	A (86%)	SA (51% 43%)
199	0.23	A (86%)	SA (51% 43%)	81	0.31	T (85%)	TM (43% 38%)
674	0.22	A (90%)	TA (50% 46%)	613	0.30	V (93%)	TV (48% 46%)
702	0.21	K (90%)	RK (51% 46%)	368	0.30	R (91%)	KR (50% 42%)
44	0.20	A (85%)	SA (49% 43%)	674	0.28	A (90%)	TA (50% 46%)
105	0.20	T (84%)	VT (47% 42%)	9	0.28	D (78%)	ND (46% 42%)
661	0.19	A (88%)	TA (51% 45%)	44	0.27	A (85%)	SA (49% 43%)
9	0.17	D (78%)	ND (46% 42%)	645	0.23	M (95%)	ML (57% 39%)
81	0.17	T (85%)	TM (43% 38%)	591	0.23	Q (93%)	QR (57% 39%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 A-2 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PB1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
336	0.71	V (93%)	I (85%)	336	0.69	V (93%)	I (85%)
581	0.61	E (86%)	D (82%)	581	0.62	E (86%)	D (82%)
361	0.47	S (91%)	R (69%)	361	0.51	S (91%)	R (69%)
486	0.44	R (90%)	K (69%)	741	0.50	A (82%)	S (70%)
741	0.43	A (82%)	S (70%)	584	0.49	R (84%)	Q (69%)
584	0.42	R (84%)	Q (69%)	486	0.45	R (90%)	K (69%)
216	0.40	S (91%)	G (66%)	216	0.41	S (91%)	G (66%)
621	0.36	Q (82%)	RQ (65% 30%)	621	0.41	Q (82%)	RQ (65% 30%)
430	0.33	R (80%)	K (72%)	179	0.33	M (90%)	IM (49% 32%)
179	0.28	M (90%)	IM (49% 32%)	430	0.28	R (80%)	K (72%)
298	0.23	L (93%)	IL (50% 46%)	298	0.27	L (93%)	IL (50% 46%)
327	0.22	R (93%)	KR (49% 46%)	517	0.27	I (86%)	VI (48% 47%)
517	0.19	I (86%)	VI (48% 47%)	327	0.26	R (93%)	KR (49% 46%)
375	0.14	NS (53% 32%)	S (73%)	212	0.22	L (94%)	LV (58% 37%)
212	0.14	L (94%)	LV (58% 37%)	339	0.20	I (94%)	IM (61% 34%)
386	0.12	R (78%)	KR (53% 43%)	587	0.20	A (59%)	AV (59% 32%)
339	0.11	I (94%)	IM (61% 34%)	728	0.19	I (84%)	IV (61% 34%)
364	0.11	L (93%)	LI (62% 34%)	618	0.19	E (85%)	ED (60% 34%)
12	0.11	V (92%)	VI (61% 34%)	12	0.18	V (92%)	VI (61% 34%)
618	0.09	E (85%)	ED (60% 34%)	364	0.17	L (93%)	LI (62% 34%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- c. Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 A-3 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PA 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
356	0.76	K (95%)	R (88%)	356	0.72	K (95%)	R (88%)
409	0.59	S (84%)	N (89%)	277	0.66	S (92%)	HY (35% 35%)
204	0.52	R (88%)	K (76%)	204	0.54	R (88%)	K (76%)
277	0.47	S (92%)	HY (35% 35%)	256	0.53	R (90%)	K (61%)
382	0.46	E (90%)	D (75%)	409	0.51	S (84%)	N (89%)
256	0.44	R (90%)	K (61%)	400	0.41	PS (41% 32%)	LP (54% 38%)
268	0.27	L (95%)	IL (53% 43%)	382	0.40	E (90%)	D (75%)
552	0.27	T (94%)	ST (53% 42%)	337	0.34	A (91%)	SA (53% 41%)
337	0.27	A (91%)	SA (53% 41%)	552	0.34	T (94%)	ST (53% 42%)
404	0.25	A (91%)	SA (54% 41%)	421	0.34	S (94%)	SI (43% 32%)
225	0.25	S (88%)	CS (53% 43%)	65	0.33	S (87%)	SL (42% 41%)
28	0.25	P (89%)	LP (52% 42%)	225	0.33	S (88%)	CS (53% 43%)
55	0.24	D (89%)	ND (53% 43%)	28	0.33	P (89%)	LP (52% 42%)
57	0.23	R (87%)	QR (53% 42%)	268	0.33	L (95%)	IL (53% 43%)
100	0.22	V (56%)	AV (52% 42%)	66	0.31	G (88%)	GD (43% 40%)
421	0.20	S (94%)	SI (43% 32%)	55	0.31	D (89%)	ND (53% 43%)
321	0.20	N (88%)	YN (40% 39%)	321	0.29	N (88%)	YN (40% 39%)
65	0.19	S (87%)	SL (42% 41%)	100	0.28	V (56%)	AV (52% 42%)
400	0.19	PS (41% 32%)	LP (54% 38%)	57	0.28	R (87%)	QR (53% 42%)
66	0.19	G (88%)	GD (43% 40%)	404	0.25	A (91%)	SA (54% 41%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 A-4 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NP 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
33	0.75	V (94%)	I (86%)	100	0.76	R (94%)	V (64%)
305	0.74	R (93%)	K (88%)	313	0.74	F (92%)	Y (63%)
357	0.71	Q (88%)	K (88%)	357	0.74	Q (88%)	K (88%)
100	0.61	R (94%)	V (64%)	33	0.72	V (94%)	I (86%)
313	0.57	F (92%)	Y (63%)	305	0.71	R (93%)	K (88%)
351	0.48	R (84%)	K (78%)	353	0.54	V (75%)	SI (45% 30%)
136	0.45	L (81%)	I (58%)	136	0.53	L (81%)	I (58%)
283	0.38	L (93%)	PL (63% 34%)	217	0.46	I (90%)	S (43%)
61	0.36	I (93%)	LI (61% 34%)	351	0.46	R (84%)	K (78%)
353	0.35	V (75%)	SI (45% 30%)	283	0.43	L (93%)	PL (63% 34%)
16	0.35	G (89%)	DG (61% 33%)	450	0.43	NS (48% 40%)	SG (51% 42%)
214	0.34	R (92%)	KR (61% 35%)	16	0.41	G (89%)	DG (61% 33%)
293	0.34	R (92%)	KR (62% 37%)	61	0.41	I (93%)	LI (61% 34%)
452	0.33	R (77%)	K (73%)	422	0.40	R (89%)	KR (61% 35%)
217	0.33	I (90%)	S (43%)	442	0.40	T (88%)	AT (61% 35%)
422	0.33	R (89%)	KR (61% 35%)	375	0.39	D (85%)	GD (36% 34%)
442	0.33	T (88%)	AT (61% 35%)	455	0.39	D (87%)	ED (60% 35%)
455	0.32	D (87%)	ED (60% 35%)	293	0.37	R (92%)	KR (62% 37%)
372	0.31	E (87%)	DE (62% 36%)	372	0.36	E (87%)	DE (62% 36%)
109	0.30	I (91%)	VI (58% 36%)	214	0.35	R (92%)	KR (61% 35%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- c. Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 A-5 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment M1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
115	0.32	V (93%)	IV (56% 36%)	115	0.35	V (93%)	IV (56% 36%)
137	0.30	T (91%)	AT (57% 35%)	137	0.32	T (91%)	AT (57% 35%)
121	0.27	T (88%)	AT (57% 35%)	142	0.25	V (78%)	V (46%)
218	0.21	T (91%)	AT (49% 45%)	121	0.25	T (88%)	AT (57% 35%)
227	0.15	A (85%)	TA (48% 46%)	218	0.22	T (91%)	AT (49% 45%)
207	0.12	S (90%)	SN (55% 39%)	239	0.17	A (94%)	AT (62% 32%)
142	0.11	V (78%)	V (46%)	207	0.17	S (90%)	SN (55% 39%)
205	0.10	V (93%)	VI (60% 35%)	209	0.16	A (95%)	AT (63% 32%)
239	0.10	A (94%)	AT (62% 32%)	227	0.15	A (85%)	TA (48% 46%)
209	0.10	A (95%)	AT (63% 32%)	30	0.15	D (90%)	D (60%)
214	0.09	Q (95%)	QH (64% 31%)	214	0.15	Q (95%)	QH (64% 31%)
116	0.08	A (91%)	AS (61% 31%)	205	0.14	V (93%)	VI (60% 35%)
30	0.07	D (90%)	D (60%)	116	0.12	A (91%)	AS (61% 31%)
230	0.07	K (87%)	KR (60% 35%)	147	0.10	V (95%)	V (74%)
95	0.05	R (85%)	RK (61% 30%)	160	0.10	R (95%)	R (76%)
167	0.05	T (83%)	TA (59% 34%)	107	0.09	I (73%)	I (91%)
144	0.04	F (73%)	F (90%)	230	0.09	K (87%)	KR (60% 35%)
147	0.04	V (95%)	V (74%)	144	0.08	F (73%)	F (90%)
234	0.04	L (75%)	L (93%)	231	0.08	D (93%)	D (75%)
107	0.04	I (73%)	I (91%)	234	0.08	L (75%)	L (93%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- c. Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 A-6 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment M2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
14	0.77	G (90%)	E (96%)	14	0.69	G (90%)	E (96%)
57	0.43	Y (96%)	HY (66% 30%)	54	0.48	R (94%)	L (44%)
20	0.42	S (93%)	N (69%)	78	0.45	Q (94%)	K (41%)
18	0.36	K (58%)	R (96%)	57	0.45	Y (96%)	HY (66% 30%)
86	0.34	V (86%)	A (54%)	86	0.41	V (86%)	A (54%)
54	0.33	R (94%)	L (44%)	18	0.39	K (58%)	R (96%)
78	0.33	Q (94%)	K (41%)	20	0.38	S (93%)	N (69%)
11	0.33	T (87%)	IT (68% 31%)	93	0.35	N (71%)	S (47%)
55	0.30	LF (60% 33%)	F (90%)	55	0.28	LF (60% 33%)	F (90%)
16	0.26	E (85%)	GE (65% 34%)	11	0.28	T (87%)	IT (68% 31%)
93	0.25	N (71%)	S (47%)	43	0.23	L (94%)	L (57%)
28	0.18	I (66%)	V (72%)	16	0.22	E (85%)	GE (65% 34%)
82	0.15	S (70%)	N (52%)	89	0.21	G (73%)	SG (37% 34%)
89	0.15	G (73%)	SG (37% 34%)	28	0.17	I (66%)	V (72%)
31	0.14	S (88%)	SN (51% 47%)	31	0.15	S (88%)	SN (51% 47%)
43	0.11	L (94%)	L (57%)	82	0.15	S (70%)	N (52%)
77	0.07	R (92%)	R (62%)	36	0.11	L (97%)	L (79%)
10	0.04	P (73%)	P (96%)	50	0.11	C (78%)	C (78%)
36	0.03	L (97%)	L (79%)	77	0.10	R (92%)	R (62%)
48	0.03	F (96%)	F (80%)	10	0.10	P (73%)	P (96%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- c. Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 A-7 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NS1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
60	0.56	AE (55% 40%)	V (87%)	171	0.77	D (62%)	IY (37% 33%)
114	0.54	S (66%)	P (90%)	60	0.73	AE (55% 40%)	V (87%)
48	0.52	S (94%)	N (75%)	114	0.61	S (66%)	P (90%)
125	0.48	D (95%)	E (70%)	59	0.56	R (60%)	HL (37% 34%)
227	0.39	E (73%)	R (54%)	112	0.55	AT (57% 41%)	EI (37% 33%)
70	0.36	E (67%)	K (90%)	227	0.55	E (73%)	R (54%)
171	0.35	D (62%)	IY (37% 33%)	67	0.53	R (70%)	KW (36% 34%)
81	0.33	I (94%)	MI (56% 36%)	125	0.51	D (95%)	E (70%)
209	0.28	DN (65% 30%)	N (75%)	48	0.47	S (94%)	N (75%)
59	0.27	R (60%)	HL (37% 34%)	84	0.43	V (68%)	TV (37% 36%)
112	0.26	AT (57% 41%)	EI (37% 33%)	22	0.42	F (71%)	VF (53% 40%)
67	0.24	R (70%)	KW (36% 34%)	21	0.42	R (73%)	QR (54% 42%)
215	0.23	P (77%)	TP (55% 40%)	81	0.41	I (94%)	MI (56% 36%)
217	0.22	K (94%)	KE (39% 34%)	129	0.40	I (65%)	MV (33% 32%)
21	0.22	R (73%)	QR (54% 42%)	215	0.35	P (77%)	TP (55% 40%)
22	0.22	F (71%)	VF (53% 40%)	209	0.35	DN (65% 30%)	N (75%)
229	0.21	E (75%)	K (36%)	70	0.34	E (67%)	K (90%)
129	0.20	I (65%)	MV (33% 32%)	226	0.33	I (52%)	A (35%)
18	0.19	V (72%)	I (68%)	23	0.32	A (73%)	AV (58% 37%)
226	0.17	I (52%)	A (35%)	217	0.32	K (94%)	KE (39% 34%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 A-8 Avian VS. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NS2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Human_AA	pos.	value	Avian_AA	Human_AA
70	0.59	S (86%)	G (87%)	89	0.54	I (61%)	TA (44% 31%)
57	0.28	S (93%)	YS (34% 33%)	70	0.50	S (86%)	G (87%)
89	0.25	I (61%)	TA (44% 31%)	57	0.41	S (93%)	YS (34% 33%)
107	0.23	L (92%)	FL (48% 44%)	107	0.30	L (92%)	FL (48% 44%)
32	0.12	I (99%)	IV (63% 35%)	14	0.30	M (62%)	ML (56% 33%)
34	0.12	Q (97%)	QR (63% 35%)	63	0.24	G (70%)	GE (61% 35%)
115	0.10	T (85%)	TA (53% 32%)	83	0.20	V (70%)	VM (61% 32%)
60	0.09	S (70%)	NS (40% 33%)	6	0.20	V (68%)	VM (60% 35%)
40	0.09	LI (65% 33%)	IL (65% 33%)	32	0.19	I (99%)	IV (63% 35%)
14	0.08	M (62%)	ML (56% 33%)	34	0.18	Q (97%)	QR (63% 35%)
63	0.08	G (70%)	GE (61% 35%)	115	0.17	T (85%)	TA (53% 32%)
83	0.06	V (70%)	VM (61% 32%)	48	0.16	A (68%)	A (62%)
48	0.06	A (68%)	A (62%)	60	0.14	S (70%)	NS (40% 33%)
6	0.06	V (68%)	VM (60% 35%)	22	0.13	G (70%)	G (87%)
85	0.05	H (70%)	H (94%)	26	0.13	E (72%)	E (81%)
100	0.05	M (70%)	M (93%)	86	0.13	R (69%)	R (74%)
22	0.05	G (70%)	G (87%)	37	0.13	S (77%)	S (97%)
64	0.04	K (72%)	K (95%)	85	0.13	H (70%)	H (94%)
81	0.04	E (73%)	E (95%)	100	0.12	M (70%)	M (93%)
68	0.04	Q (75%)	Q (96%)	64	0.12	K (72%)	K (95%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

附錄二、1902 年至 2013 年 2 月份， Swine vs. Human， ARI 以及 MI 之重

要特徵比較表

表 B-1 Swine vs. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PB2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Swine 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
292	0.27	I (60%)	TV (51% 36%)	292	0.38	I (60%)	TV (51% 36%)
684	0.26	A (64%)	S (74%)	684	0.27	A (64%)	S (74%)
567	0.20	D (88%)	ND (51% 45%)	559	0.27	T (49%)	IT (38% 31%)
105	0.19	T (84%)	VT (47% 42%)	588	0.26	AT(41% 41%)	IT (52% 38%)
44	0.18	A (84%)	SA (49% 43%)	661	0.25	A (62%)	TA (51% 45%)
453	0.17	P (60%)	SH (40% 39%)	453	0.24	P (60%)	SH (40% 39%)
674	0.17	A (82%)	TA (50% 46%)	105	0.24	T (84%)	VT (47% 42%)
702	0.17	K (84%)	RK (51% 46%)	567	0.24	D (88%)	ND (51% 45%)
588	0.17	AT (41% 41%)	IT (52% 38%)	613	0.23	V (73%)	TV (48% 46%)
649	0.16	VI (54% 39%)	V (96%)	64	0.23	M (67%)	TM (49% 38%)
64	0.15	M (67%)	TM (49% 38%)	674	0.22	A (82%)	TA (50% 46%)
271	0.14	AT (47% 40%)	A (88%)	649	0.22	VI (54% 39%)	V (96%)
613	0.14	V (73%)	TV (48% 46%)	44	0.19	A (84%)	SA (49% 43%)
661	0.12	A (62%)	TA (51% 45%)	702	0.17	K (84%)	RK (51% 46%)
81	0.11	T (79%)	TM (43% 38%)	271	0.17	AT(47% 40%)	A (88%)
559	0.11	T (49%)	IT (38% 31%)	676	0.17	T (66%)	TI (63% 32%)
9	0.10	D (71%)	ND (46% 42%)	81	0.16	T (79%)	TM (43% 38%)
299	0.09	RK (61% 30%)	R (92%)	195	0.15	D (64%)	D (80%)
627	0.08	E (69%)	KE (53% 44%)	560	0.14	V (65%)	V (65%)
475	0.08	L (72%)	ML (51% 43%)	299	0.13	RK (61% 30%)	R (92%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 B-2 Swine vs. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PB1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Swine 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
327	0.18	R (87%)	KR (49% 46%)	327	0.21	R (87%)	KR (49% 46%)
642	0.18	NS (47% 43%)	N (92%)	152	0.21	SL (56% 34%)	S (96%)
386	0.16	R (82%)	KR (53% 43%)	642	0.20	NS (47% 43%)	N (92%)
298	0.14	L (82%)	IL (50% 46%)	113	0.18	VI (54% 38%)	V (76%)
336	0.14	IV (47% 46%)	I (85%)	618	0.17	E (51%)	ED (60% 34%)
152	0.14	SL (56% 34%)	S (96%)	433	0.15	KR (64% 30%)	K (94%)
216	0.12	S (60%)	G (66%)	298	0.14	L (82%)	IL (50% 46%)
211	0.09	RK (49% 45%)	R (80%)	386	0.14	R (82%)	KR (53% 43%)
433	0.09	KR (64% 30%)	K (94%)	57	0.14	T (77%)	T (81%)
113	0.09	VI (54% 38%)	V (76%)	336	0.14	IV (47% 46%)	I (85%)
584	0.07	Q (44%)	Q (69%)	584	0.14	Q (44%)	Q (69%)
741	0.06	SA (44% 43%)	S (70%)	654	0.13	S (72%)	S (78%)
154	0.06	G (70%)	G (95%)	154	0.12	G (70%)	G (95%)
175	0.05	D (84%)	DN (60% 35%)	435	0.12	T (71%)	T (64%)
361	0.05	RS (42% 30%)	R (69%)	216	0.12	S (60%)	G (66%)
486	0.05	RK (48% 46%)	K (69%)	361	0.11	RS (42% 30%)	R (69%)
728	0.05	I (81%)	IV (61% 34%)	648	0.11	A (71%)	A (95%)
648	0.05	A (71%)	A (95%)	578	0.10	K (72%)	K (94%)
618	0.05	E (51%)	ED (60% 34%)	97	0.10	E (76%)	E (97%)
364	0.04	L (81%)	LI (62% 34%)	587	0.10	A (66%)	A (59%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 B-3 Swine vs. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PA 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Swine 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
204	0.31	R (72%)	K (76%)	277	0.31	S (58%)	HY (35% 35%)
356	0.28	KR (59% 35%)	R (88%)	28	0.29	P (70%)	LP (52% 42%)
268	0.23	L (89%)	IL (53% 43%)	208	0.28	TK (49% 37%)	T (73%)
552	0.22	T (86%)	ST (53% 42%)	204	0.27	R (72%)	K (76%)
225	0.22	S (86%)	CS (53% 43%)	337	0.27	A (79%)	SA (53% 41%)
100	0.21	V (84%)	AV (52% 42%)	225	0.26	S (86%)	CS (53% 43%)
337	0.20	A (79%)	SA (53% 41%)	421	0.26	S (88%)	SI (43% 32%)
277	0.20	S (58%)	HY (35% 35%)	356	0.25	KR (59% 35%)	R (88%)
404	0.20	A (84%)	SA (54% 41%)	552	0.25	T (86%)	ST (53% 42%)
323	0.19	VI (50% 43%)	V (94%)	268	0.25	L (89%)	IL (53% 43%)
28	0.17	P (70%)	LP (52% 42%)	323	0.24	VI (50% 43%)	V (94%)
421	0.16	S (88%)	SI (43% 32%)	100	0.23	V (84%)	AV (52% 42%)
385	0.13	K (90%)	KR (56% 40%)	184	0.23	S (64%)	SN (56% 40%)
66	0.12	G (79%)	GD (43% 40%)	321	0.23	N (56%)	YN (40% 39%)
208	0.12	TK (49% 37%)	T (73%)	272	0.21	D (69%)	DN (52% 42%)
383	0.12	D (90%)	DN (57% 39%)	66	0.20	G (79%)	GD (43% 40%)
668	0.12	I (86%)	IV (56% 40%)	404	0.19	A (84%)	SA (54% 41%)
65	0.11	S (70%)	SL (42% 41%)	263	0.18	T (60%)	T (95%)
57	0.11	R (73%)	QR (53% 42%)	65	0.18	S (70%)	SL (42% 41%)
343	0.10	A (89%)	A (54%)	343	0.18	A (89%)	A (54%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表
- c. Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 B-4 Swine vs. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NP 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Swine 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
313	0.40	F (75%)	Y (63%)	313	0.44	F (75%)	Y (63%)
283	0.32	L (89%)	PL (63% 34%)	283	0.30	L (89%)	PL (63% 34%)
372	0.30	E (89%)	DE (62% 36%)	61	0.29	I (86%)	LI (61% 34%)
293	0.30	R (89%)	KR (62% 37%)	442	0.29	T (89%)	AT (61% 35%)
442	0.30	T (89%)	AT (61% 35%)	16	0.29	G (85%)	DG (61% 33%)
455	0.29	D (89%)	ED (60% 35%)	372	0.28	E (89%)	DE (62% 36%)
16	0.29	G (85%)	DG (61% 33%)	455	0.28	D (89%)	ED (60% 35%)
61	0.29	I (86%)	LI (61% 34%)	293	0.28	R (89%)	KR (62% 37%)
422	0.29	R (89%)	KR (61% 35%)	109	0.27	I (85%)	VI (58% 36%)
214	0.27	R (84%)	KR (61% 35%)	422	0.27	R (89%)	KR (61% 35%)
109	0.26	I (85%)	VI (58% 36%)	214	0.26	R (84%)	KR (61% 35%)
375	0.18	D (82%)	GD (36% 34%)	375	0.25	D (82%)	GD (36% 34%)
34	0.16	G (80%)	DG (46% 41%)	353	0.25	IV (46% 39%)	SI (45% 30%)
217	0.15	I (65%)	S (43%)	384	0.21	R (64%)	RG (62% 33%)
344	0.15	S (88%)	SL (51% 46%)	217	0.21	I (65%)	S (43%)
353	0.14	IV (46% 39%)	SI (45% 30%)	34	0.21	G (80%)	DG (46% 41%)
459	0.13	Q (89%)	QR (54% 41%)	377	0.19	N (44%)	SN (61% 32%)
31	0.12	R (80%)	KR (49% 47%)	373	0.17	TA (51% 39%)	NT (39% 36%)
423	0.12	A (76%)	SA (41% 39%)	450	0.17	S (79%)	SG (52% 42%)
286	0.12	A (92%)	AS (59% 39%)	343	0.17	V (85%)	VL (55% 43%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 B-5 Swine vs. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment M1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Swine 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
137	0.27	T (90%)	AT (57% 35%)	115	0.26	V (90%)	IV (56% 36%)
115	0.27	V (90%)	IV (56% 36%)	137	0.26	T (90%)	AT (57% 35%)
218	0.21	T (92%)	AT (49% 45%)	218	0.23	T (92%)	AT (49% 45%)
230	0.09	K (90%)	KR (60% 35%)	181	0.12	L (70%)	L (94%)
1	0.08	M (88%)	M (58%)	239	0.12	A (92%)	AT (62% 32%)
239	0.08	A (92%)	AT (62% 32%)	230	0.10	K (90%)	KR (60% 35%)
3	0.08	L (88%)	L (59%)	142	0.10	V (64%)	V (46%)
205	0.08	V (89%)	VI (60% 35%)	167	0.10	T (88%)	TA (59% 34%)
4	0.08	L (90%)	L (61%)	205	0.09	V (89%)	VI (60% 35%)
2	0.08	S (88%)	S (59%)	160	0.09	R (97%)	R (76%)
167	0.08	T (88%)	TA (59% 34%)	147	0.09	V (96%)	V (75%)
5	0.07	T (90%)	T (63%)	11	0.09	V (95%)	V (69%)
11	0.07	V (95%)	V (69%)	248	0.09	M (74%)	M (93%)
6	0.07	E (91%)	E (65%)	4	0.09	L (90%)	L (61%)
10	0.07	Y (93%)	Y (68%)	13	0.09	S (95%)	S (69%)
9	0.06	T (93%)	T (67%)	10	0.09	Y (93%)	Y (68%)
7	0.06	V (92%)	V (66%)	12	0.09	L (95%)	L (69%)
12	0.06	L (95%)	L (69%)	2	0.09	S (88%)	S (59%)
13	0.06	S (95%)	S (69%)	3	0.09	L (88%)	L (59%)
8	0.06	E (91%)	E (66%)	9	0.08	T (93%)	T (67%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表
- c. Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 B-6 Swine vs. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment M2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Swine 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
57	0.37	Y (92%)	HY (66% 30%)	54	0.41	R (84%)	L (44%)
86	0.37	V (92%)	A (54%)	78	0.40	Q (94%)	K (41%)
93	0.36	N (88%)	S (47%)	93	0.39	N (88%)	S (47%)
78	0.33	Q (94%)	K (41%)	86	0.39	V (92%)	A (54%)
14	0.27	GE (55% 44%)	E (96%)	28	0.39	I (43%)	V (72%)
54	0.26	R (84%)	L (44%)	57	0.34	Y (92%)	HY (66% 30%)
89	0.25	G (91%)	SG (37% 34%)	89	0.30	G (91%)	SG (37% 34%)
28	0.24	I (43%)	V (72%)	14	0.28	GE (55% 44%)	E (96%)
82	0.23	S (82%)	N (52%)	79	0.25	EK (56% 40%)	E (81%)
16	0.21	E (81%)	GE (65% 34%)	95	0.25	EV (47% 37%)	E (62%)
18	0.16	RK (58% 42%)	R (96%)	82	0.23	S (82%)	N (52%)
79	0.13	EK (56% 40%)	E (81%)	18	0.20	RK (58% 42%)	R (96%)
95	0.11	EV (47% 37%)	E (62%)	27	0.18	V (57%)	V (94%)
27	0.10	V (57%)	V (94%)	16	0.17	E (81%)	GE (65% 34%)
97	0.09	E (83%)	E (52%)	60	0.13	K (72%)	K (95%)
11	0.08	TI (60% 40%)	IT (68% 31%)	36	0.10	L (99%)	L (79%)
96	0.08	L (86%)	L (58%)	19	0.10	C (78%)	C (98%)
1	0.07	M (92%)	M (66%)	50	0.10	C (96%)	C (78%)
2	0.06	S (93%)	S (69%)	51	0.09	I (96%)	I (73%)
60	0.06	K (72%)	K (95%)	97	0.09	E (83%)	E (52%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表
- c. Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 B-7 Swine vs. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NS1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Swine 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
81	0.31	I (93%)	MI (56% 36%)	206	0.53	R (49%)	SC (60% 33%)
206	0.28	R (49%)	SC (60% 33%)	171	0.42	D (51%)	IY (37% 33%)
22	0.28	F (95%)	VF (53% 40%)	81	0.34	I (93%)	MI (56% 36%)
114	0.26	SP (59% 39%)	P (90%)	25	0.33	N (61%)	QN (61% 33%)
209	0.26	DN (63% 34%)	N (75%)	84	0.32	V (92%)	TV (37% 36%)
211	0.24	R (94%)	GR (52% 44%)	91	0.32	AT (55% 35%)	TS (63% 33%)
215	0.24	P (85%)	TP (55% 40%)	215	0.32	P (85%)	TP (55% 40%)
21	0.24	R (92%)	QR (54% 42%)	209	0.32	DN (63% 34%)	N (75%)
84	0.23	V (92%)	TV (37% 36%)	227	0.31	G (24%)	R (54%)
95	0.22	L (94%)	IL (43% 42%)	22	0.31	F (95%)	VF (53% 40%)
166	0.22	L 95%	FL (50% 48%)	129	0.29	I (57%)	MV (33% 32%)
171	0.22	D (51%)	IY (37% 33%)	95	0.27	L (94%)	IL (43% 42%)
91	0.21	AT (55% 35%)	TS (63% 33%)	211	0.25	R (94%)	GR (52% 44%)
26	0.20	G (87%)	EG (45% 36%)	114	0.25	SP (59% 39%)	P (90%)
25	0.20	N (61%)	QN (61% 33%)	228	0.25	P (22%)	S (59%)
227	0.19	G (24%)	R (54%)	56	0.25	T (70%)	TA (61% 36%)
228	0.18	P (22%)	S (59%)	21	0.25	R (92%)	QR (54% 42%)
145	0.17	I (91%)	IV (44% 36%)	59	0.24	L (62%)	HL (37% 34%)
129	0.15	I (57%)	MV (33% 32%)	166	0.24	L 95%	FL (50% 48%)
23	0.13	A (96%)	AV (58% 37%)	26	0.24	G (87%)	EG (45% 36%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

表 B-8 Swine vs. Human 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NS2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Swine 與 Human 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Swine_AA	Human_AA	pos.	value	Swine_AA	Human_AA
107	0.21	L (94%)	FL (48% 44%)	107	0.23	L (94%)	FL (48% 44%)
32	0.10	VI (64% 34%)	IV (63% 35%)	89	0.18	A (32%)	TA (44% 31%)
57	0.08	YS (63% 30%)	YS (34% 33%)	52	0.16	M (68%)	M (80%)
63	0.08	EG (62% 36%)	GE (61% 35%)	57	0.14	YS (63% 30%)	YS (34% 33%)
89	0.07	A (32%)	TA (44% 31%)	26	0.14	E (72%)	E (81%)
14	0.07	M (79%)	ML (56% 33%)	14	0.13	M (79%)	ML (56% 33%)
49	0.06	V (65%)	V (94%)	49	0.12	V (65%)	V (94%)
37	0.05	S (74%)	S (97%)	60	0.12	S (68%)	NS (40% 33%)
115	0.05	T (84%)	TA (53% 32%)	37	0.11	S (74%)	S (97%)
83	0.05	V (90%)	VM (61% 32%)	32	0.07	VI (64% 34%)	IV (63% 35%)
52	0.04	M (68%)	M (80%)	63	0.07	EG (62% 36%)	GE (61% 35%)
34	0.04	RQ (53% 44%)	QR (63% 35%)	4	0.07	N (61%)	N (74%)
26	0.03	E (72%)	E (81%)	115	0.06	T (84%)	TA (53% 32%)
60	0.03	S (68%)	NS (40% 33%)	120	0.06	L (42%)	L (76%)
6	0.03	V (78%)	VM (60% 35%)	83	0.06	V (90%)	VM (61% 32%)
27	0.03	D (75%)	D (90%)	48	0.04	AT (53% 39%)	A (62%)
4	0.02	N (61%)	N (74%)	22	0.04	G (88%)	G (87%)
120	0.02	L (42%)	L (76%)	6	0.04	V (78%)	VM (60% 35%)
48	0.01	AT (53% 39%)	A (62%)	27	0.04	D (75%)	D (90%)
88	0.01	K (95%)	K (86%)	34	0.04	RQ (53% 44%)	QR (63% 35%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表
- Human\_AA 表 human 該位置的 Amino acid 代表

附錄三、1902 年至 2013 年 2 月份，Avian vs. Swine，ARI 以及 MI 之重要特徵比較表

表 C-1 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PB2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Swine 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
271	0.214028	T (85%)	AT(47% 40%)	271	0.296106	T (85%)	AT(47% 40%)
588	0.202316	A (91%)	AT(41% 41%)	591	0.276324	Q (93%)	QR (47% 42%)
591	0.201589	Q (93%)	QR (47% 42%)	588	0.261513	A (91%)	AT(41% 41%)
645	0.176145	M (95%)	ML (52% 40%)	645	0.249384	M (95%)	ML (52% 40%)
65	0.147863	E (85%)	ED (49% 41%)	65	0.221118	E (85%)	ED (49% 41%)
649	0.138934	V (93%)	VI (54% 39%)	147	0.189802	I (78%)	IT (47% 42%)
147	0.131382	I (78%)	IT (47% 42%)	225	0.186618	S (87%)	SG (59% 32%)
559	0.106491	T (87%)	T (49%)	649	0.171522	V (93%)	VI (54% 39%)
590	0.101072	G (81%)	GS (48% 44%)	559	0.170434	T (87%)	T (49%)
225	0.093705	S (87%)	SG (59% 32%)	560	0.151866	V (94%)	V (65%)
560	0.076653	V (94%)	V (65%)	184	0.144391	T (83%)	T (56%)
299	0.062993	R (83%)	RK (61% 30%)	684	0.13723	A (93%)	A (64%)
456	0.062452	N (90%)	N (65%)	701	0.121738	D (95%)	D (70%)
667	0.060884	V (86%)	VI (60% 32%)	456	0.119136	N (90%)	N (65%)
453	0.058895	P (86%)	P (60%)	627	0.117606	E (94%)	E (69%)
684	0.05754	A (93%)	A (64%)	195	0.116906	D (81%)	D (64%)
340	0.057003	R (65%)	KR (48% 43%)	61	0.115798	K (85%)	K (65%)
184	0.056216	T (83%)	T (56%)	473	0.115159	M (86%)	M (71%)
701	0.054951	D (95%)	D (70%)	676	0.114537	T (85%)	T (66%)
61	0.053363	K (85%)	K (65%)	661	0.113196	A (88%)	A (62%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表

表 C-2 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PB1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Swine 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
621	0.391878	Q (82%)	R (67%)	584	0.455094	R (84%)	Q (44%)
581	0.344432	E (86%)	DE (61% 30%)	621	0.419946	Q (82%)	R (67%)
584	0.323333	R (84%)	Q (44%)	361	0.417044	S (91%)	RS (42% 30%)
361	0.28787	S (91%)	RS (42% 30%)	581	0.395538	E (86%)	DE (61% 30%)
339	0.259512	I (94%)	MI (42% 37%)	339	0.360439	I (94%)	MI (42% 37%)
336	0.22015	V (93%)	IV (47% 46%)	336	0.283387	V (93%)	IV (47% 46%)
430	0.209212	R (80%)	K (51%)	741	0.261267	A (82%)	SA (44% 43%)
486	0.186443	R (90%)	RK (48% 46%)	486	0.249078	R (90%)	RK (48% 46%)
741	0.171378	A (82%)	SA (44% 43%)	430	0.242772	R (80%)	K (51%)
179	0.162958	M (90%)	MI (50% 44%)	179	0.203998	M (90%)	MI (50% 44%)
211	0.158849	R (88%)	RK (49% 45%)	642	0.203395	N (84%)	NS (47% 43%)
642	0.150424	N (84%)	NS (47% 43%)	618	0.197824	E (85%)	E (51%)
638	0.140681	E (84%)	ED (49% 42%)	638	0.196698	E (84%)	ED (49% 42%)
52	0.12916	K (93%)	KR (56% 37%)	212	0.193478	L (94%)	LV (58% 30%)
152	0.120107	S (93%)	SL (56% 34%)	211	0.186332	R (88%)	RK (49% 45%)
212	0.111816	L (94%)	LV (58% 30%)	375	0.176153	NS (53% 32%)	S (54%)
375	0.100569	NS (53% 32%)	S (54%)	152	0.171408	S (93%)	SL (56% 34%)
433	0.083613	K (93%)	KR (64% 30%)	52	0.166921	K (93%)	KR (56% 37%)
113	0.082834	V (84%)	VI (54% 38%)	517	0.151273	I (86%)	I (60%)
216	0.082165	S (91%)	S (60%)	433	0.143059	K (93%)	KR (64% 30%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- c. Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表

表 C-3 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment PA 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Swine 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
409	0.38	S (84%)	N (71%)	400	0.37	PS (41% 32%)	P (46%)
382	0.32	E (90%)	DE (62% 31%)	409	0.32	S (84%)	N (71%)
407	0.18	I (93%)	IV (49% 44%)	382	0.29	E (90%)	DE (62% 31%)
362	0.17	K (96%)	KR (53% 41%)	256	0.28	R (90%)	R (44%)
388	0.17	S (67%)	G (62%)	362	0.24	K (96%)	KR (53% 41%)
256	0.16	R (90%)	R (44%)	208	0.21	T (87%)	TK (49% 37%)
208	0.14	T (87%)	TK (49% 37%)	407	0.21	I (93%)	IV (49% 44%)
356	0.12	K (95%)	KR (59% 35%)	356	0.18	K (95%)	KR (59% 35%)
391	0.11	KR (57% 39%)	K (87%)	263	0.17	T (94%)	T (60%)
400	0.09	PS (41% 32%)	P (46%)	388	0.17	S (67%)	G (62%)
263	0.08	T (94%)	T (60%)	272	0.17	D (70%)	D (69%)
277	0.08	S (92%)	S (58%)	321	0.17	N (88%)	N (56%)
254	0.07	N (88%)	N (62%)	391	0.16	KR (57% 39%)	K (87%)
549	0.07	L (93%)	L (61%)	348	0.16	I (75%)	I (75%)
321	0.06	N (88%)	N (56%)	549	0.16	L (93%)	L (61%)
262	0.06	K (89%)	KR (63% 30%)	277	0.16	S (92%)	S (58%)
85	0.06	T (87%)	T (59%)	254	0.15	N (88%)	N (62%)
55	0.05	D (89%)	D (68%)	85	0.15	T (87%)	T (59%)
184	0.05	S (87%)	S (64%)	184	0.13	S (87%)	S (64%)
553	0.05	A (92%)	A (68%)	712	0.12	T (88%)	T (65%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- c. Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表

表 C-4 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NP 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Swine 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
351	0.636664	R (84%)	K (87%)	351	0.606234	R (84%)	K (87%)
33	0.386364	V (94%)	IV (62% 32%)	100	0.425006	R (94%)	VR (40% 32%)
305	0.359338	R (93%)	KR (61% 35%)	357	0.416392	Q (88%)	KQ (61% 33%)
357	0.342847	Q (88%)	KQ (61% 33%)	33	0.40659	V (94%)	IV (62% 32%)
189	0.306374	M (94%)	IM (51% 35%)	305	0.386049	R (93%)	KR (61% 35%)
289	0.303577	Y (94%)	HY (55% 40%)	350	0.38359	T (80%)	KT (56% 38%)
21	0.296726	N (94%)	DN (54% 40%)	189	0.378142	M (94%)	IM (51% 35%)
100	0.294634	R (94%)	VR (40% 32%)	377	0.377659	S (83%)	N (44%)
425	0.27447	I (89%)	VI (55% 41%)	289	0.35824	Y (94%)	HY (55% 40%)
119	0.274083	I (94%)	VI (52% 42%)	21	0.353454	N (94%)	DN (54% 40%)
136	0.26661	L (81%)	IL (56% 32%)	430	0.35169	T (84%)	ST (47% 39%)
377	0.26639	S (83%)	N (44%)	425	0.347033	I (89%)	VI (55% 41%)
400	0.263379	R (89%)	KR (55% 42%)	456	0.334619	V (87%)	LV (54% 39%)
456	0.262176	V (87%)	LV (54% 39%)	400	0.325426	R (89%)	KR (55% 42%)
190	0.261024	V (93%)	AV (50% 41%)	119	0.321696	I (94%)	VI (52% 42%)
350	0.253969	T (80%)	KT (56% 38%)	190	0.31615	V (93%)	AV (50% 41%)
433	0.24257	T (83%)	NT (53% 38%)	136	0.316044	L (81%)	IL (56% 32%)
452	0.238574	R (77%)	KR (63% 32%)	433	0.30905	T (83%)	NT (53% 38%)
430	0.214902	T (84%)	ST (47% 39%)	371	0.252462	M (81%)	VM (53% 41%)
371	0.205084	M (81%)	VM (53% 41%)	444	0.228813	I (88%)	IV (53% 42%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表

表 C-5 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment M1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Swine 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
214	0.153713	Q (95%)	QH (55% 41%)	214	0.204616	Q (95%)	QH (55% 41%)
121	0.1471	T (88%)	TA (50% 46%)	116	0.18537	A (91%)	AS (55% 42%)
116	0.140345	A (91%)	AS (55% 42%)	30	0.184598	D (90%)	D (63%)
95	0.134055	R (85%)	RK (51% 47%)	142	0.172765	V (78%)	V (64%)
209	0.085938	A (95%)	AT (65% 31%)	121	0.163011	T (88%)	TA (50% 46%)
142	0.060045	V (78%)	V (64%)	95	0.151423	R (85%)	RK (51% 47%)
30	0.058752	D (90%)	D (63%)	209	0.145997	A (95%)	AT (65% 31%)
181	0.055372	L (95%)	L (70%)	181	0.125559	L (95%)	L (70%)
166	0.053174	V (73%)	VA (51% 45%)	248	0.10234	M (85%)	M (74%)
101	0.046721	R (68%)	KR (49% 48%)	207	0.080137	S (90%)	S (72%)
227	0.044124	A (85%)	AT (65% 31%)	139	0.079122	T (90%)	T (80%)
207	0.037745	S (90%)	S (72%)	59	0.06642	I (83%)	I (97%)
144	0.032621	F (73%)	F (92%)	227	0.059187	A (85%)	AT (65% 31%)
107	0.030047	I (73%)	I (92%)	192	0.058671	M (84%)	M (95%)
5	0.029917	T (72%)	T (90%)	213	0.057083	V (97%)	V (85%)
4	0.029895	L (72%)	L (90%)	166	0.055542	V (73%)	VA (51% 45%)
1	0.027877	M (70%)	M (88%)	144	0.054082	F (73%)	F (92%)
6	0.027012	E (74%)	E (91%)	157	0.053628	S (81%)	S (96%)
3	0.026575	L (71%)	L (88%)	107	0.050303	I (73%)	I (92%)
10	0.02619	Y (77%)	Y (93%)	101	0.0494	R (68%)	KR (49% 48%)

- a. Pos.表 position 之縮寫
- b. Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- c. Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表

表 C-6 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment M2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Swine 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
20	0.186835	S (93%)	SN (49% 46%)	28	0.263694	I (66%)	I (43%)
79	0.157581	E (93%)	EK (56% 40%)	79	0.249579	E (93%)	EK (56% 40%)
31	0.152333	S (88%)	SN (49% 49%)	95	0.249527	E (64%)	EV (47% 37%)
77	0.133785	R (92%)	RQ (56% 41%)	20	0.202249	S (93%)	SN (49% 46%)
14	0.123877	G (90%)	GE (55% 44%)	77	0.182506	R (92%)	RQ (56% 41%)
55	0.12097	LF (60% 33%)	F (70%)	31	0.157075	S (88%)	SN (49% 49%)
95	0.110243	E (64%)	EV (47% 37%)	60	0.146547	K (96%)	K (72%)
11	0.081491	T (87%)	TI (60% 40%)	14	0.142004	G (90%)	GE (55% 44%)
28	0.080364	I (66%)	I (43%)	43	0.107587	L (94%)	L (76%)
97	0.065321	E (56%)	E (83%)	55	0.103376	LF (60% 33%)	F (70%)
60	0.063196	K (96%)	K (72%)	27	0.099756	V (84%)	V (57%)
94	0.055582	I (66%)	I (89%)	11	0.094583	T (87%)	TI (60% 40%)
27	0.054517	V (84%)	V (57%)	19	0.088415	C (98%)	C (78%)
96	0.052474	L (62%)	L (86%)	13	0.077057	N (83%)	NS (66% 33%)
18	0.042445	K (58%)	RK (58% 42%)	10	0.072469	P (73%)	P (94%)
19	0.038742	C (98%)	C (78%)	97	0.071187	E (56%)	E (83%)
13	0.03781	N (83%)	NS (66% 33%)	94	0.067032	I (66%)	I (89%)
91	0.032788	F (73%)	F (92%)	18	0.066817	K (58%)	RK (58% 42%)
92	0.032256	V (72%)	V (91%)	96	0.061691	L (62%)	L (86%)
43	0.031906	L (94%)	L (76%)	93	0.057031	N (71%)	N (88%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表

表 C-7 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NS1 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Swine 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
26	0.596675	E (71%)	G (87%)	25	0.74051	Q (73%)	N (61%)
189	0.455951	D (98%)	G (66%)	26	0.722418	E (71%)	G (87%)
25	0.449197	Q (73%)	N (61%)	67	0.511704	R (70%)	W (63%)
125	0.437472	D (95%)	E (67%)	227	0.480967	E (73%)	G (24%)
227	0.374062	E (73%)	G (24%)	189	0.478712	D (98%)	G (66%)
217	0.372346	K (94%)	EK (62% 35%)	59	0.476049	R (60%)	L (62%)
91	0.323685	T (94%)	AT (55% 35%)	125	0.467828	D (95%)	E (67%)
228	0.315808	S (73%)	P (22%)	76	0.450758	A (70%)	TA (62% 31%)
178	0.315566	I (99%)	VI (57% 43%)	60	0.406668	AE (55% 40%)	VA (56% 37%)
74	0.305543	D (97%)	SD (43% 34%)	74	0.40009	D (97%)	SD (43% 34%)
67	0.304175	R (70%)	W (63%)	217	0.399707	K (94%)	EK (62% 35%)
86	0.301134	A (89%)	TA (56% 33%)	91	0.359296	T (94%)	AT (55% 35%)
76	0.290467	A (70%)	TA (62% 31%)	178	0.354786	I (99%)	VI (57% 43%)
59	0.269451	R (60%)	L (62%)	206	0.343578	S (66%)	R (49%)
229	0.252747	E (75%)	E (21%)	112	0.336533	AT (57% 41%)	IA (49% 34%)
48	0.249523	S (94%)	NS (52% 44%)	228	0.32438	S (73%)	P (22%)
60	0.240503	AE (55% 40%)	VA (56% 37%)	86	0.311428	A (89%)	TA (56% 33%)
222	0.217183	M (76%)	M (29%)	197	0.294274	TN (59% 34%)	N (62%)
220	0.214787	R (75%)	R (29%)	221	0.274579	K (53%)	K (22%)
206	0.214663	S (66%)	R (49%)	48	0.269249	S (94%)	NS (52% 44%)

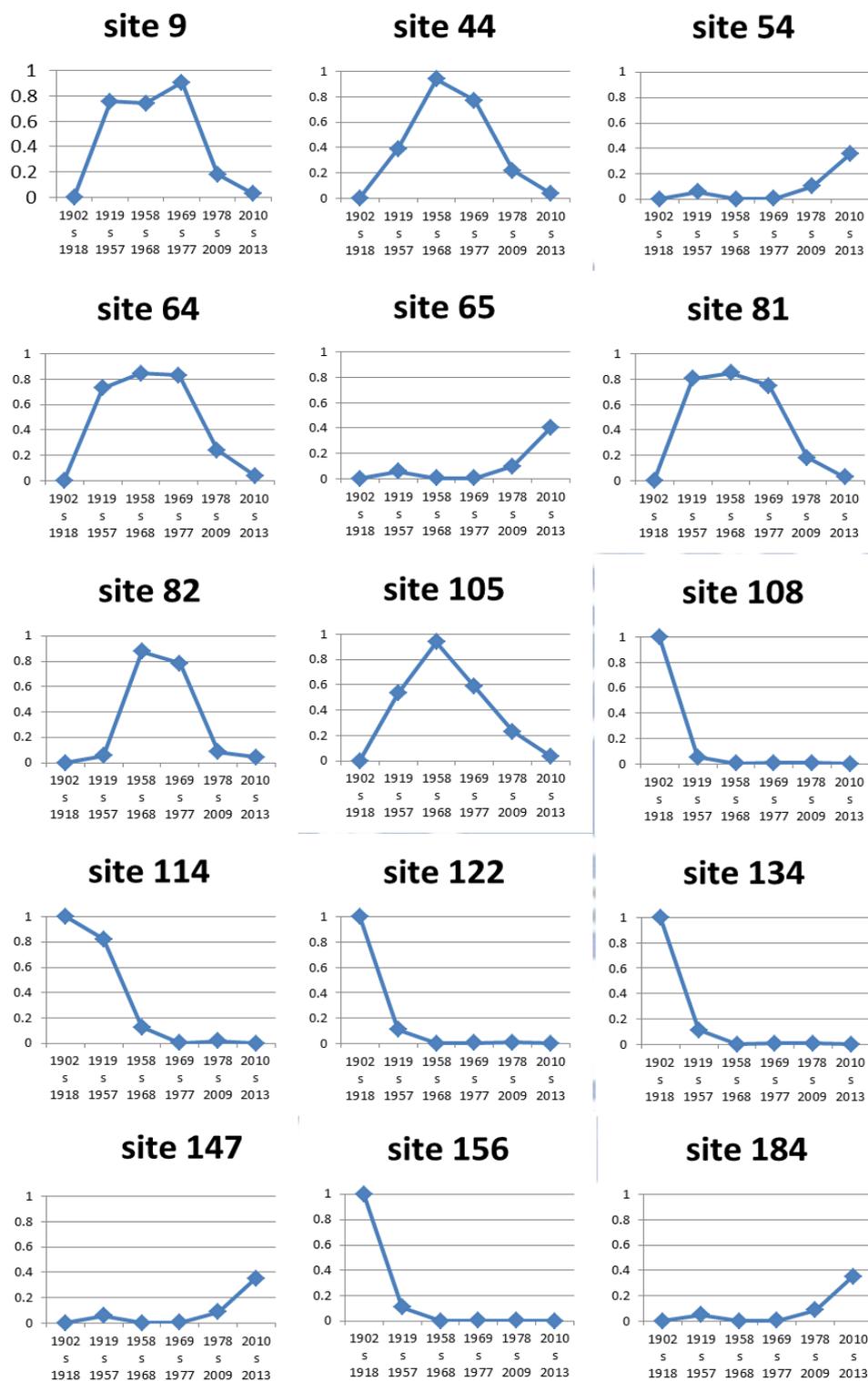
- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表

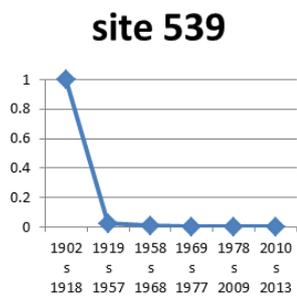
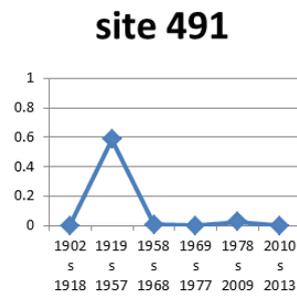
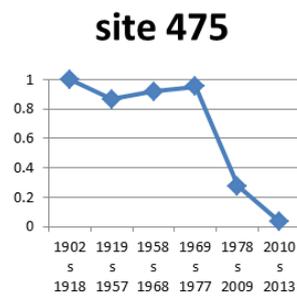
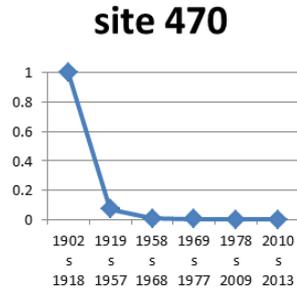
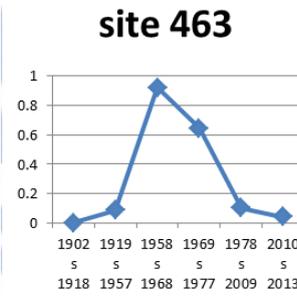
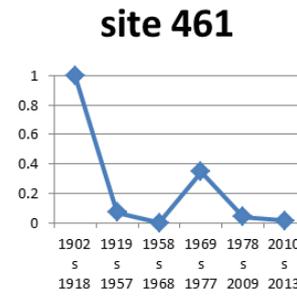
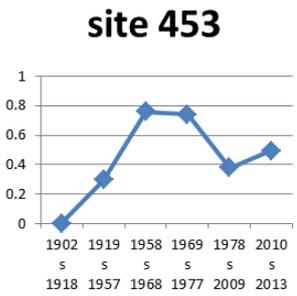
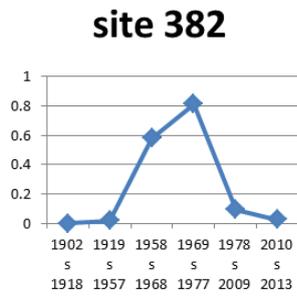
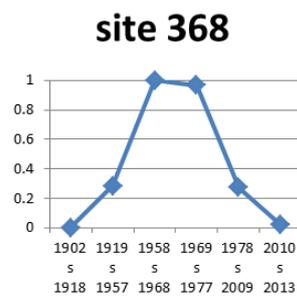
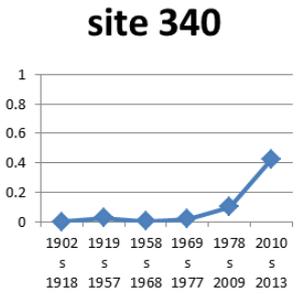
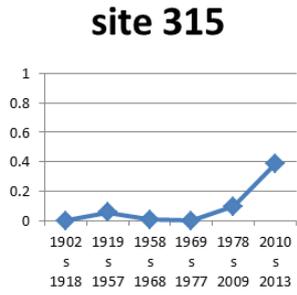
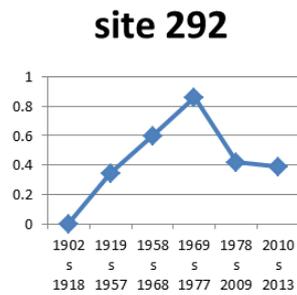
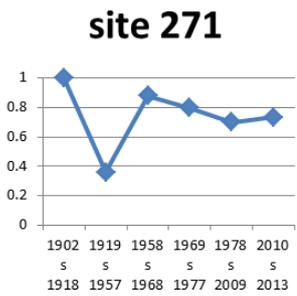
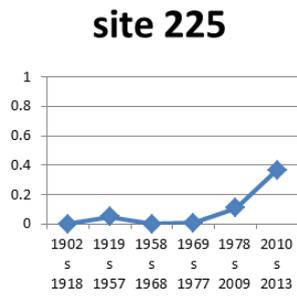
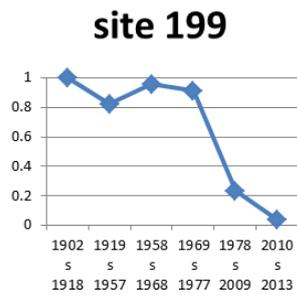
表 C-8 Avian VS. Swine 重要特徵位置 ARI 以及 MI 在 Segment NS2 之數值以及代表胺基酸，其中紅色所表示的位置即表示 Avian 與 Swine 各自所代表的胺基酸是相同的胺基酸。

ARI				MI			
pos.	value	Avian_AA	Swine_AA	pos.	value	Avian_AA	Swine_AA
70	0.637494	S (86%)	G (91%)	70	0.548829	S (86%)	G (91%)
32	0.43517	I (99%)	VI (64% 34%)	57	0.480772	S (93%)	YS (63% 30%)
57	0.427925	S (93%)	YS (63% 30%)	32	0.442293	I (99%)	VI (64% 34%)
34	0.308452	Q (97%)	RQ (53% 44%)	63	0.413773	G (70%)	EG (62% 36%)
63	0.275977	G (70%)	EG (62% 36%)	89	0.410868	I (61%)	A (32%)
89	0.138819	I (61%)	A (32%)	34	0.33753	Q (97%)	RQ (53% 44%)
40	0.101016	LI (65% 33%)	IL (60% 34%)	37	0.219084	S (77%)	S (74%)
48	0.08286	A (68%)	AT (53% 39%)	26	0.206098	E (72%)	E (72%)
52	0.056909	M (91%)	M (68%)	52	0.161792	M (91%)	M (68%)
100	0.054941	M (70%)	M (96%)	48	0.161784	A (68%)	AT (53% 39%)
27	0.051706	D (97%)	D (75%)	49	0.151276	V (79%)	V (65%)
37	0.051235	S (77%)	S (74%)	86	0.134711	R (69%)	R (78%)
88	0.05039	K (69%)	K (95%)	6	0.125058	V (68%)	V (78%)
81	0.046734	E (73%)	E (97%)	14	0.123782	M (62%)	M (79%)
85	0.044956	H (70%)	H (93%)	64	0.122256	K (72%)	K (87%)
22	0.043776	G (70%)	G (88%)	83	0.118192	V (70%)	V (84%)
68	0.043226	Q (75%)	Q(98%)	85	0.115607	H (70%)	H (93%)
49	0.042956	V (79%)	V (65%)	100	0.114181	M (70%)	M (96%)
26	0.04212	E (72%)	E (72%)	88	0.111069	K (69%)	K (95%)
7	0.041908	S (69%)	S (91%)	81	0.10529	E (73%)	E (97%)

- Pos.表 position 之縮寫
- Avian\_AA 表 Avian 該位置的 Amino acid 代表
- Swine\_AA 表 Swine 該位置的 Amino acid 代表

附錄四、Avian vs. Human 以大爆發年代區隔年代區間之各區間 ARI 走勢圖





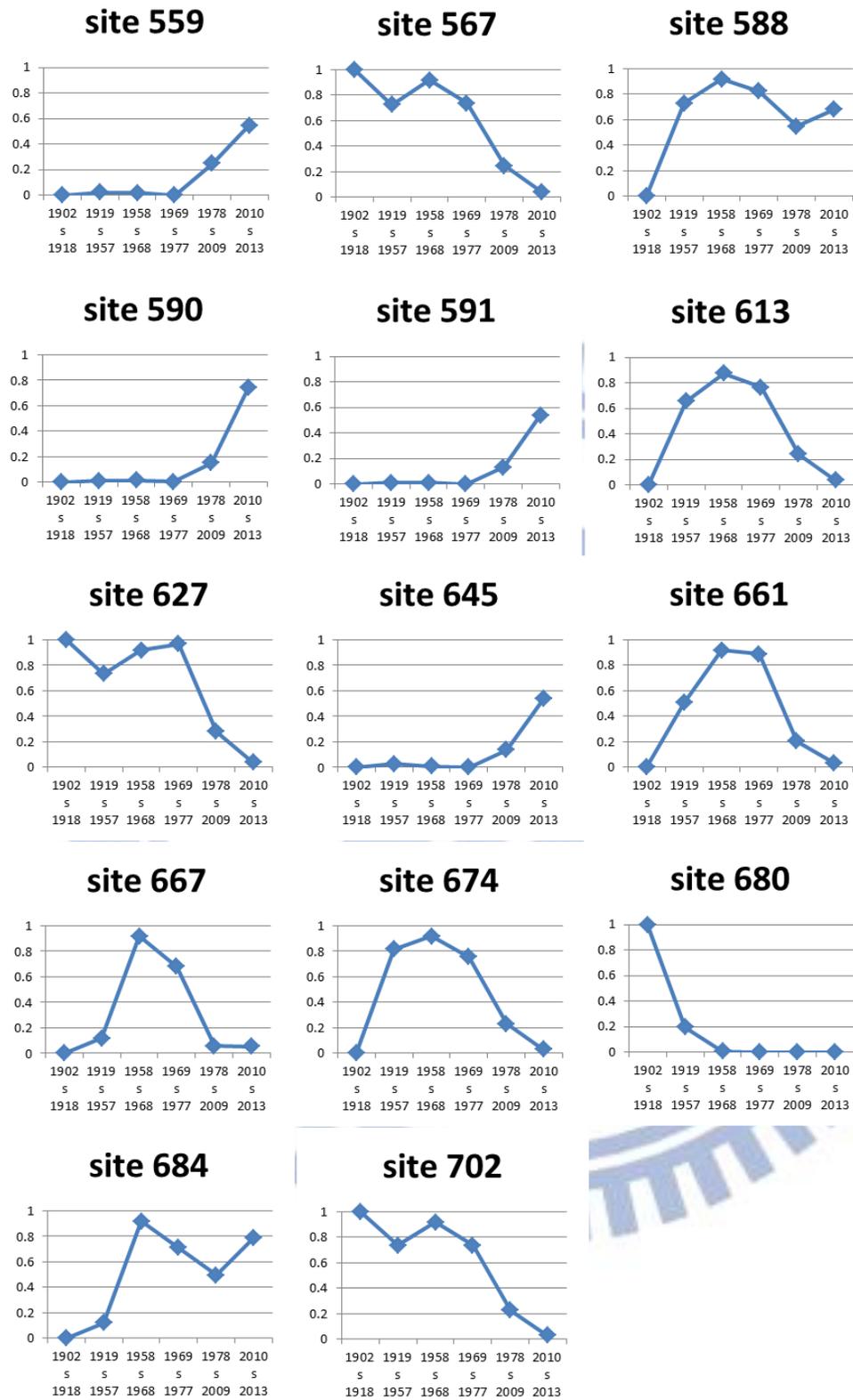
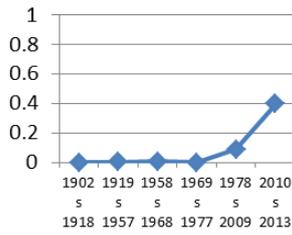
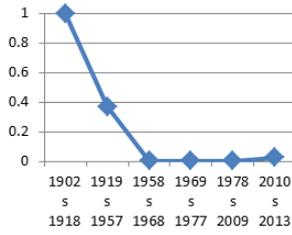


圖 D-1 Avian vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PB2 之 ARI 走勢圖

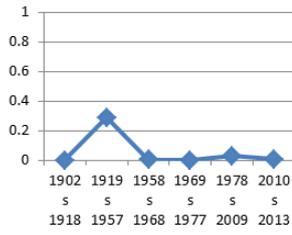
**site 12**



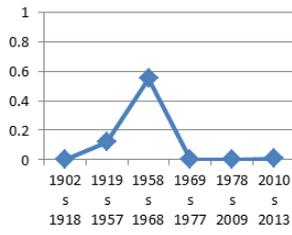
**site 54**



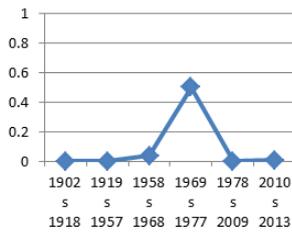
**site 108**



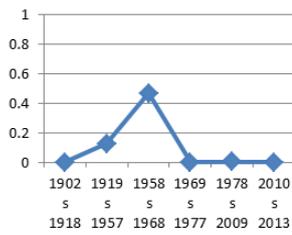
**site 114**



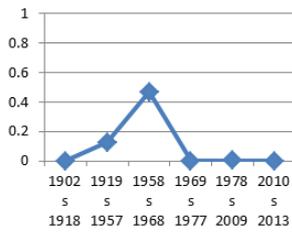
**site 121**



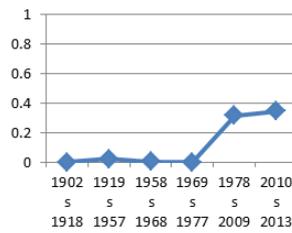
**site 171**



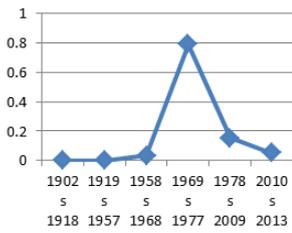
**site 175**



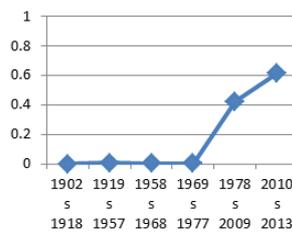
**site 179**



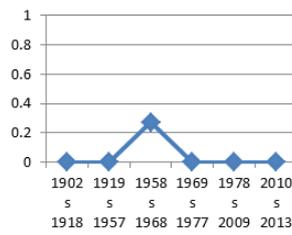
**site 212**



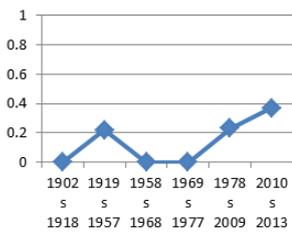
**site 216**



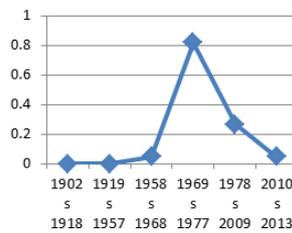
**site 261**



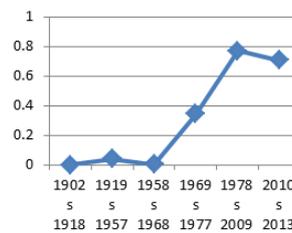
**site 298**



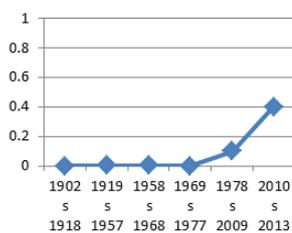
**site 327**

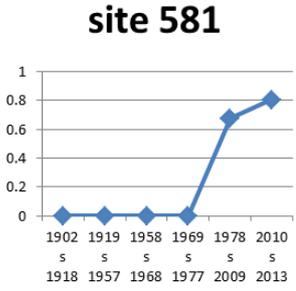
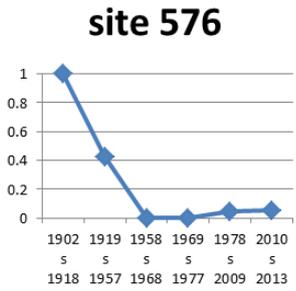
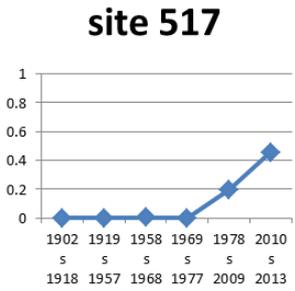
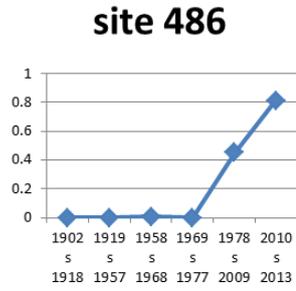
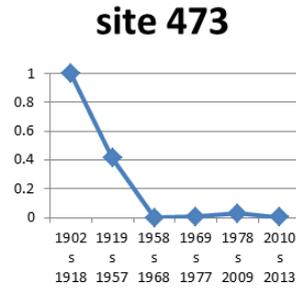
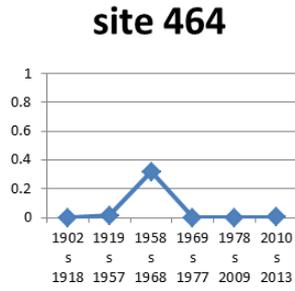
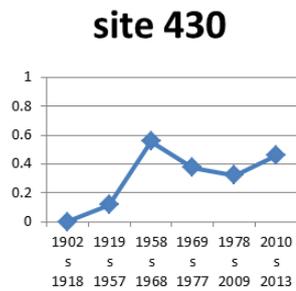
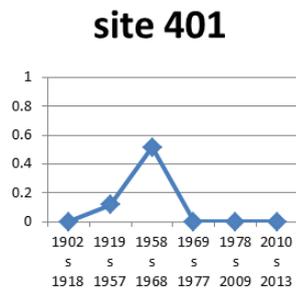
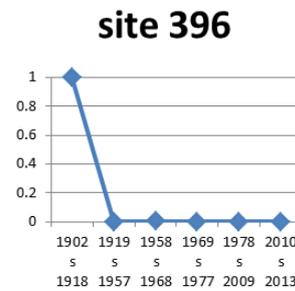
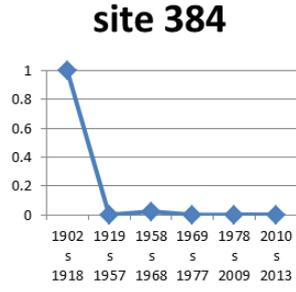
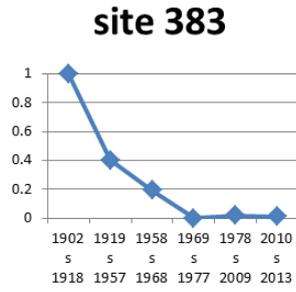
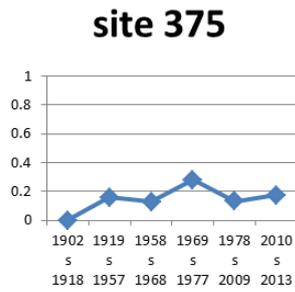
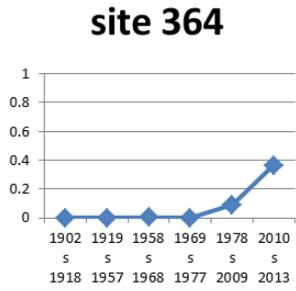
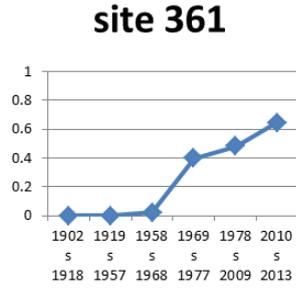
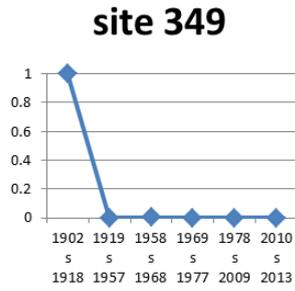


**site 336**



**site 339**





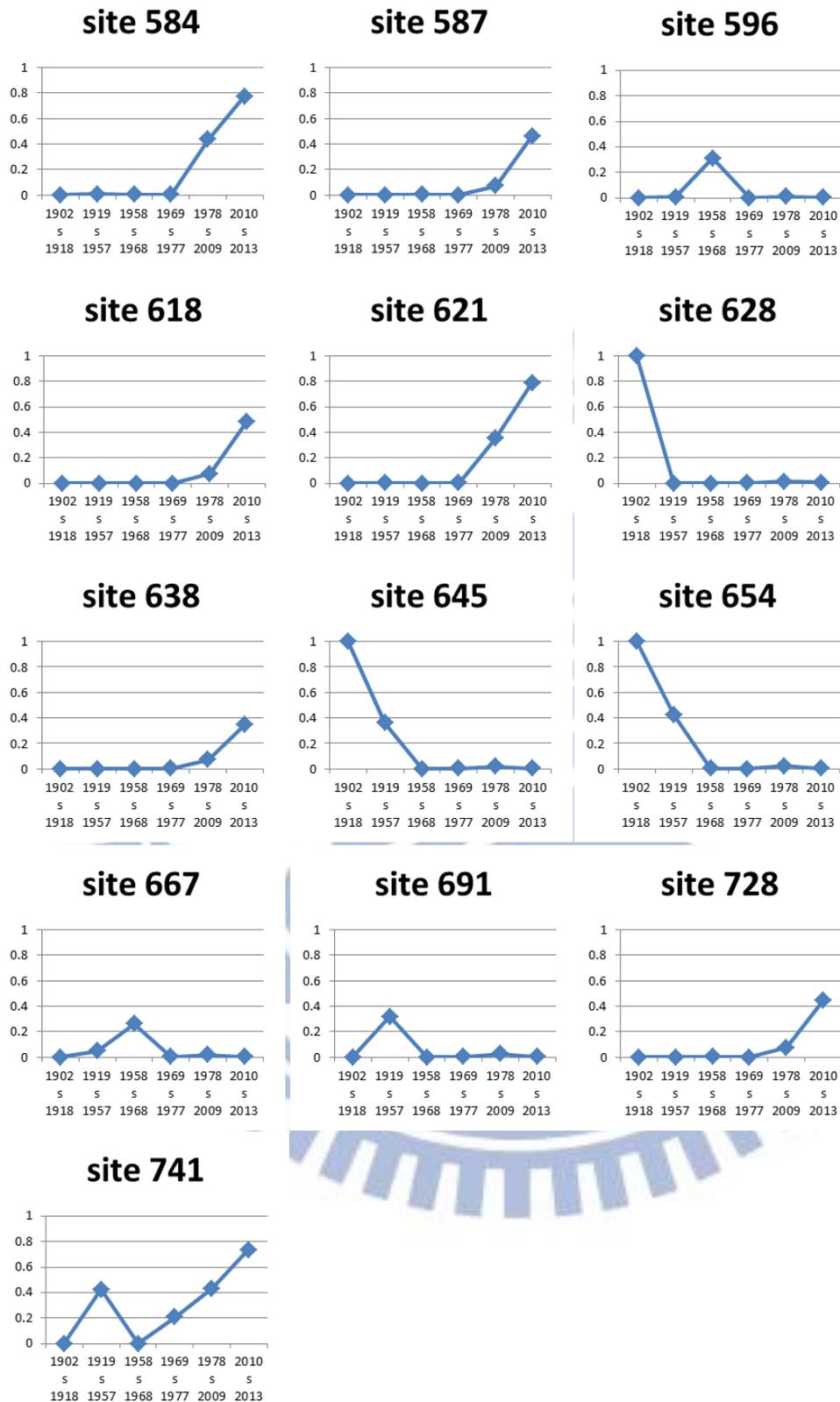
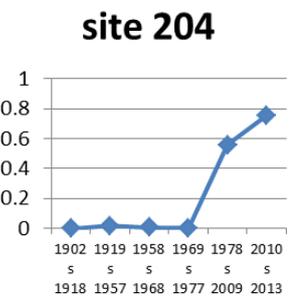
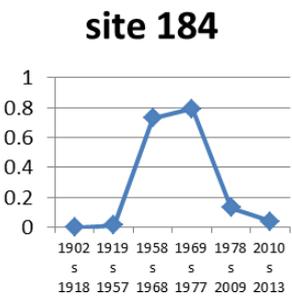
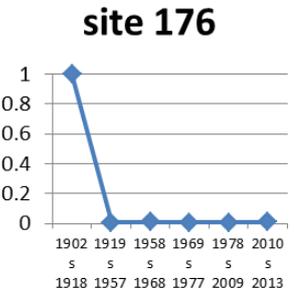
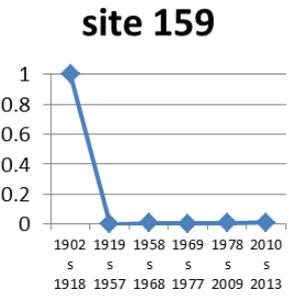
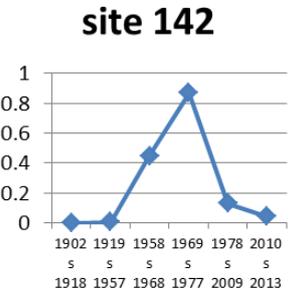
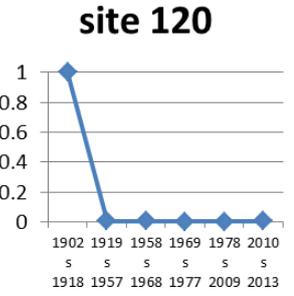
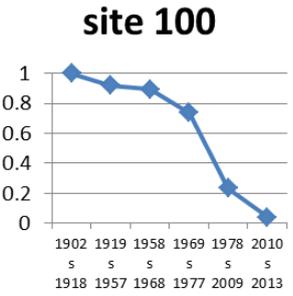
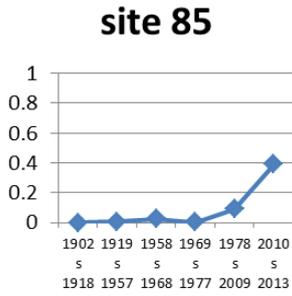
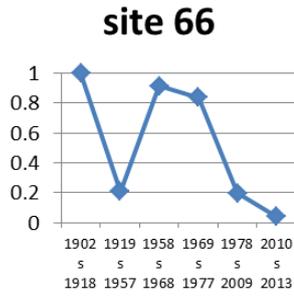
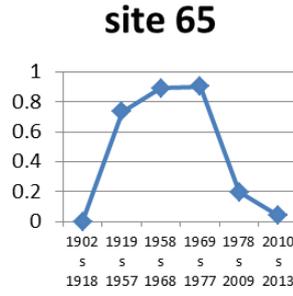
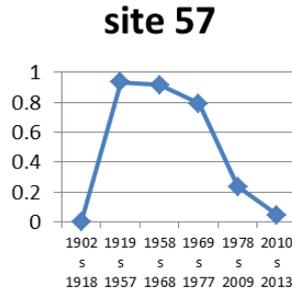
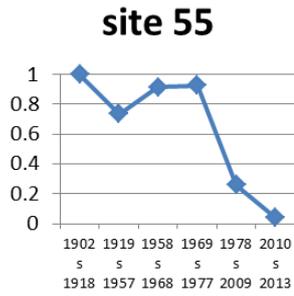
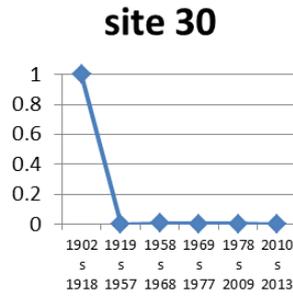
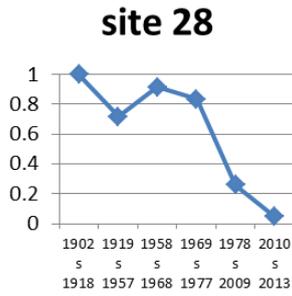
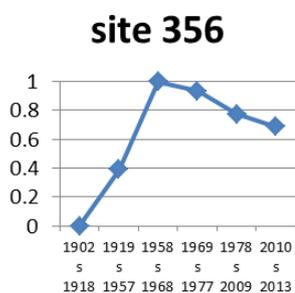
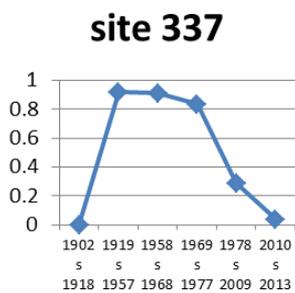
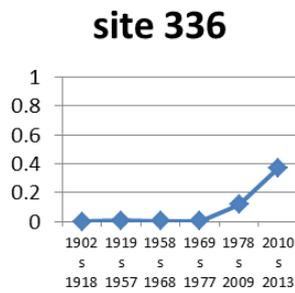
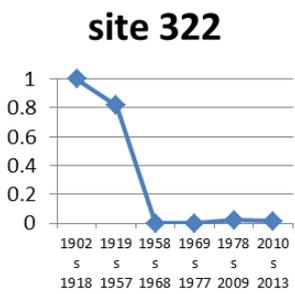
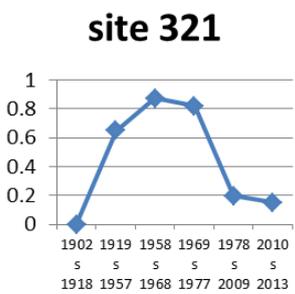
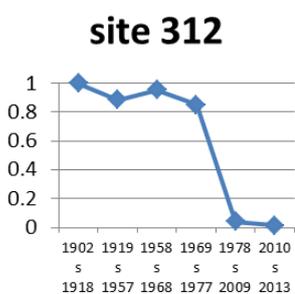
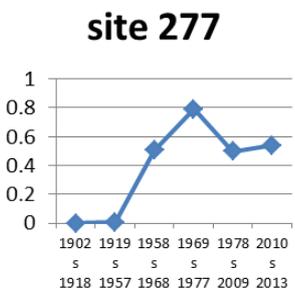
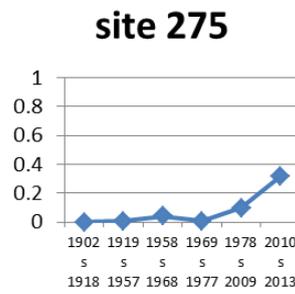
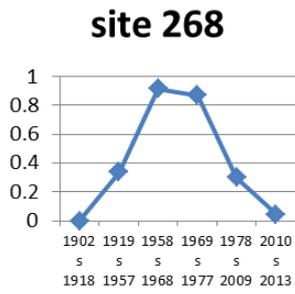
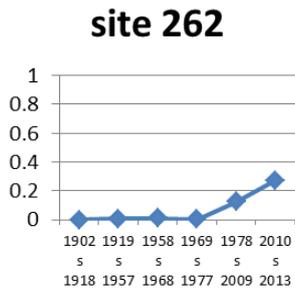
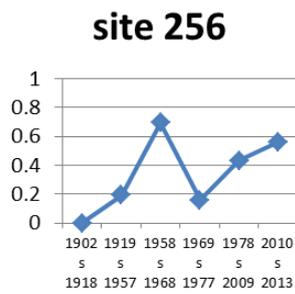
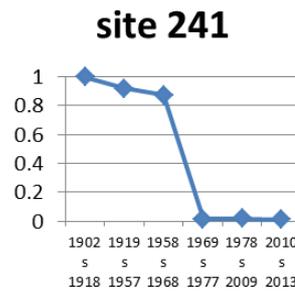
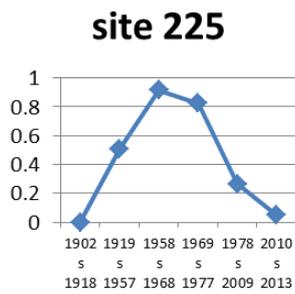
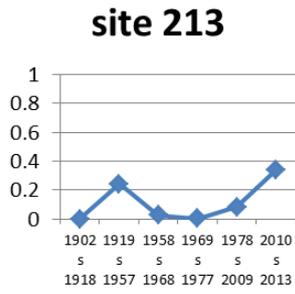


圖 D-2 Avian vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PB1 之 ARI 走勢圖





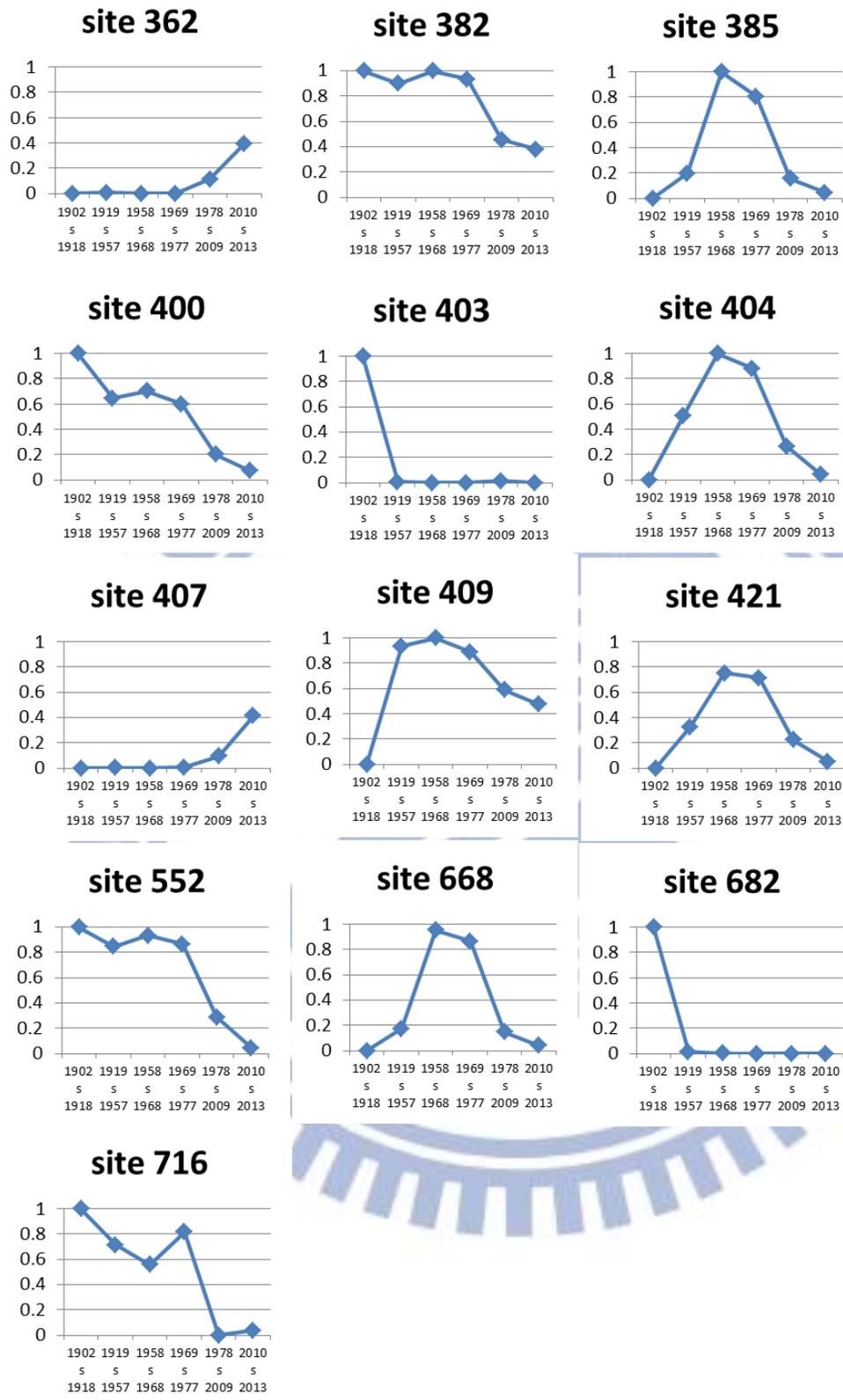
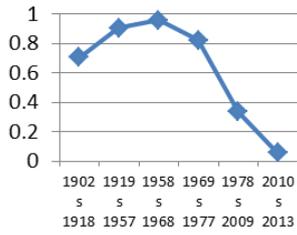
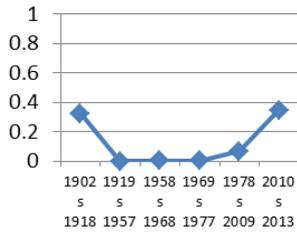


圖 D-3 Avian vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PA 之 ARI 走勢圖

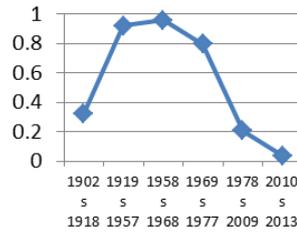
**site 16**



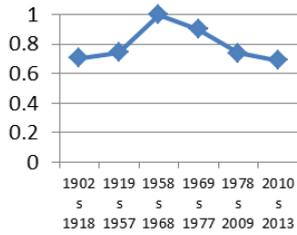
**site 21**



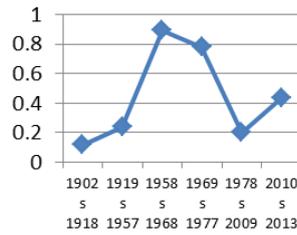
**site 31**



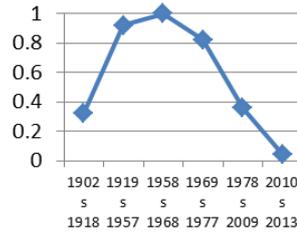
**site 33**



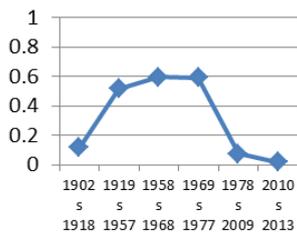
**site 34**



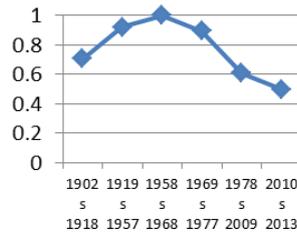
**site 61**



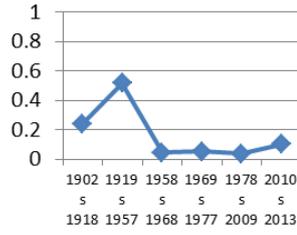
**site 98**



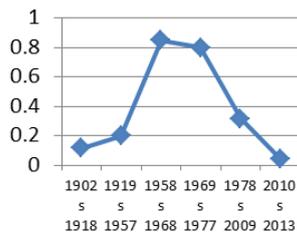
**site 100**



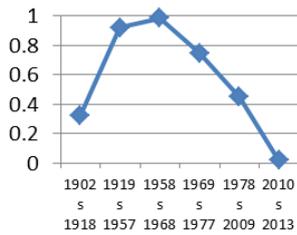
**site 105**



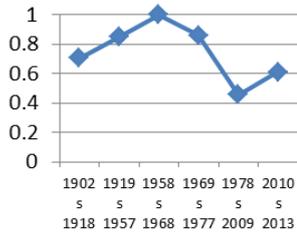
**site 109**



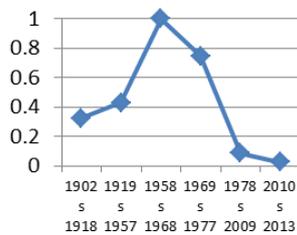
**site 127**



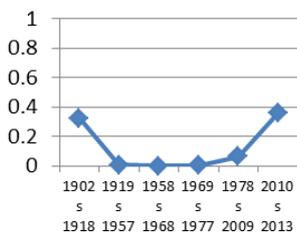
**site 136**



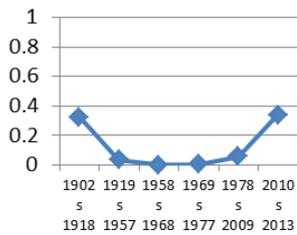
**site 146**

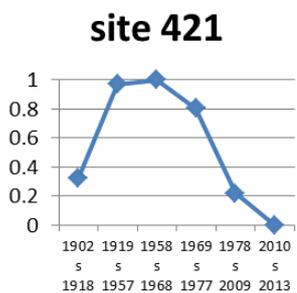
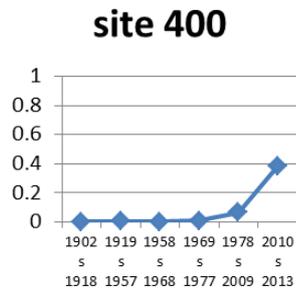
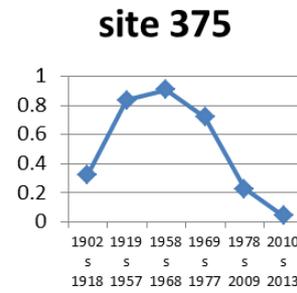
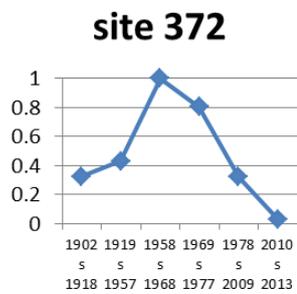
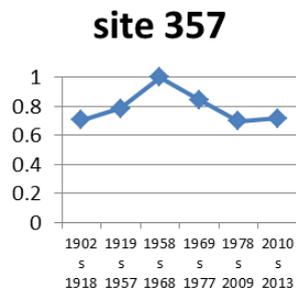
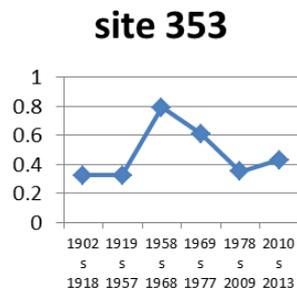
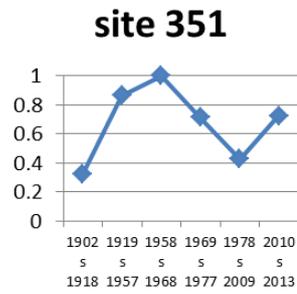
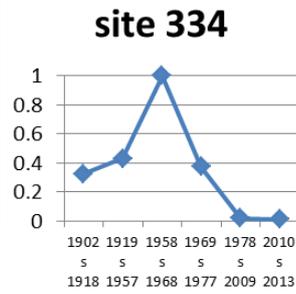
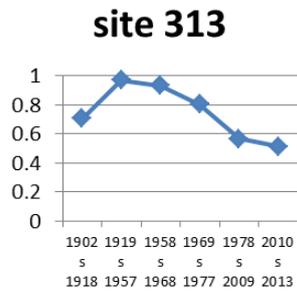
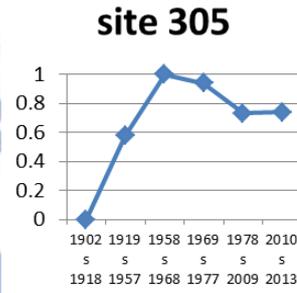
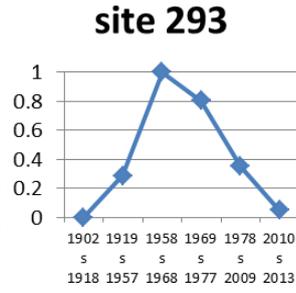
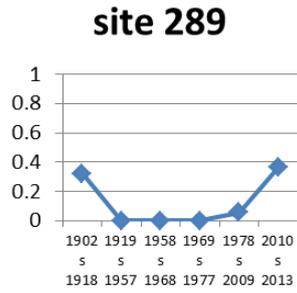
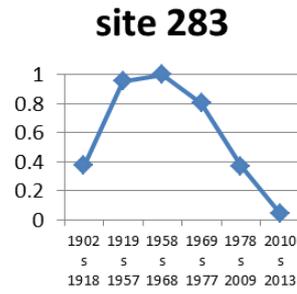
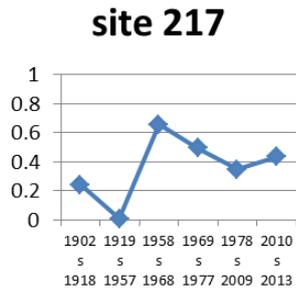
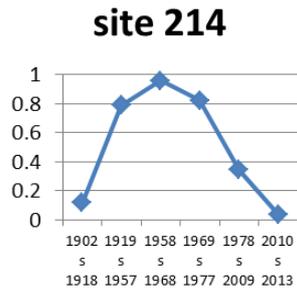


**site 189**



**site 190**





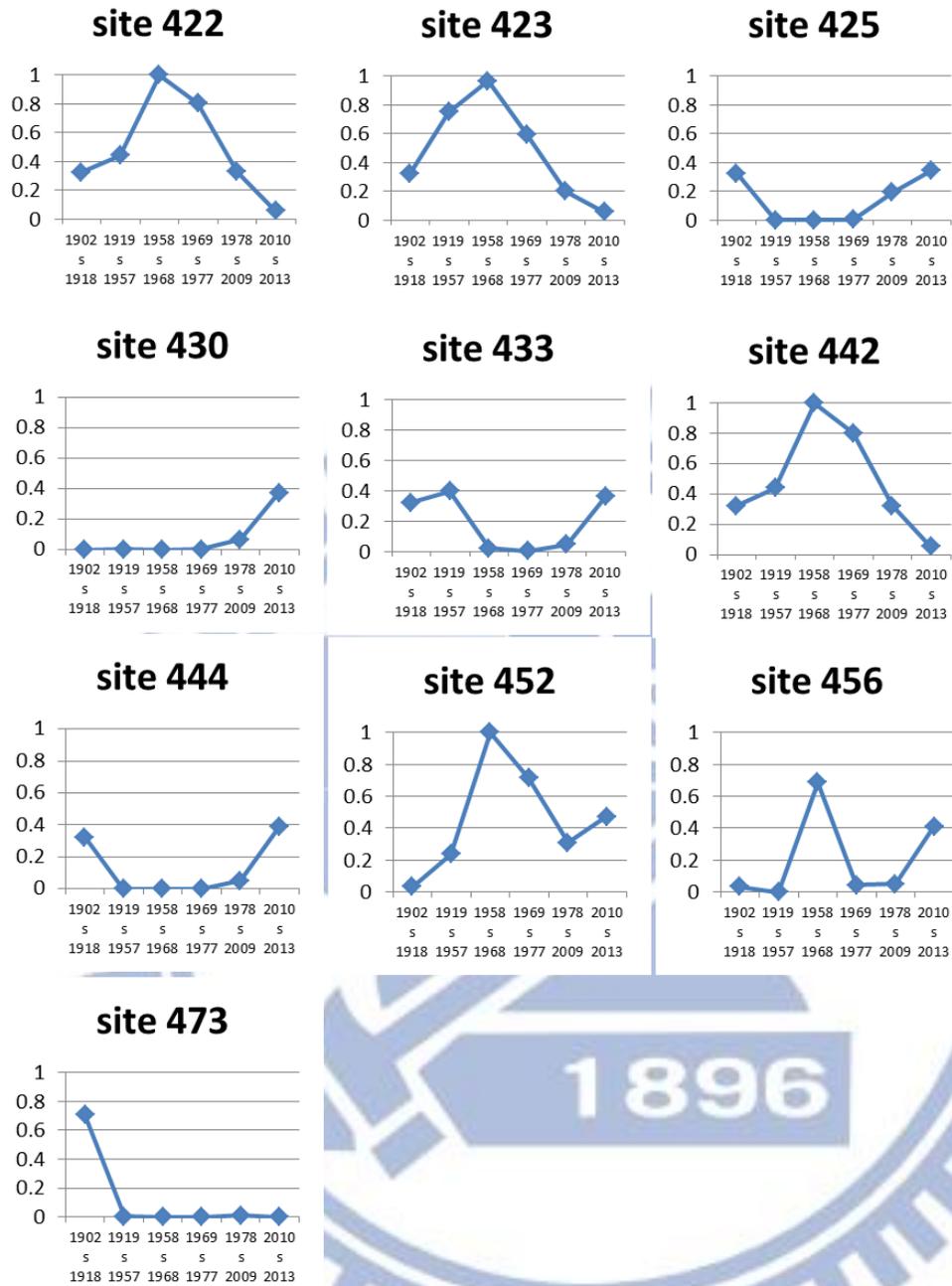
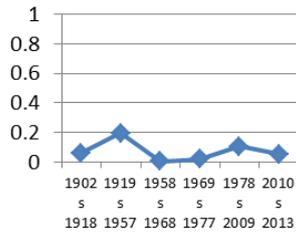
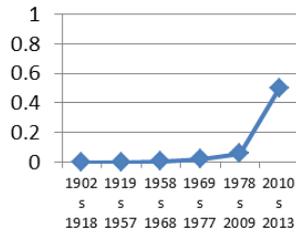


圖 D-4 Avian vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NP 之 ARI 走勢圖

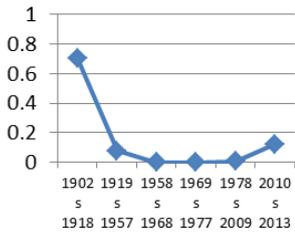
**site 15**



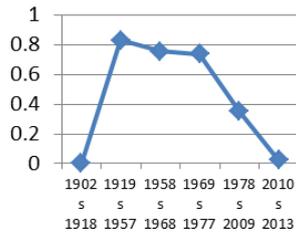
**site 30**



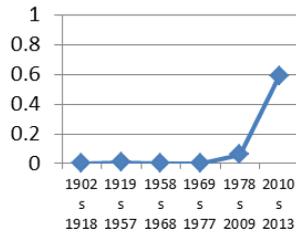
**site 101**



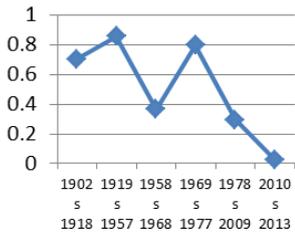
**site 115**



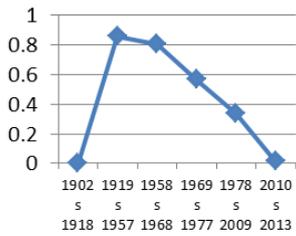
**site 116**



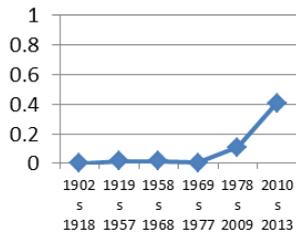
**site 121**



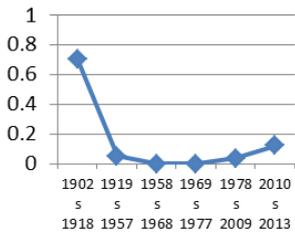
**site 137**



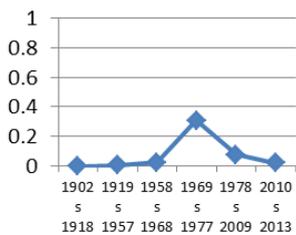
**site 142**



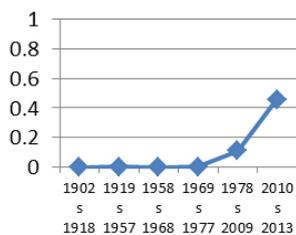
**site 144**



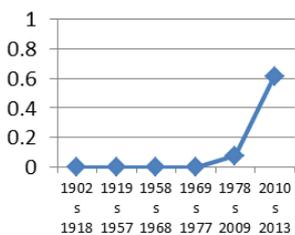
**site 167**



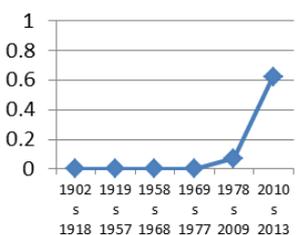
**site 207**



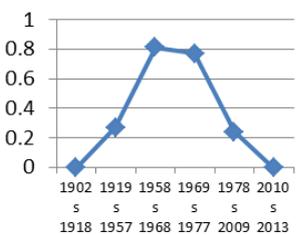
**site 209**



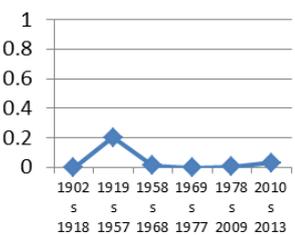
**site 214**



**site 218**



**site 219**



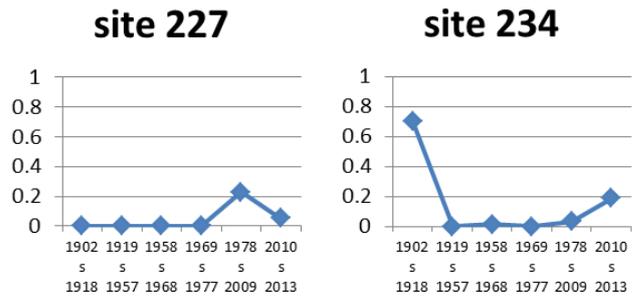
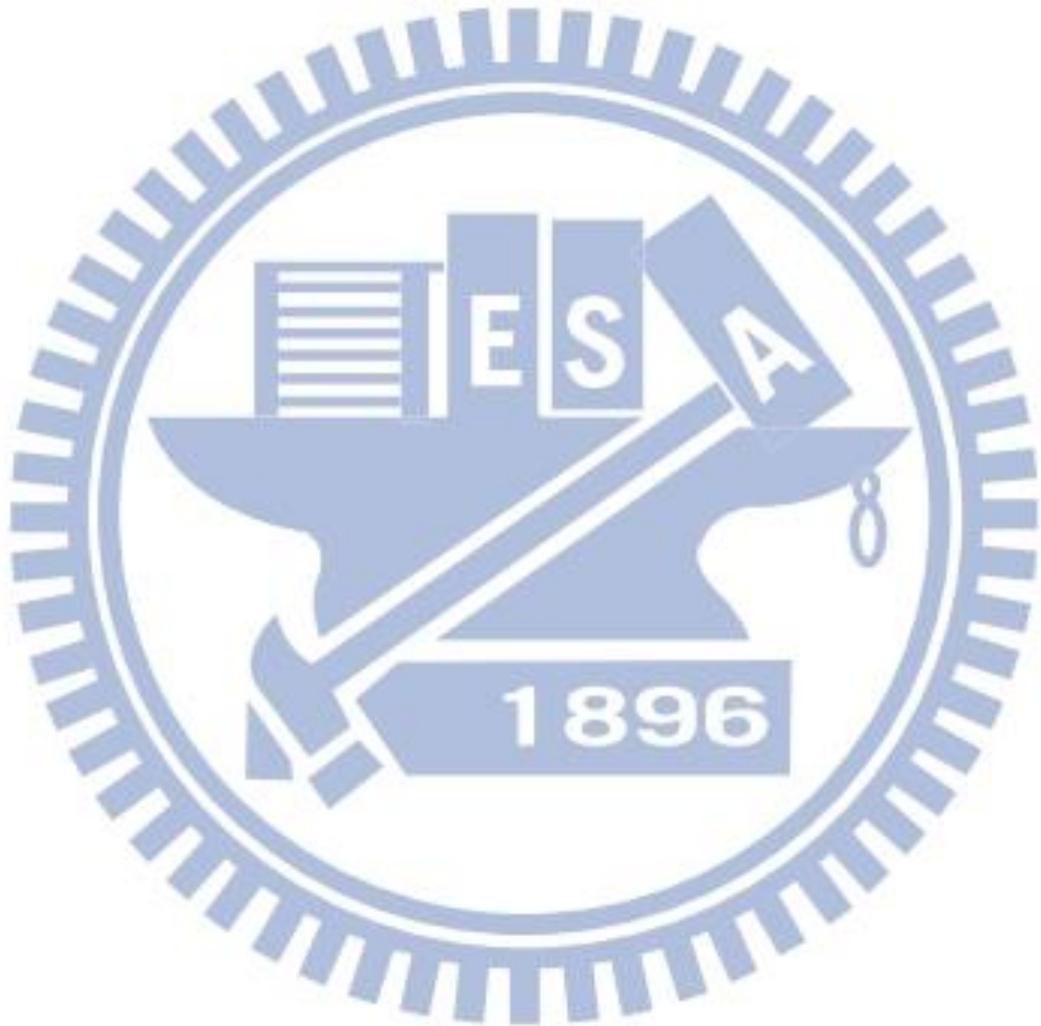
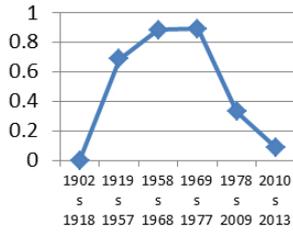


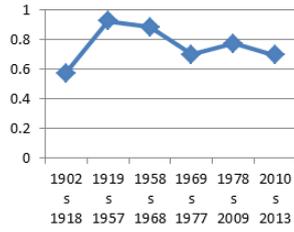
圖 D-5 Avian vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 M1 之 ARI 走勢圖



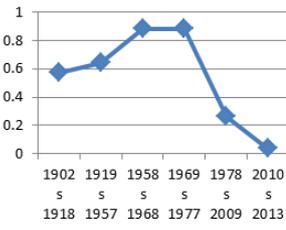
**site 11**



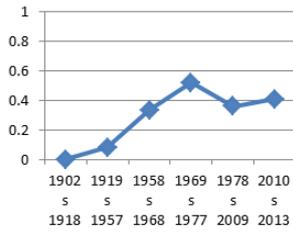
**site 14**



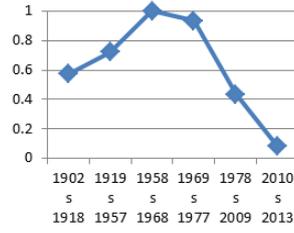
**site 16**



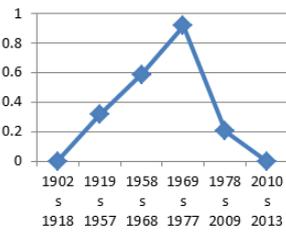
**site 18**



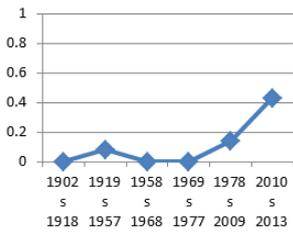
**site 20**



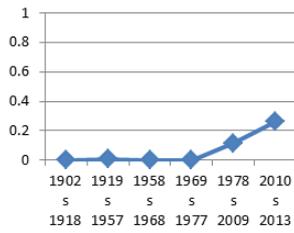
**site 28**



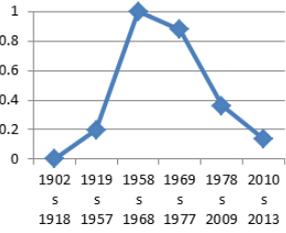
**site 31**



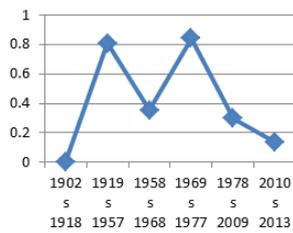
**site 43**



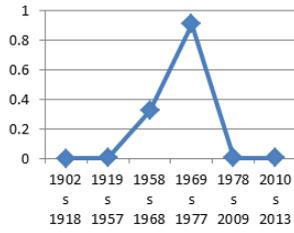
**site 54**



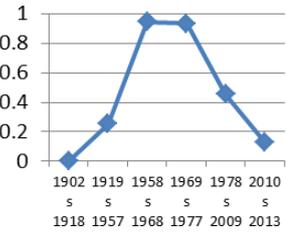
**site 55**



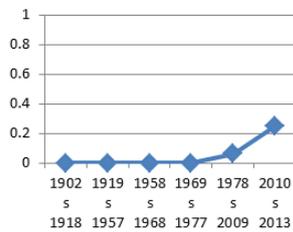
**site 56**



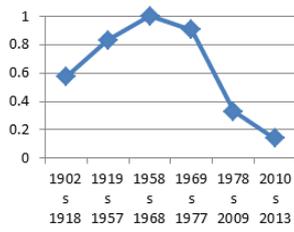
**site 57**



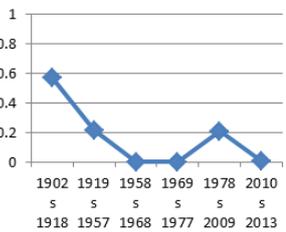
**site 77**



**site 78**



**site 82**



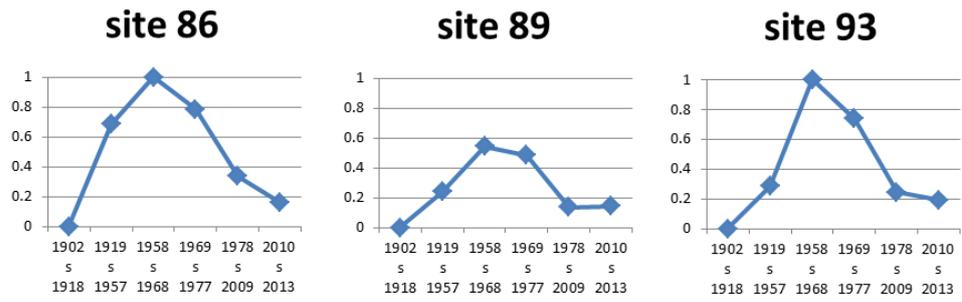
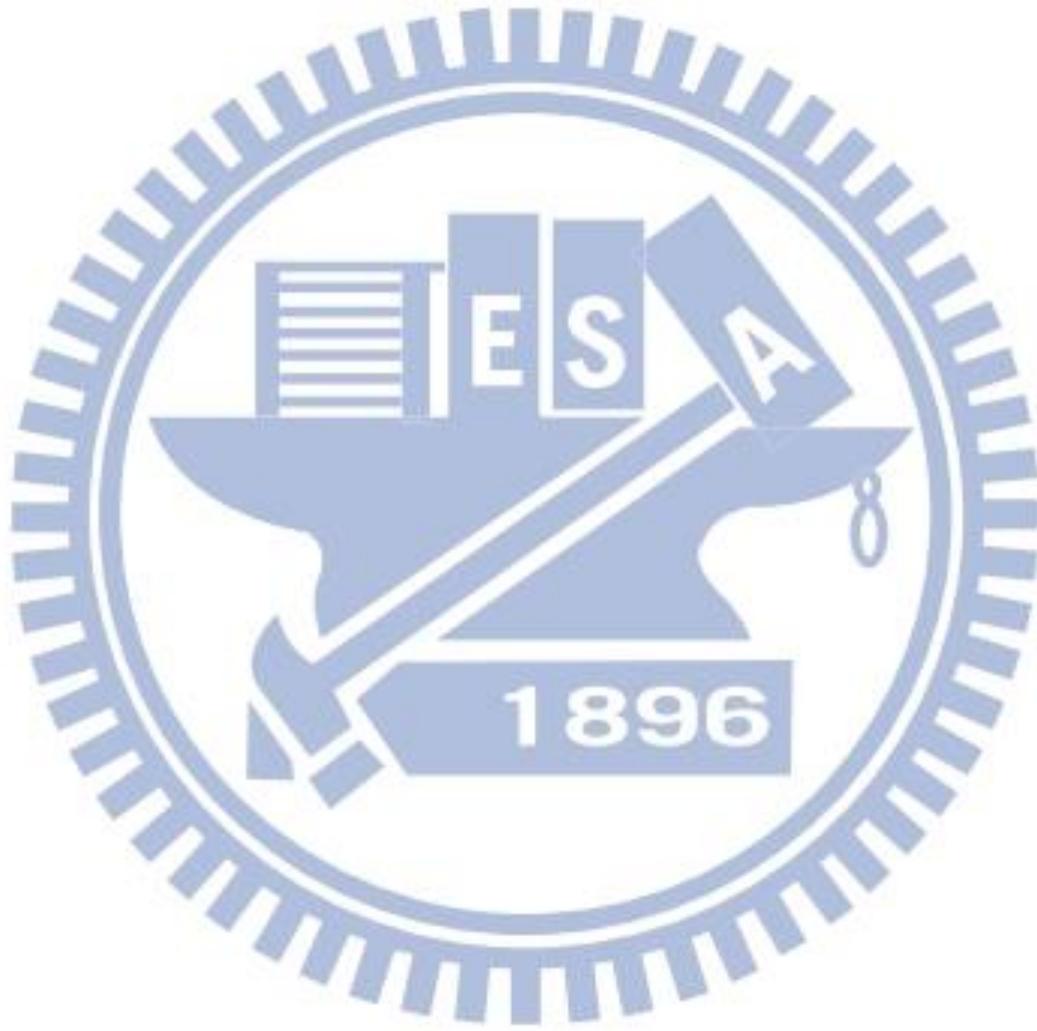
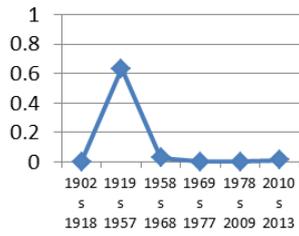


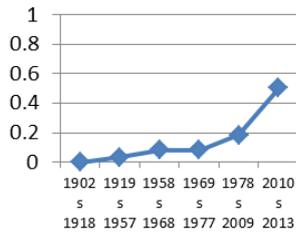
圖 D-6 Avian vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 M2 之 ARI 走勢圖



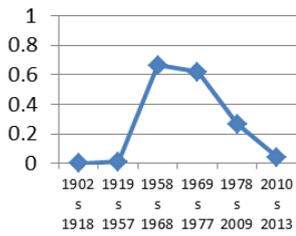
**site 3**



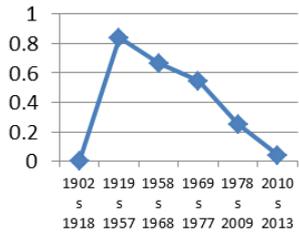
**site 18**



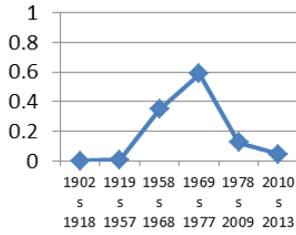
**site 21**



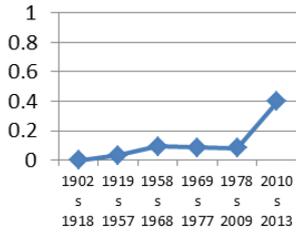
**site 22**



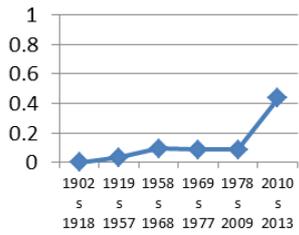
**site 23**



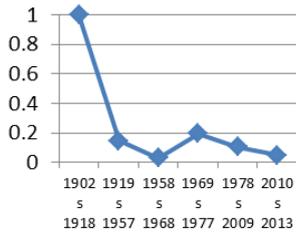
**site 25**



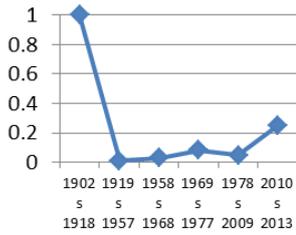
**site 26**



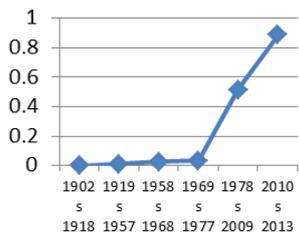
**site 27**



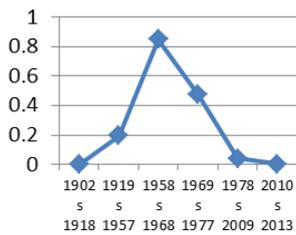
**site 44**



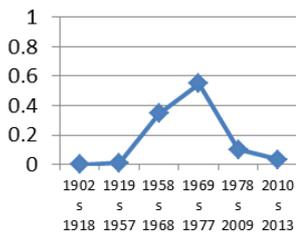
**site 48**



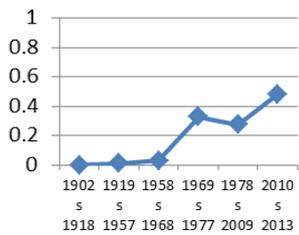
**site 53**



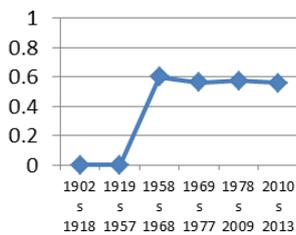
**site 56**



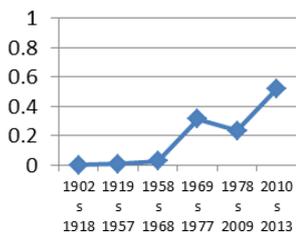
**site 59**



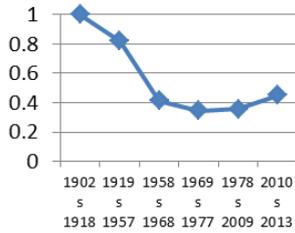
**site 60**



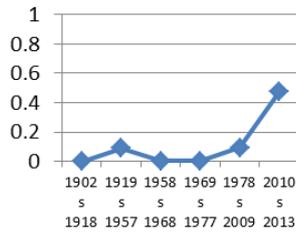
**site 67**



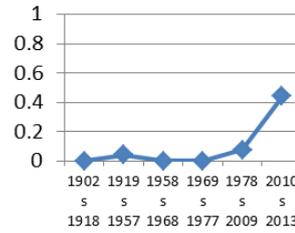
**site 70**



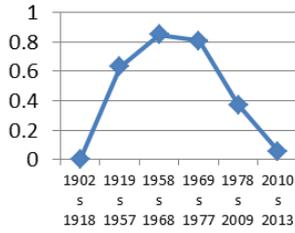
**site 74**



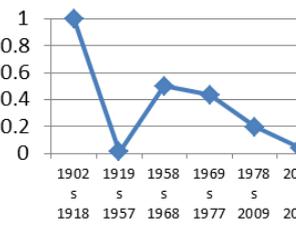
**site 78**



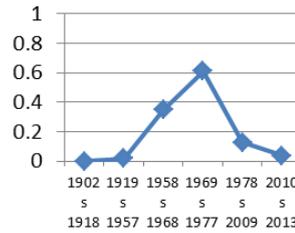
**site 81**



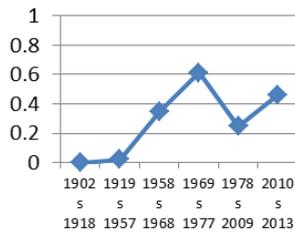
**site 84**



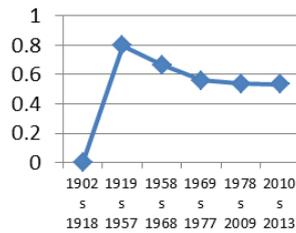
**site 98**



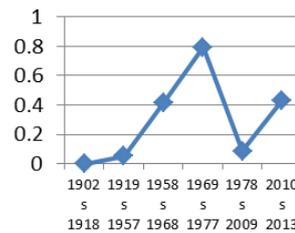
**site 112**



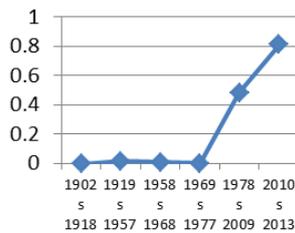
**site 114**



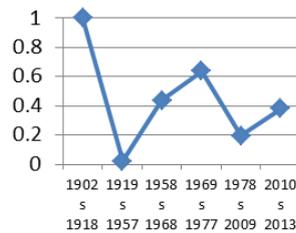
**site 119**



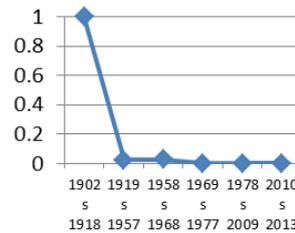
**site 125**



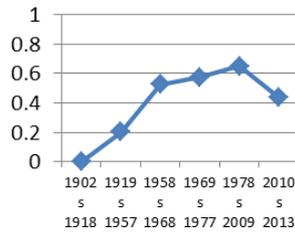
**site 129**



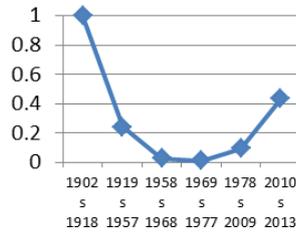
**site 136**



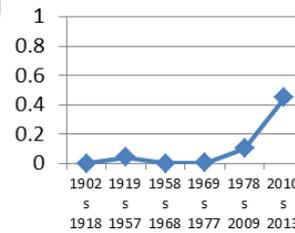
**site 171**



**site 178**



**site 189**



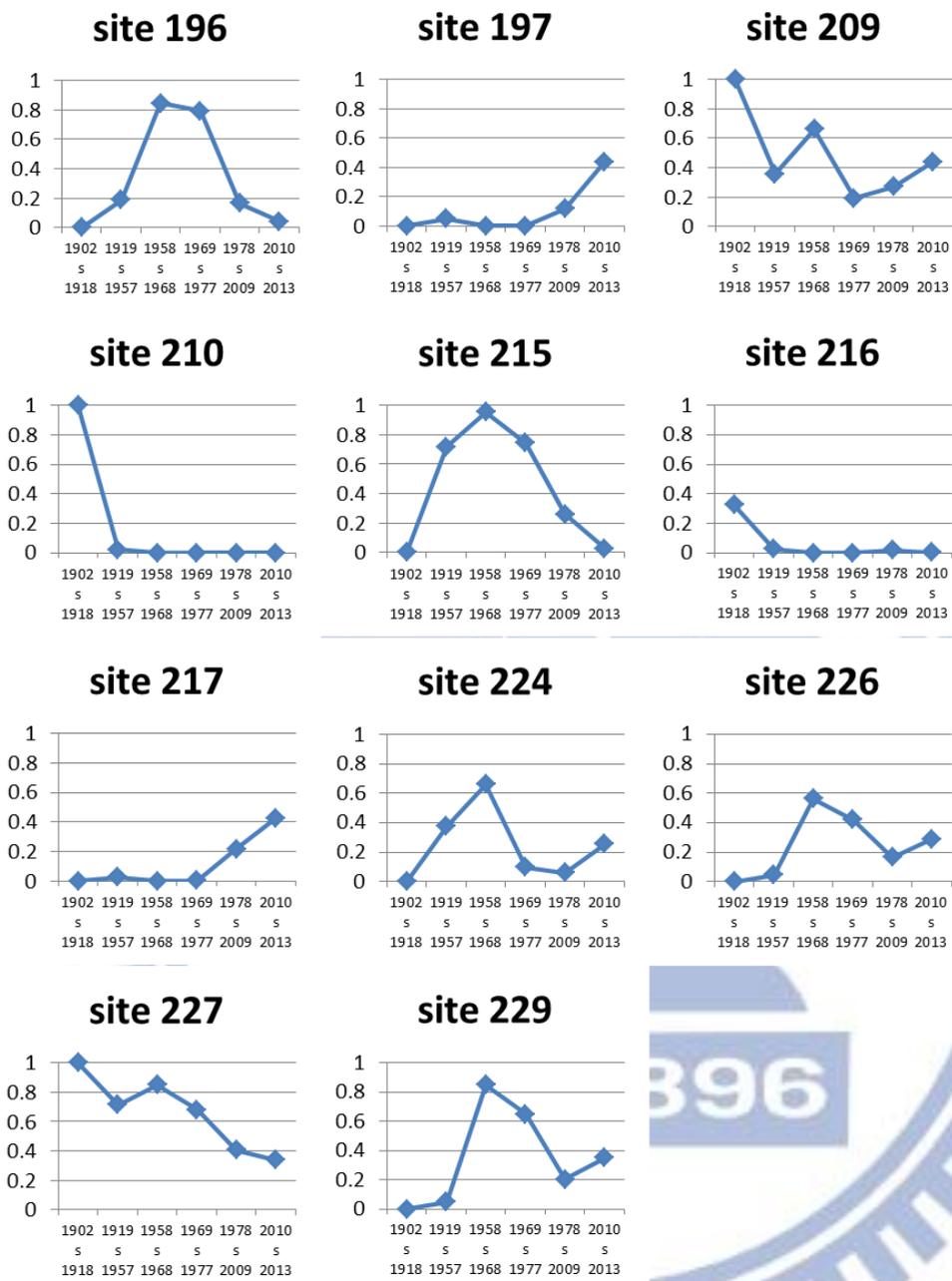
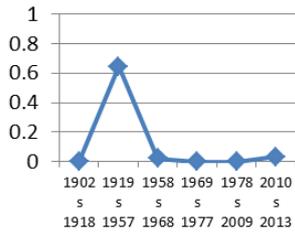
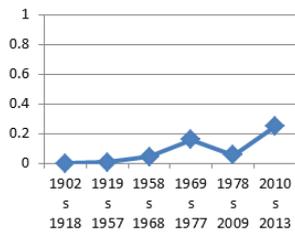


圖 D-7 Avian vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NS1 之 ARI 走勢圖

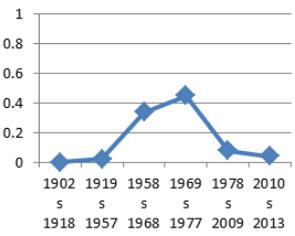
**site 3**



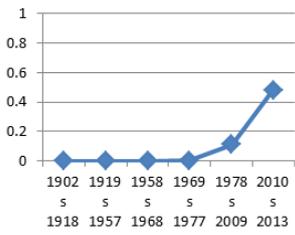
**site 6**



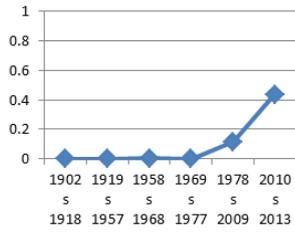
**site 14**



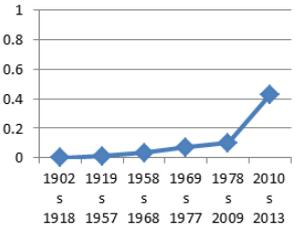
**site 32**



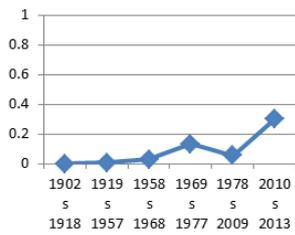
**site 34**



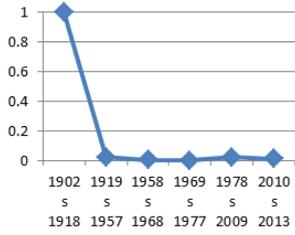
**site 40**



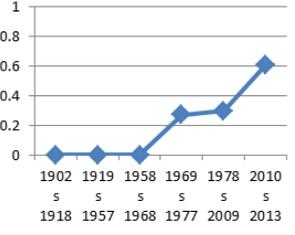
**site 48**



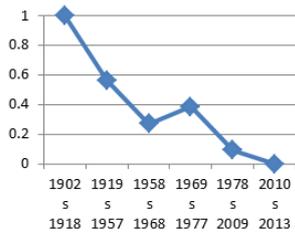
**site 52**



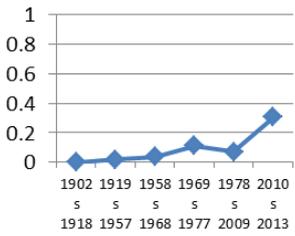
**site 57**



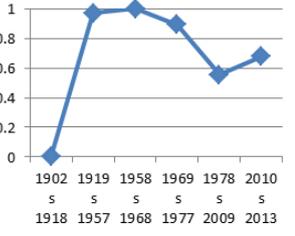
**site 60**



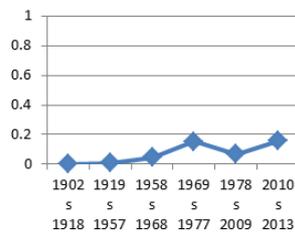
**site 63**



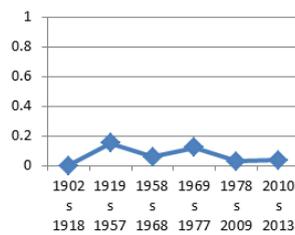
**site 70**



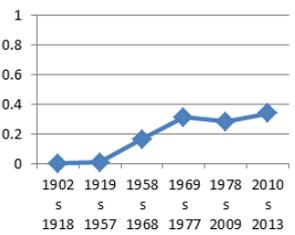
**site 83**



**site 86**



**site 89**



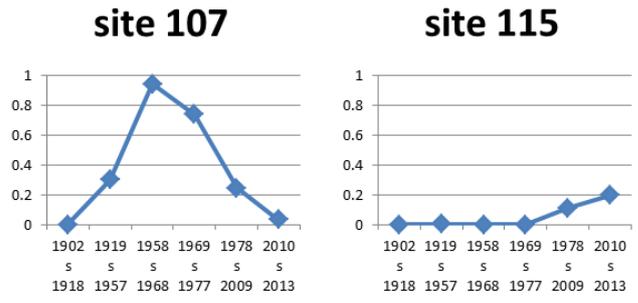
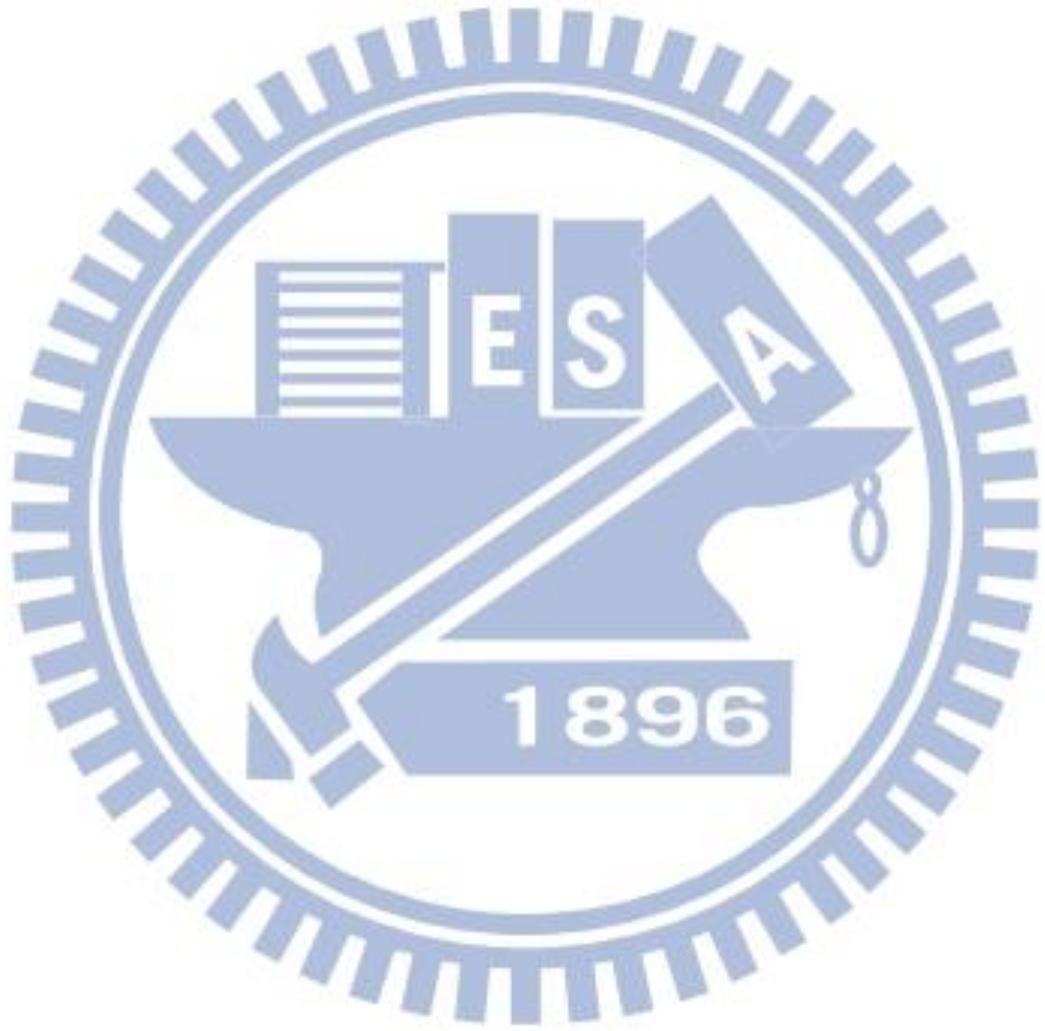
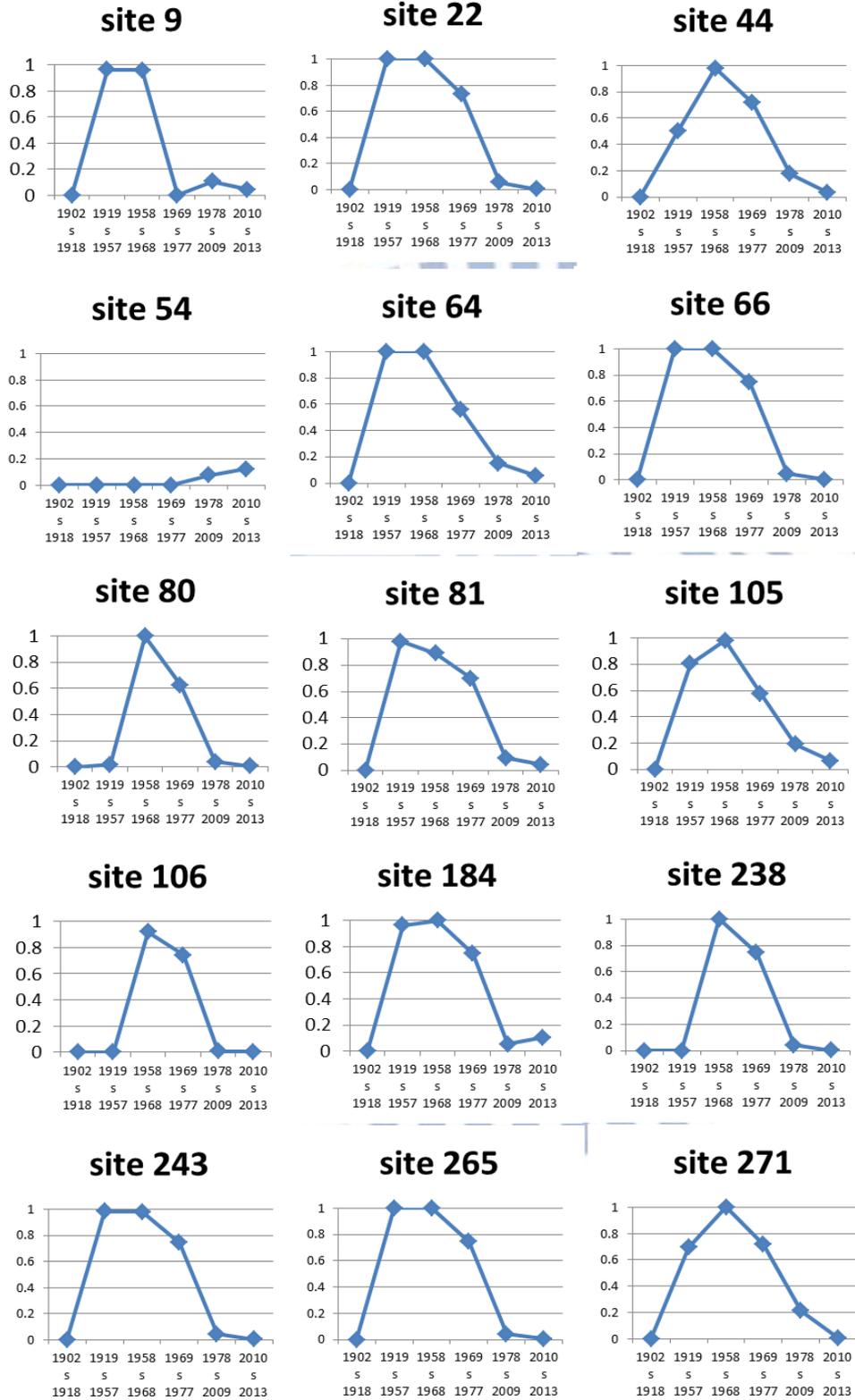
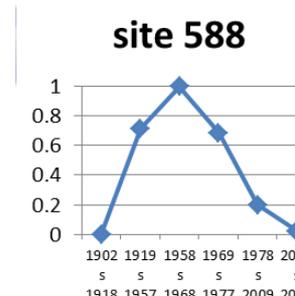
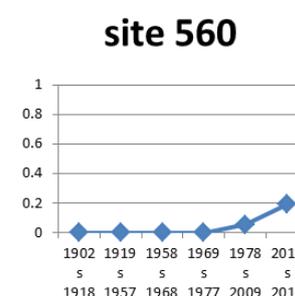
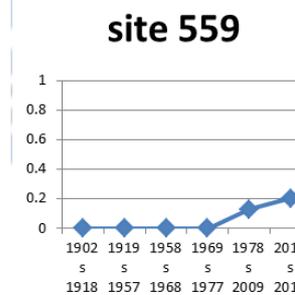
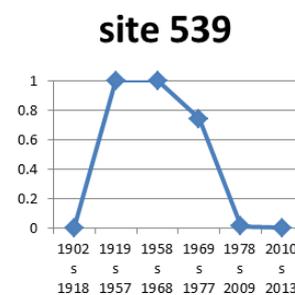
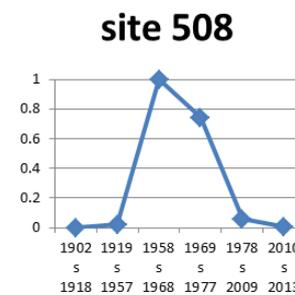
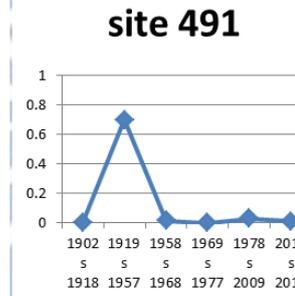
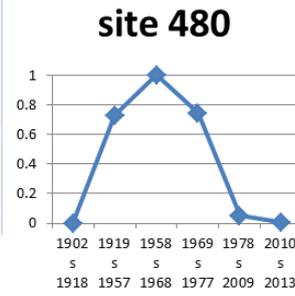
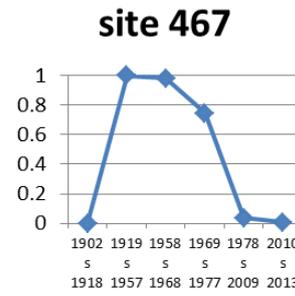
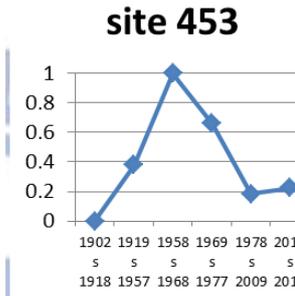
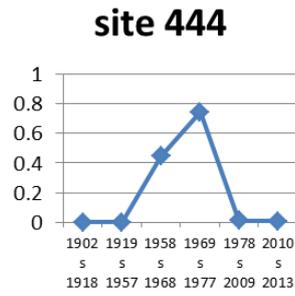
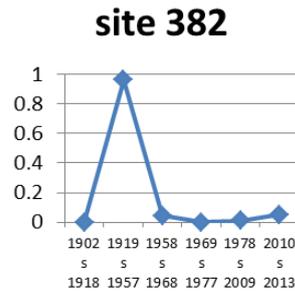
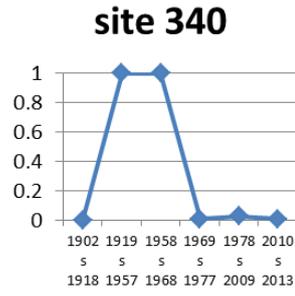
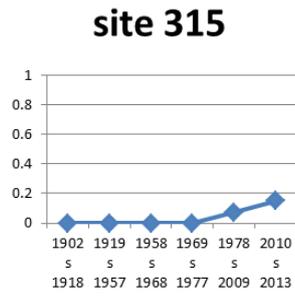
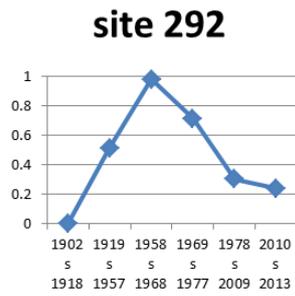


圖 D-8 Avian vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NS2 之 ARI 走勢圖



附錄五、Swine vs. Human 以大爆發年代區隔年代區間之各區間 ARI 走勢圖





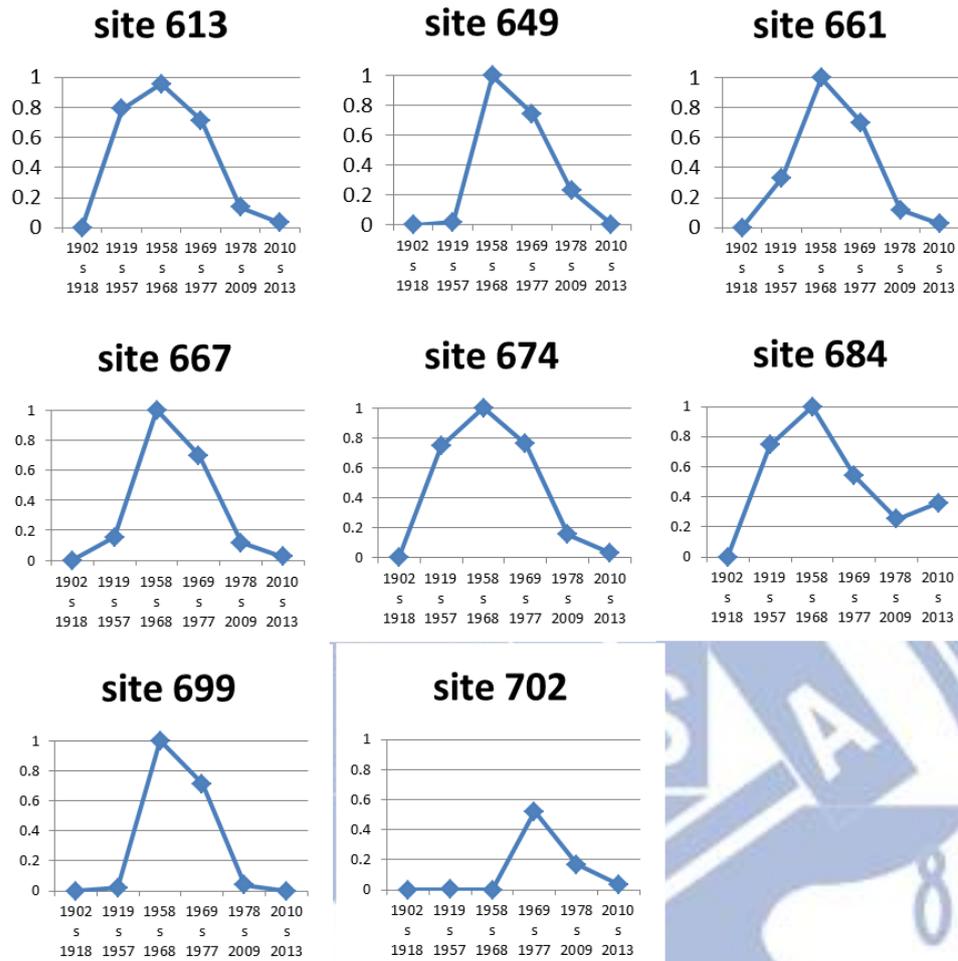
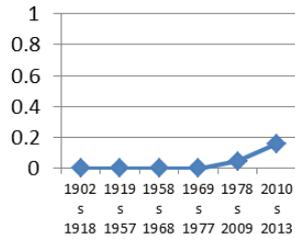
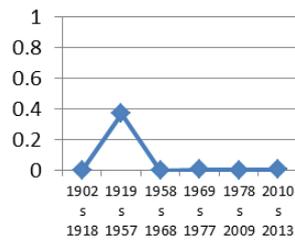


圖 E-1 Swine vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PB2 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

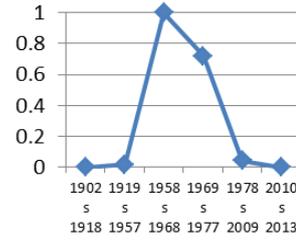
**site 12**



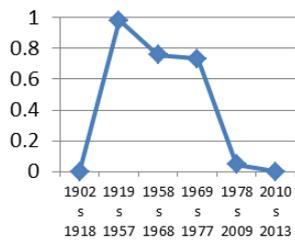
**site 54**



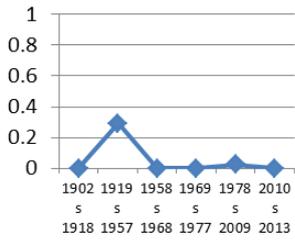
**site 80**



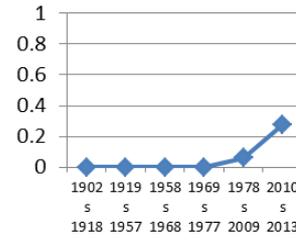
**site 97**



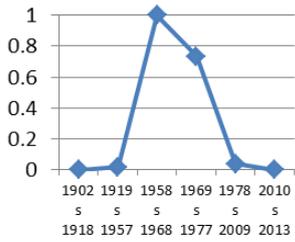
**site 108**



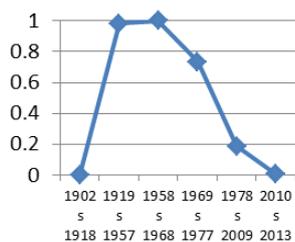
**site 113**



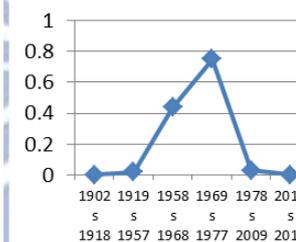
**site 129**



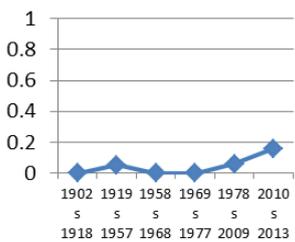
**site 152**



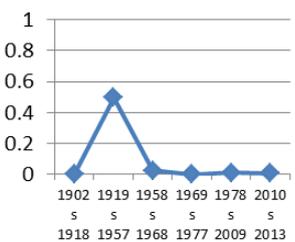
**site 158**



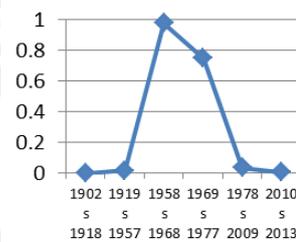
**site 175**



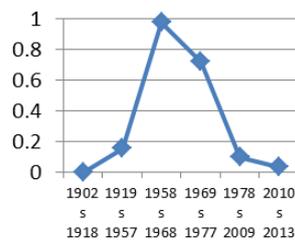
**site 177**



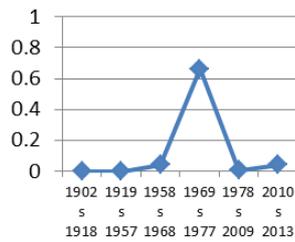
**site 182**



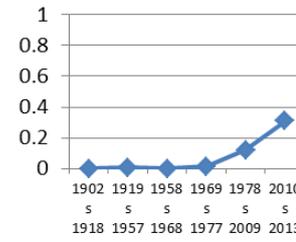
**site 211**

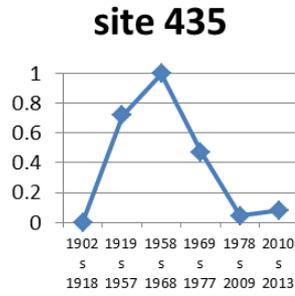
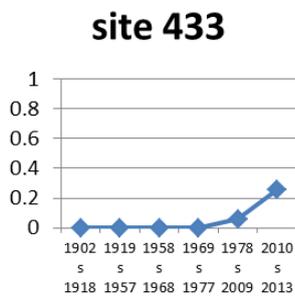
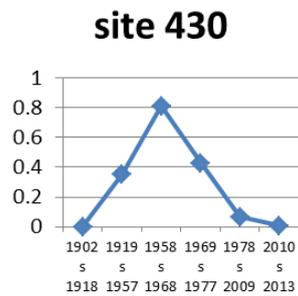
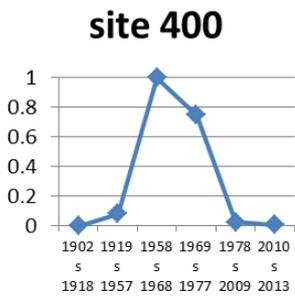
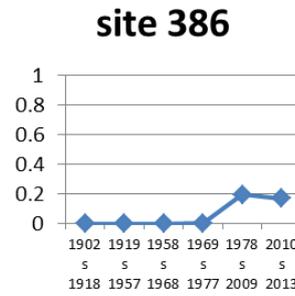
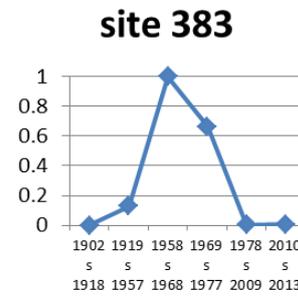
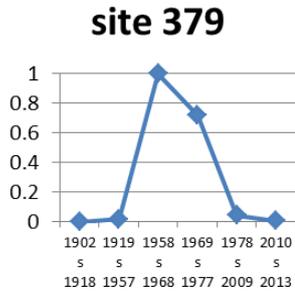
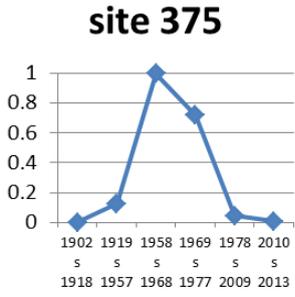
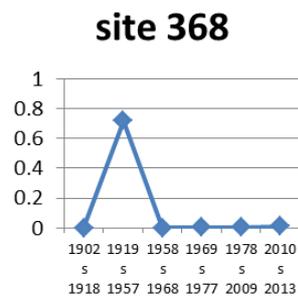
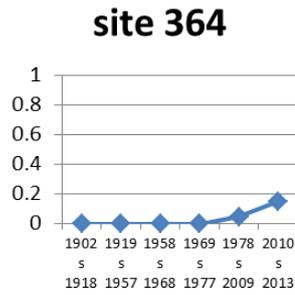
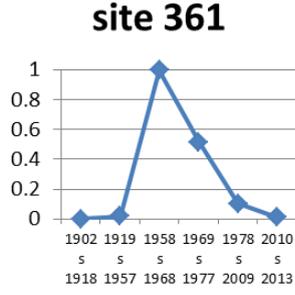
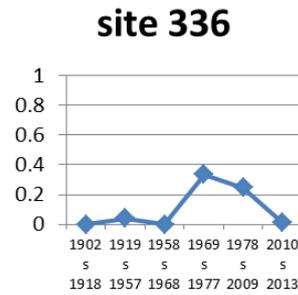
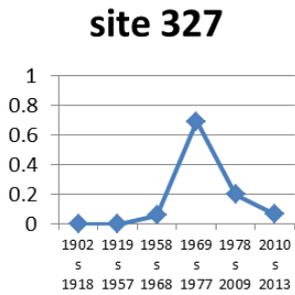
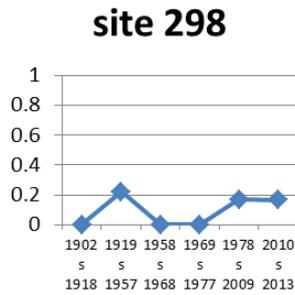
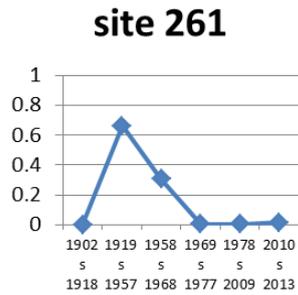


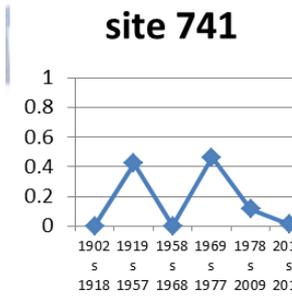
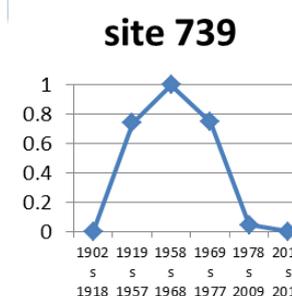
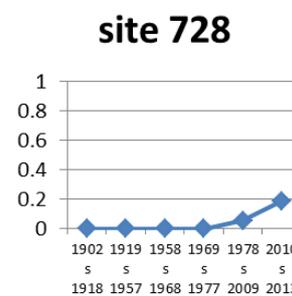
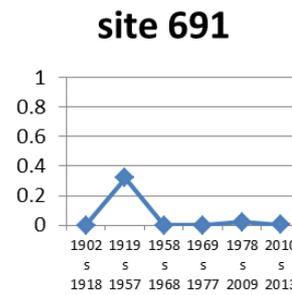
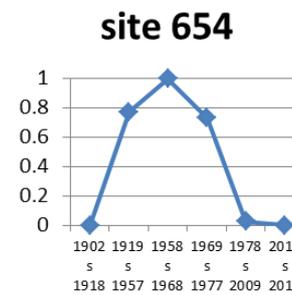
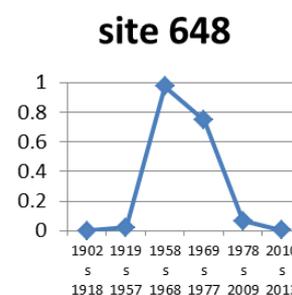
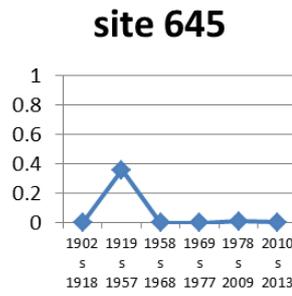
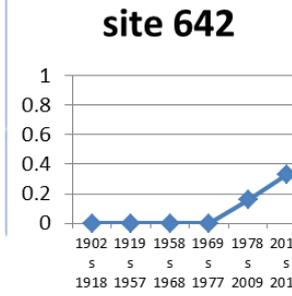
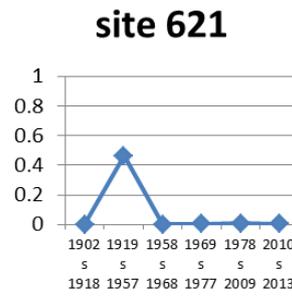
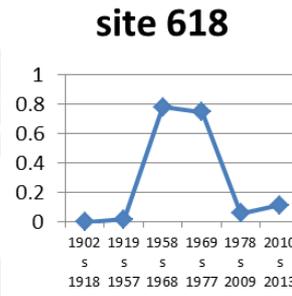
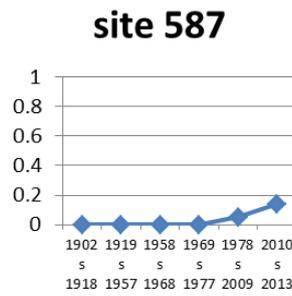
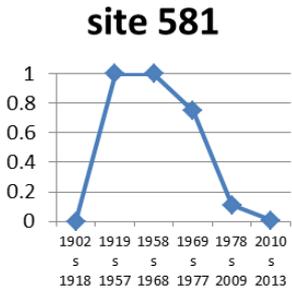
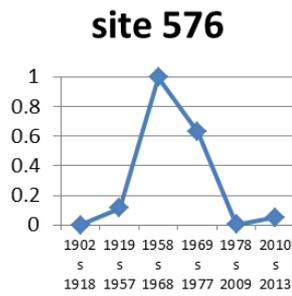
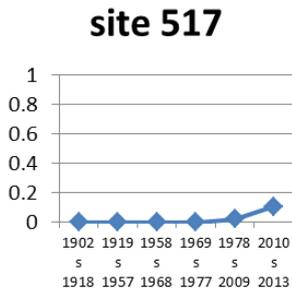
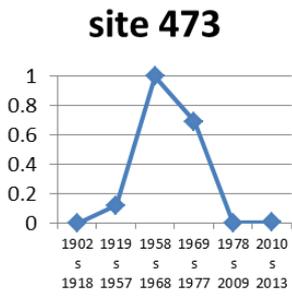
**site 212**



**site 216**







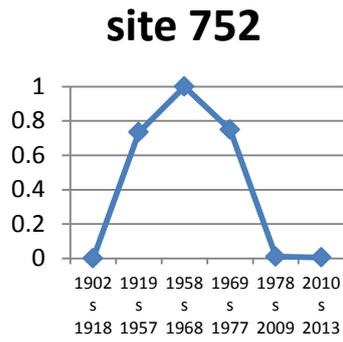
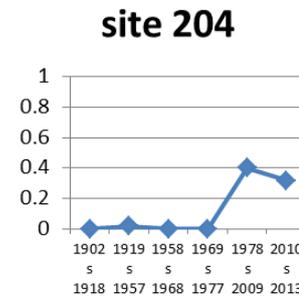
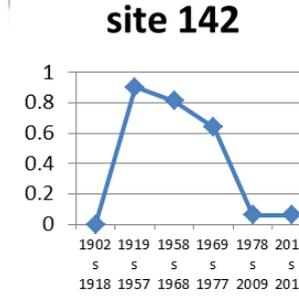
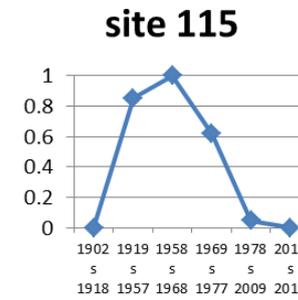
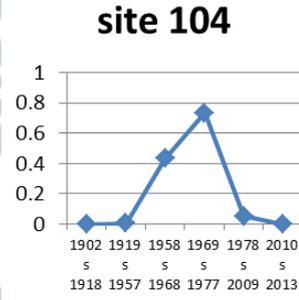
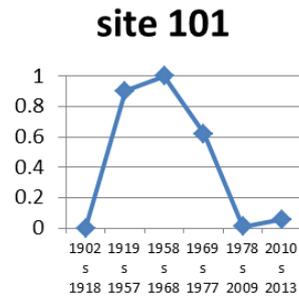
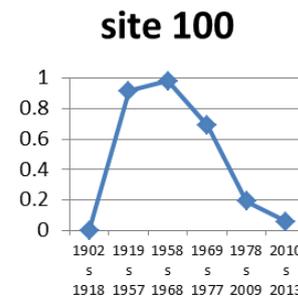
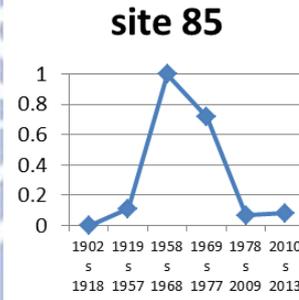
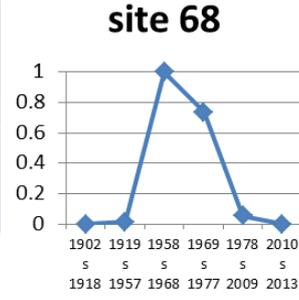
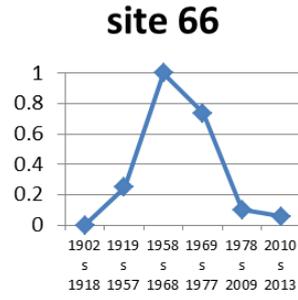
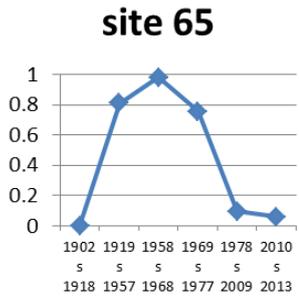
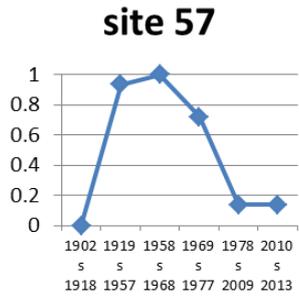
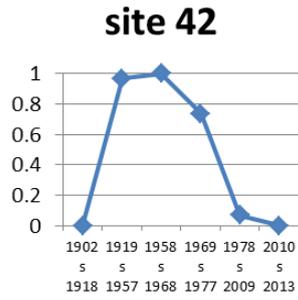
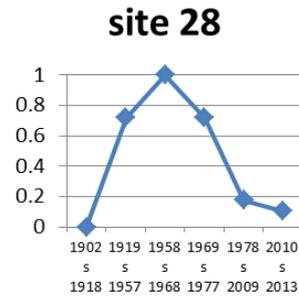
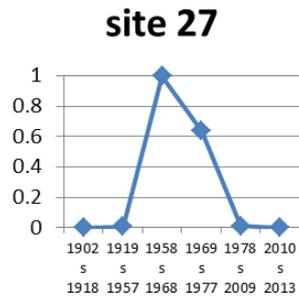
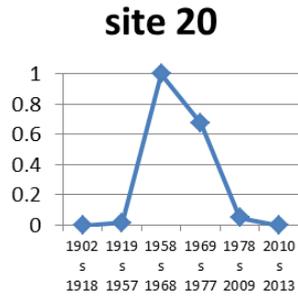
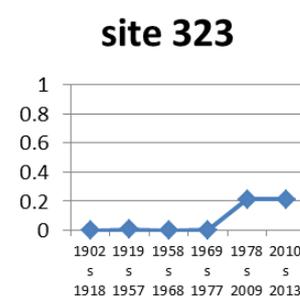
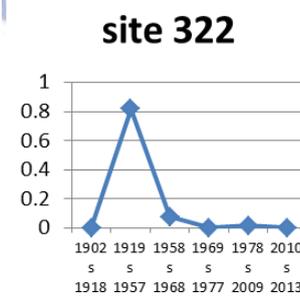
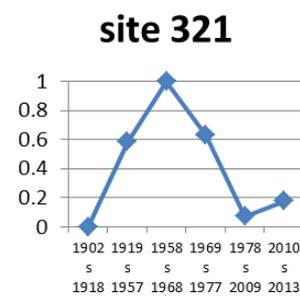
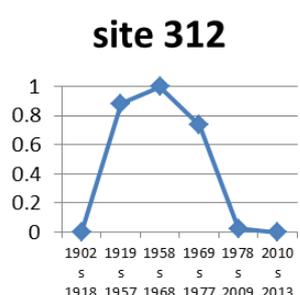
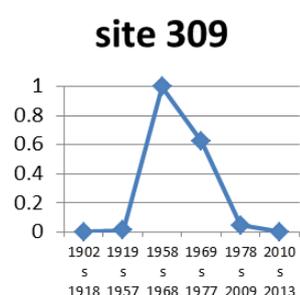
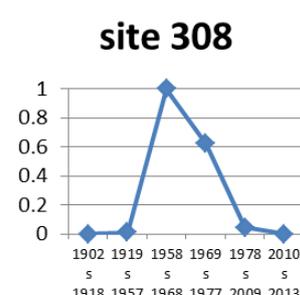
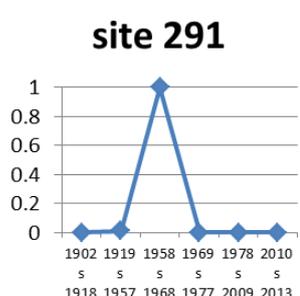
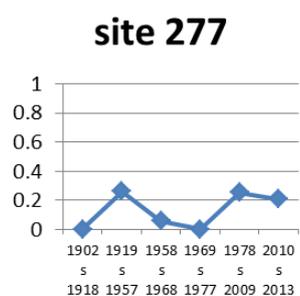
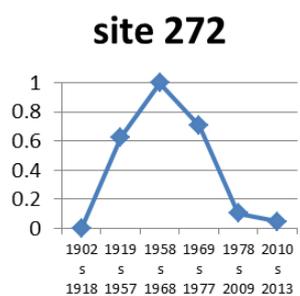
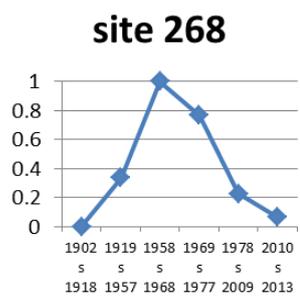
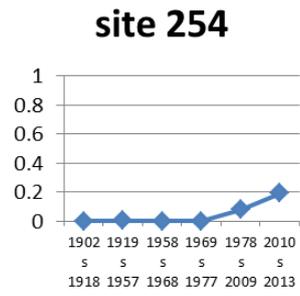
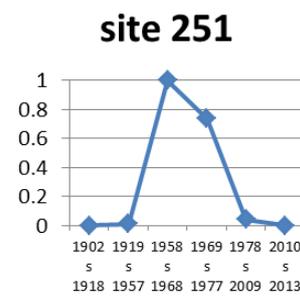
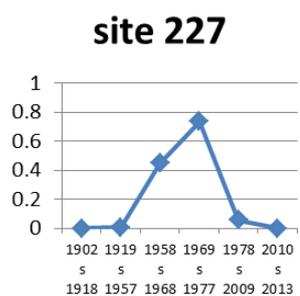
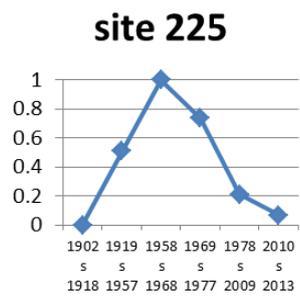
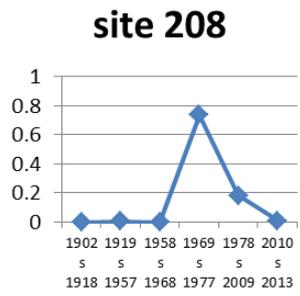


圖 E-2 Swine vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PB1 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。







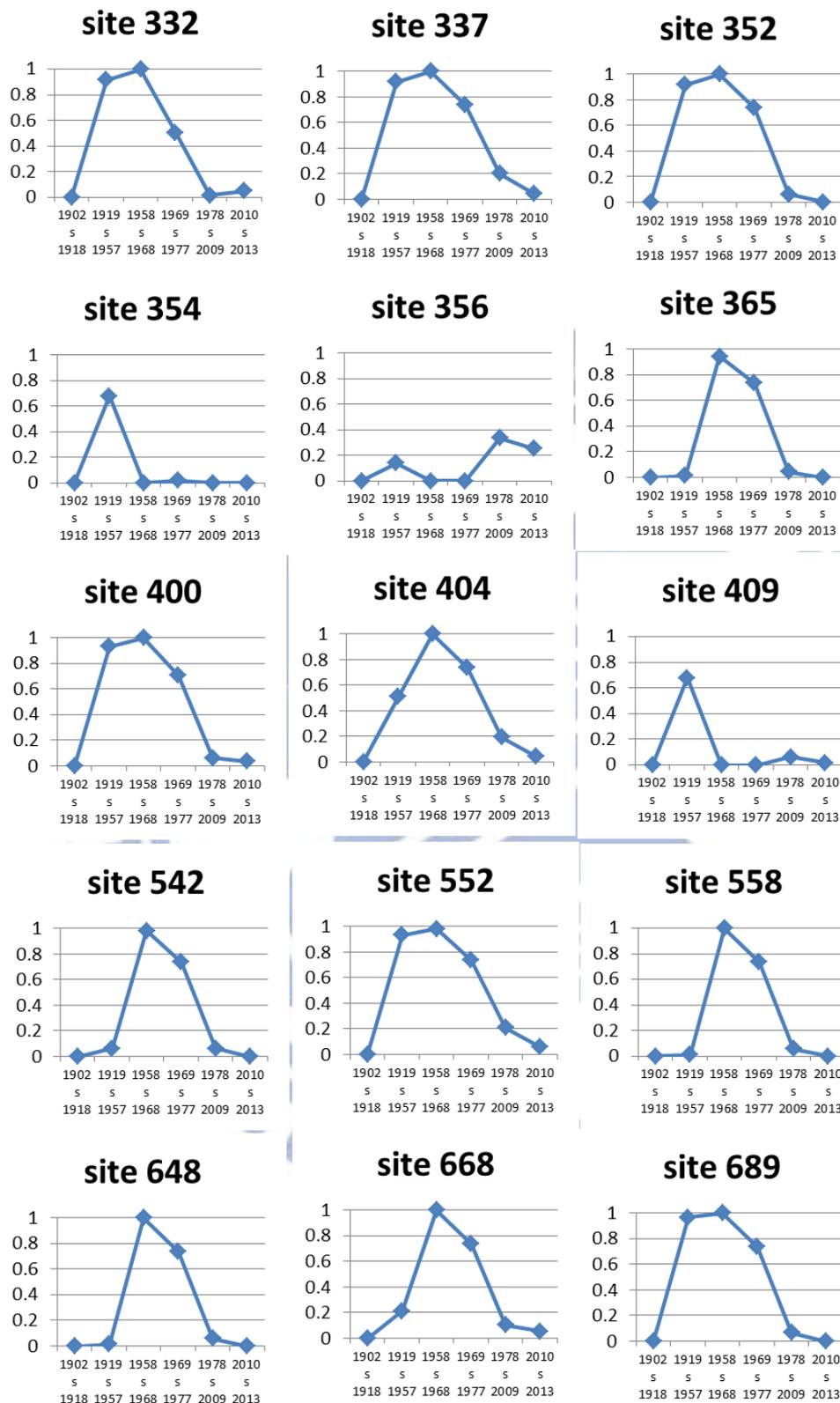
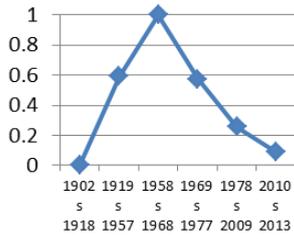
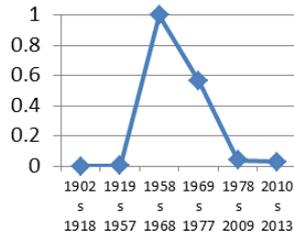


圖 E-3 Swine vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PA 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

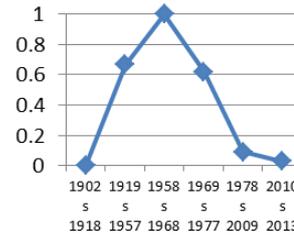
**site 16**



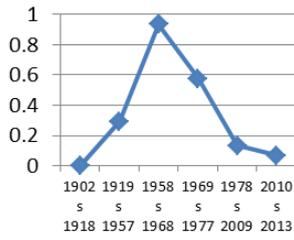
**site 21**



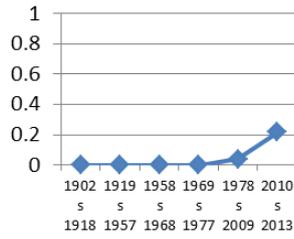
**site 31**



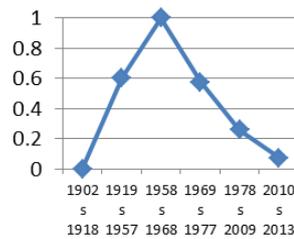
**site 34**



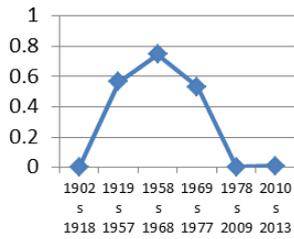
**site 53**



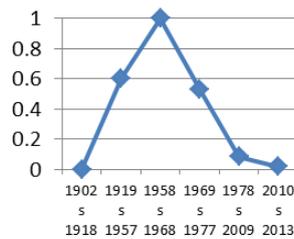
**site 61**



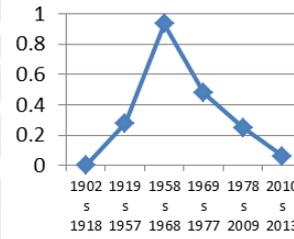
**site 98**



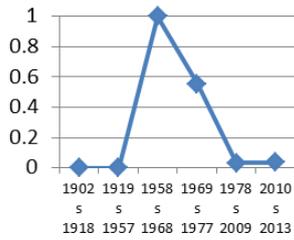
**site 100**



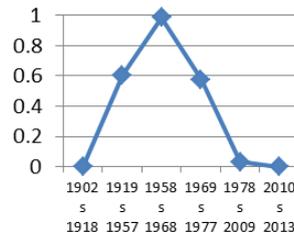
**site 109**



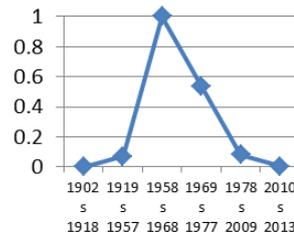
**site 119**



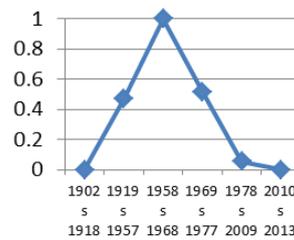
**site 127**



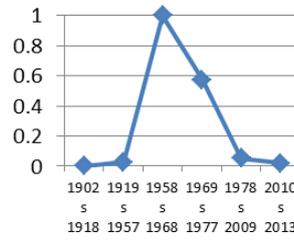
**site 136**



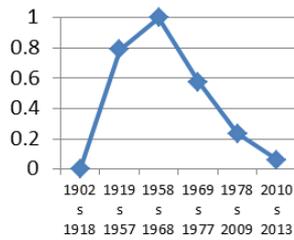
**site 146**

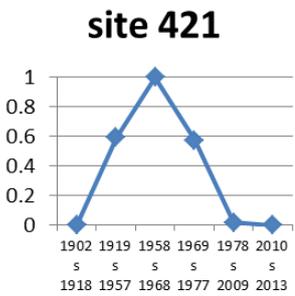
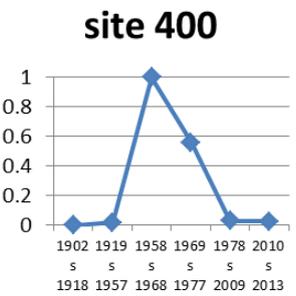
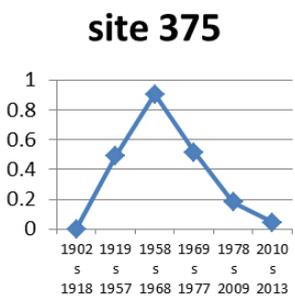
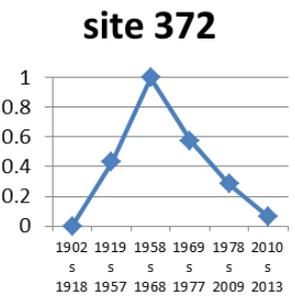
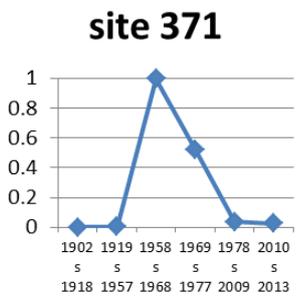
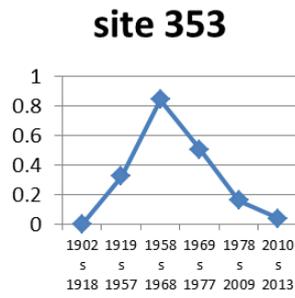
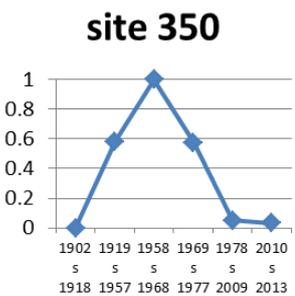
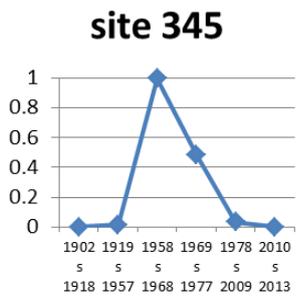
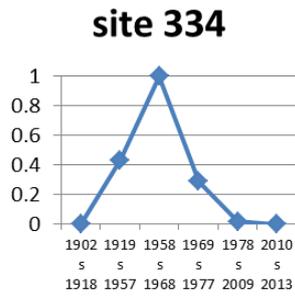
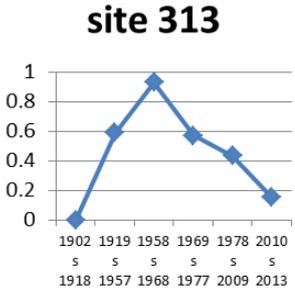
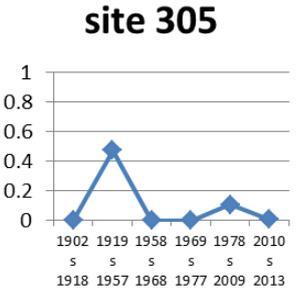
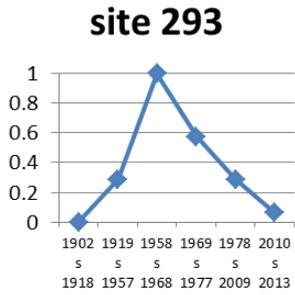
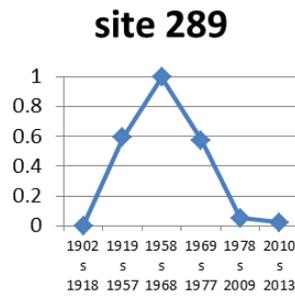
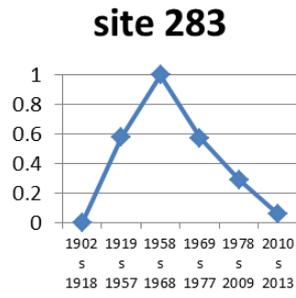
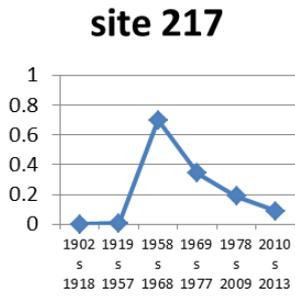


**site 189**



**site 214**





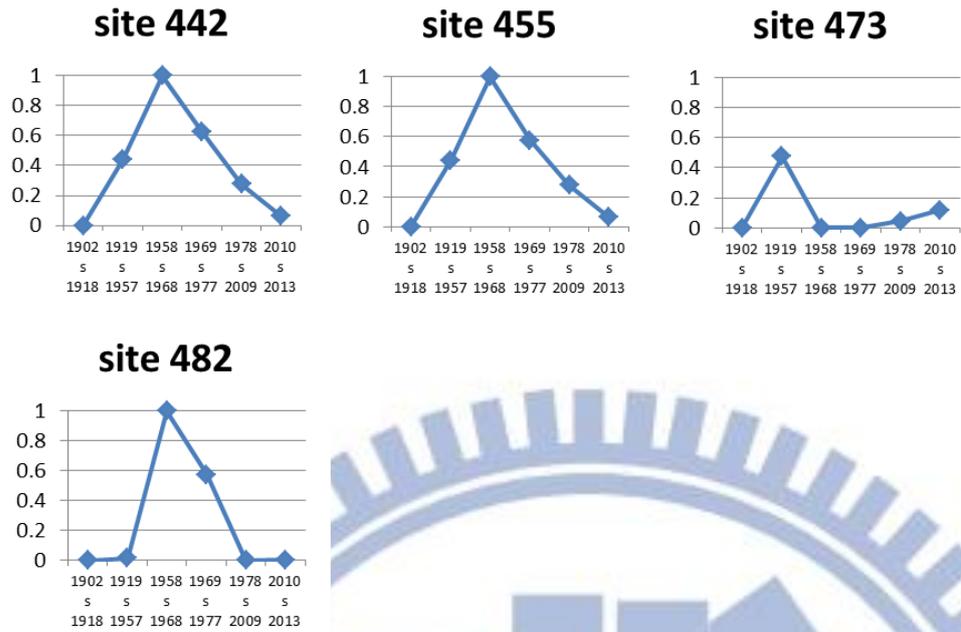
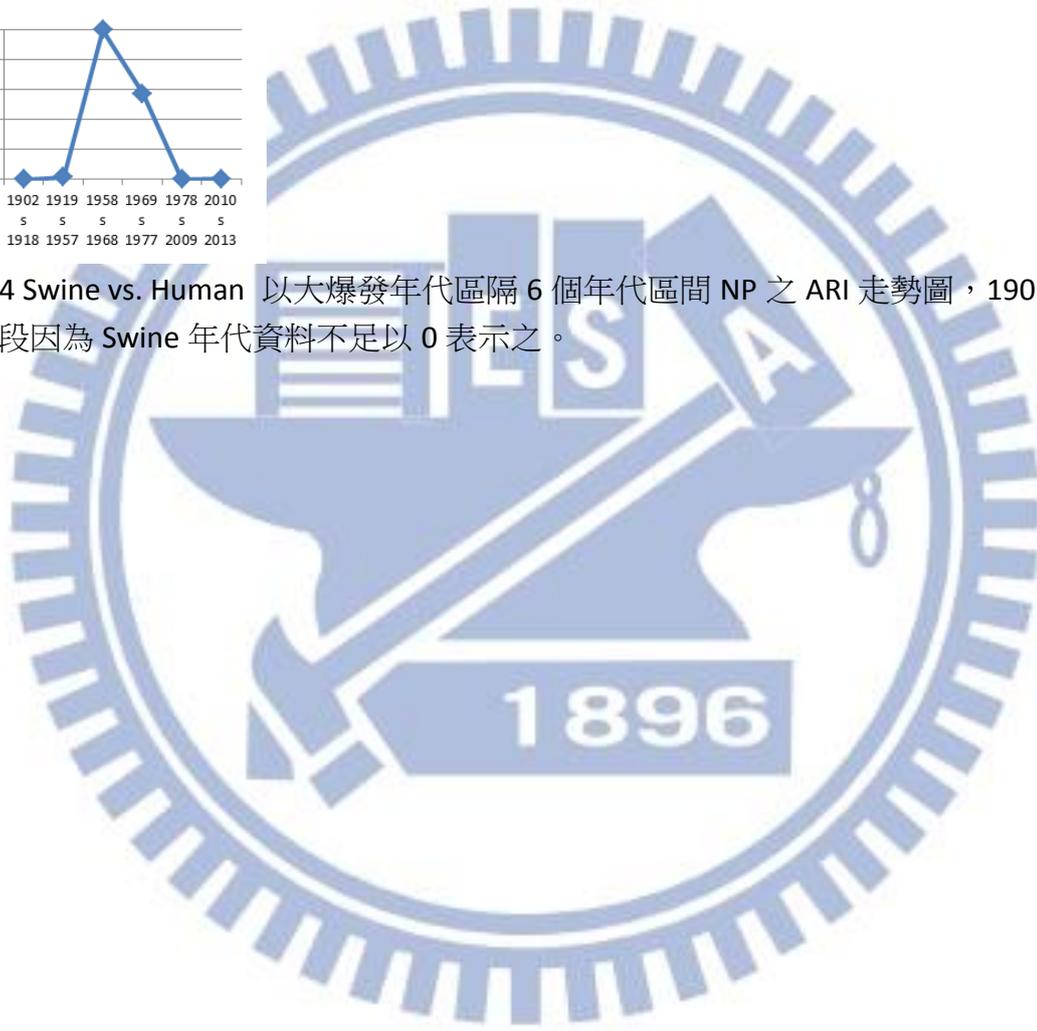


圖 E-4 Swine vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NP 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。



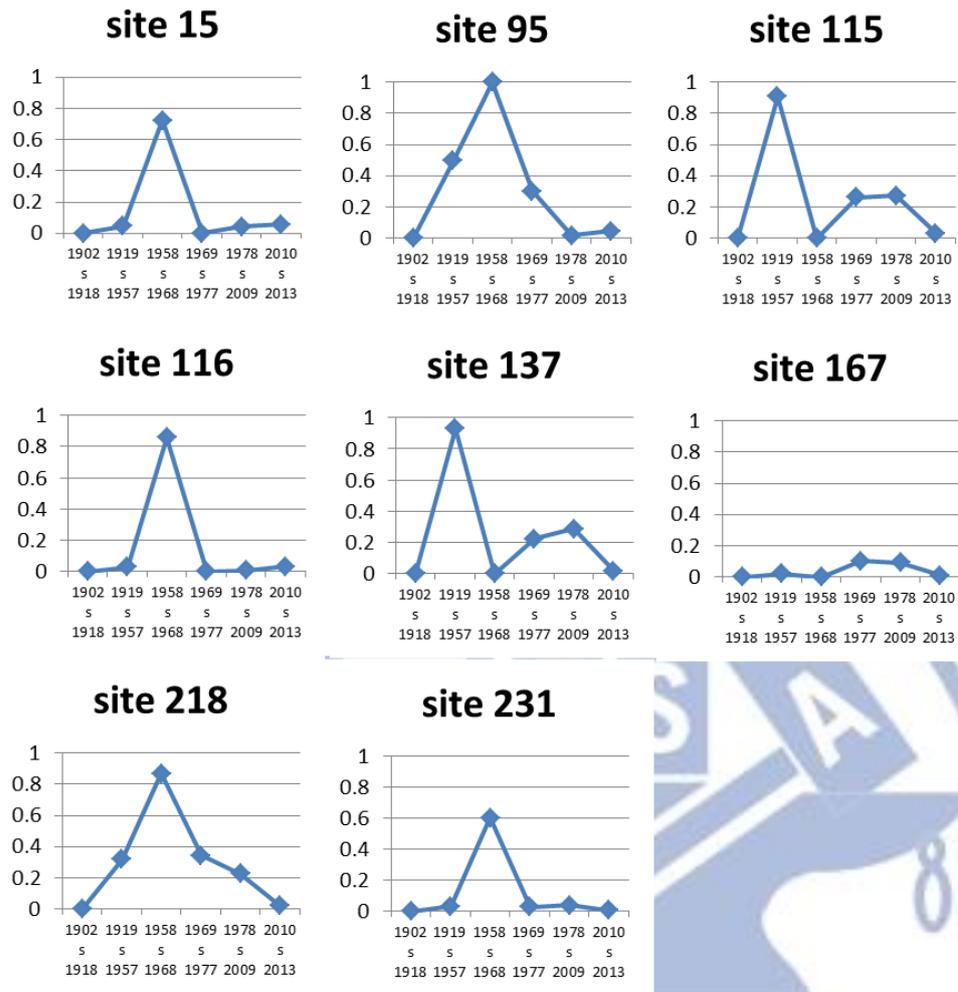
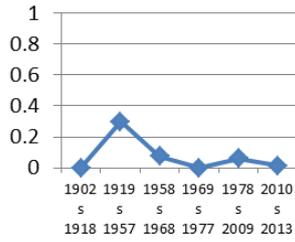
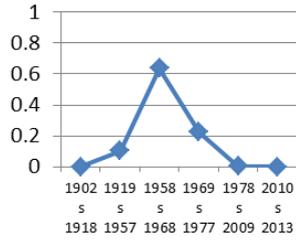


圖 E-5 Swine vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 M1 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

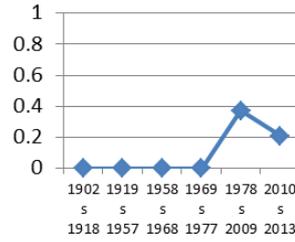
**site 11**



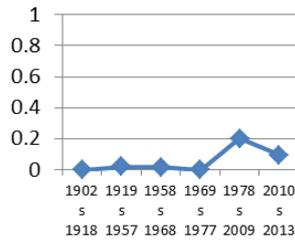
**site 13**



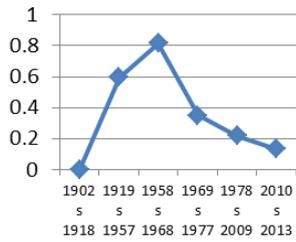
**site 14**



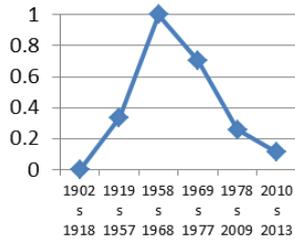
**site 16**



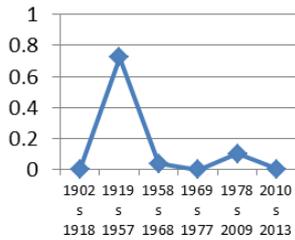
**site 28**



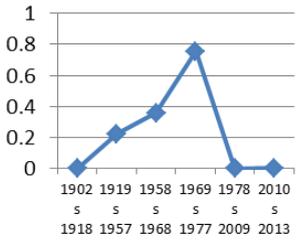
**site 54**



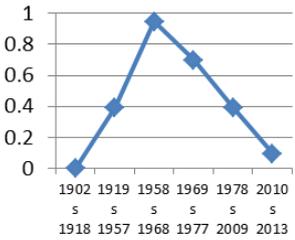
**site 55**



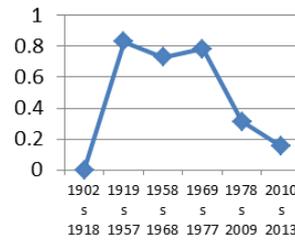
**site 56**



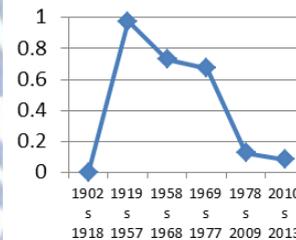
**site 57**



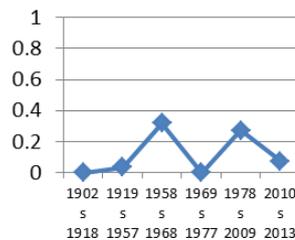
**site 78**



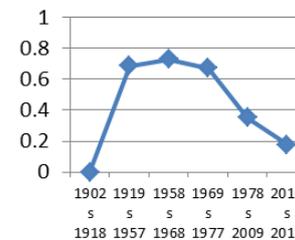
**site 79**



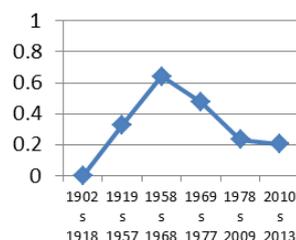
**site 82**



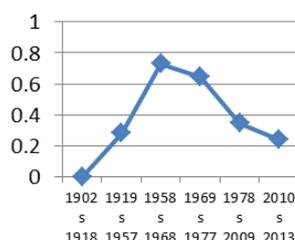
**site 86**



**site 89**



**site 93**



### site 95

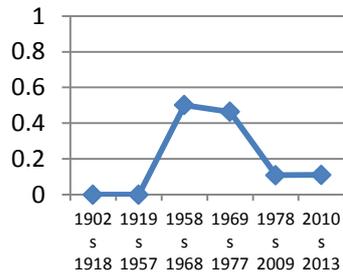
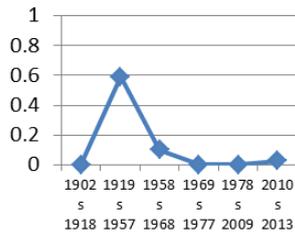


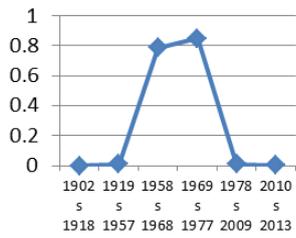
圖 E-6 Swine vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 M2 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。



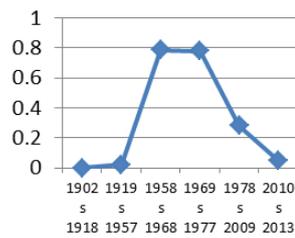
**site 3**



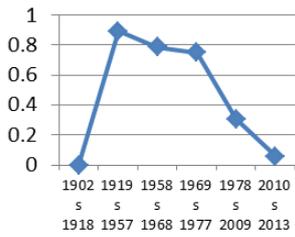
**site 18**



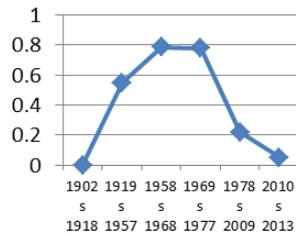
**site 21**



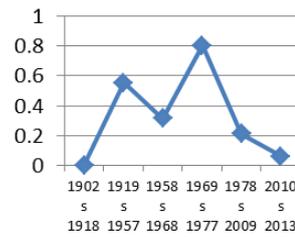
**site 22**



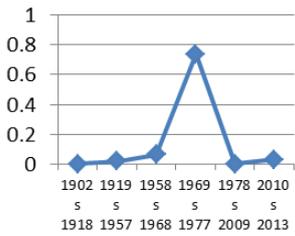
**site 25**



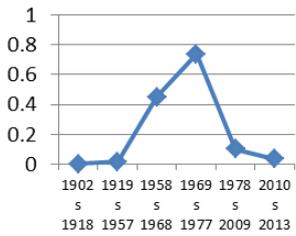
**site 26**



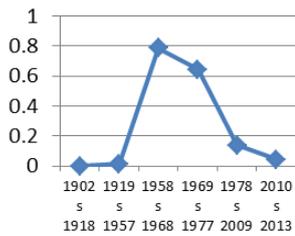
**site 44**



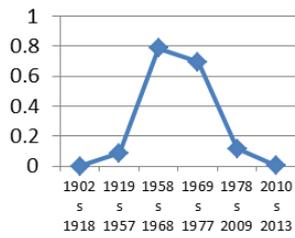
**site 56**



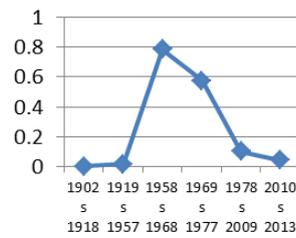
**site 59**



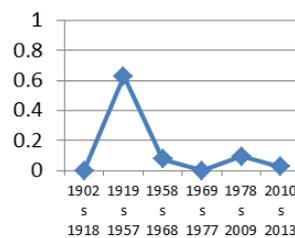
**site 60**



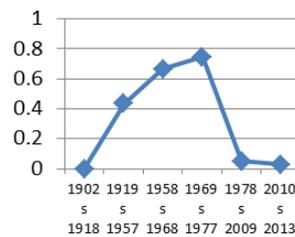
**site 67**



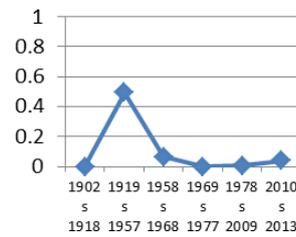
**site 70**



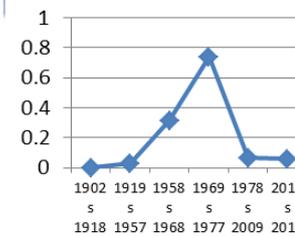
**site 74**



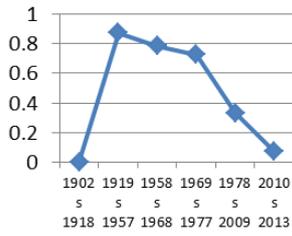
**site 75**



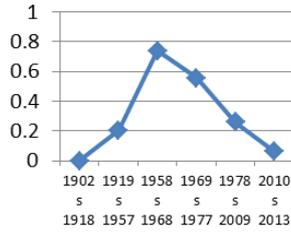
**site 76**



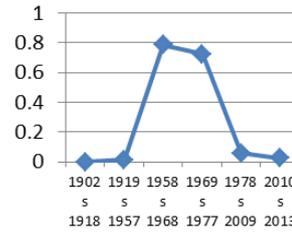
**site 81**



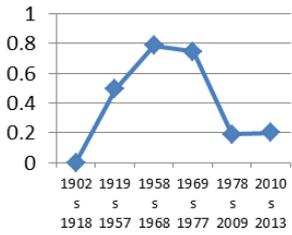
**site 84**



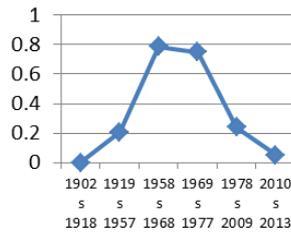
**site 86**



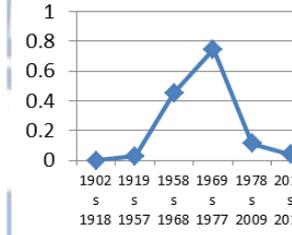
**site 91**



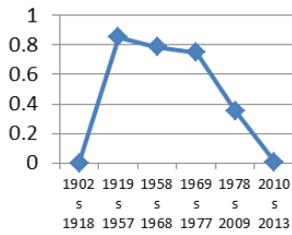
**site 95**



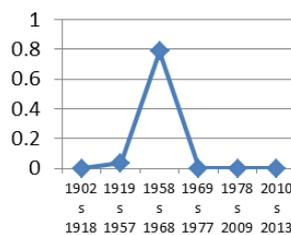
**site 98**



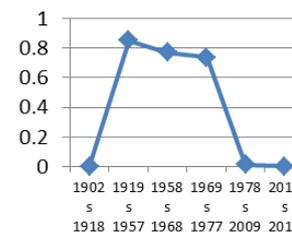
**site 114**



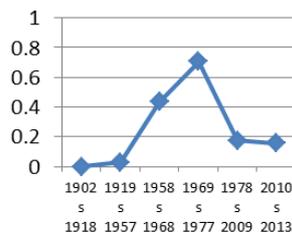
**site 116**



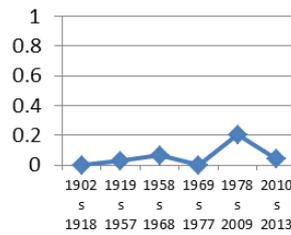
**site 125**



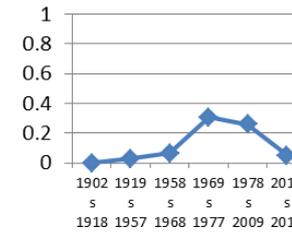
**site 129**



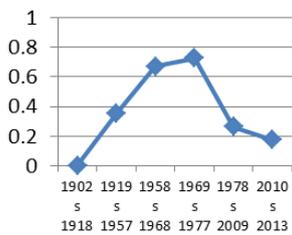
**site 145**



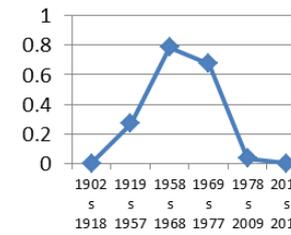
**site 166**



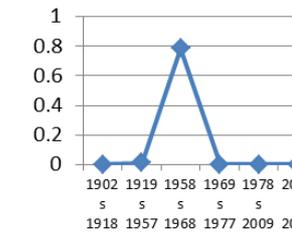
**site 171**



**site 178**



**site 179**



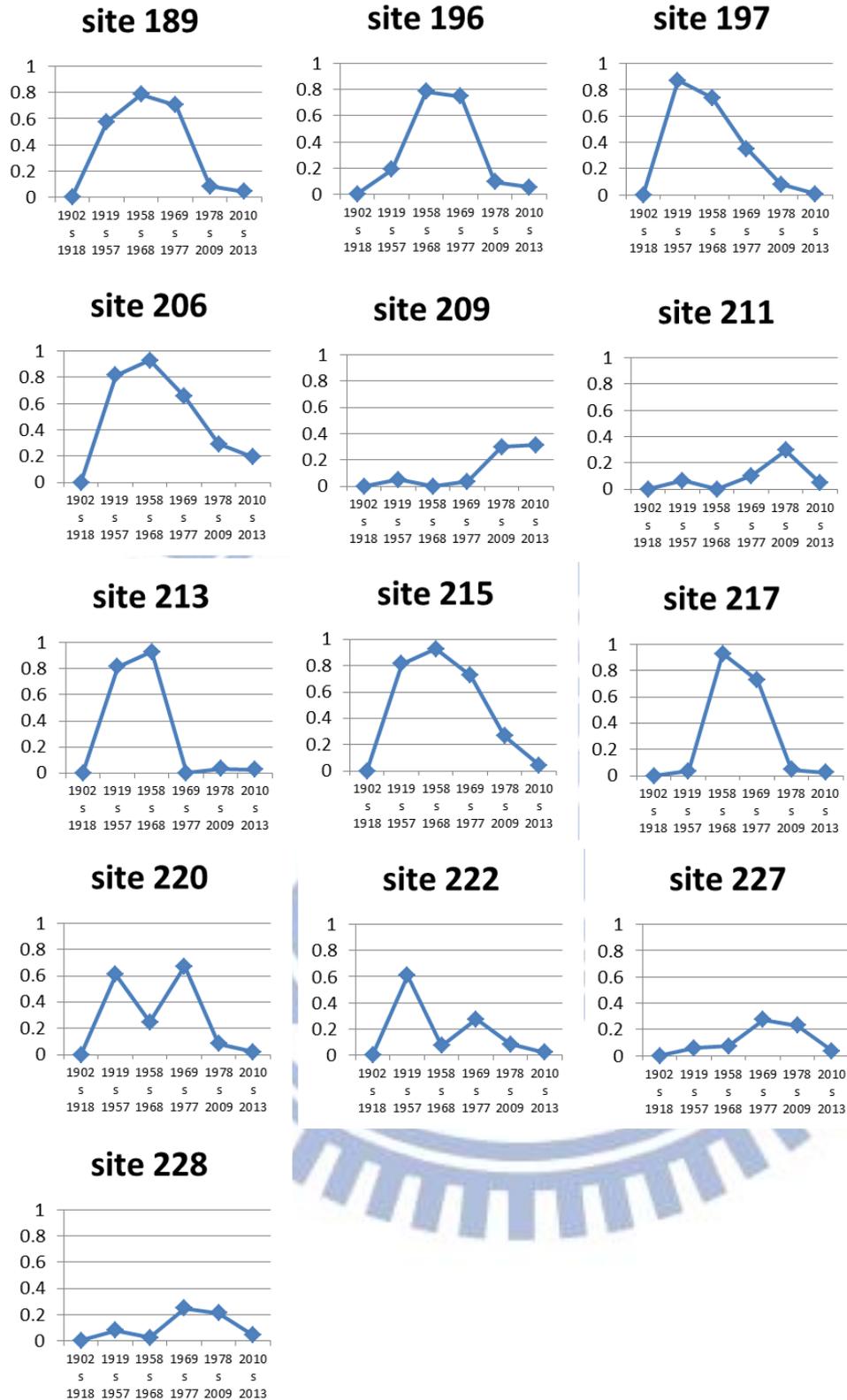


圖 E-7 Swine vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NS1 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

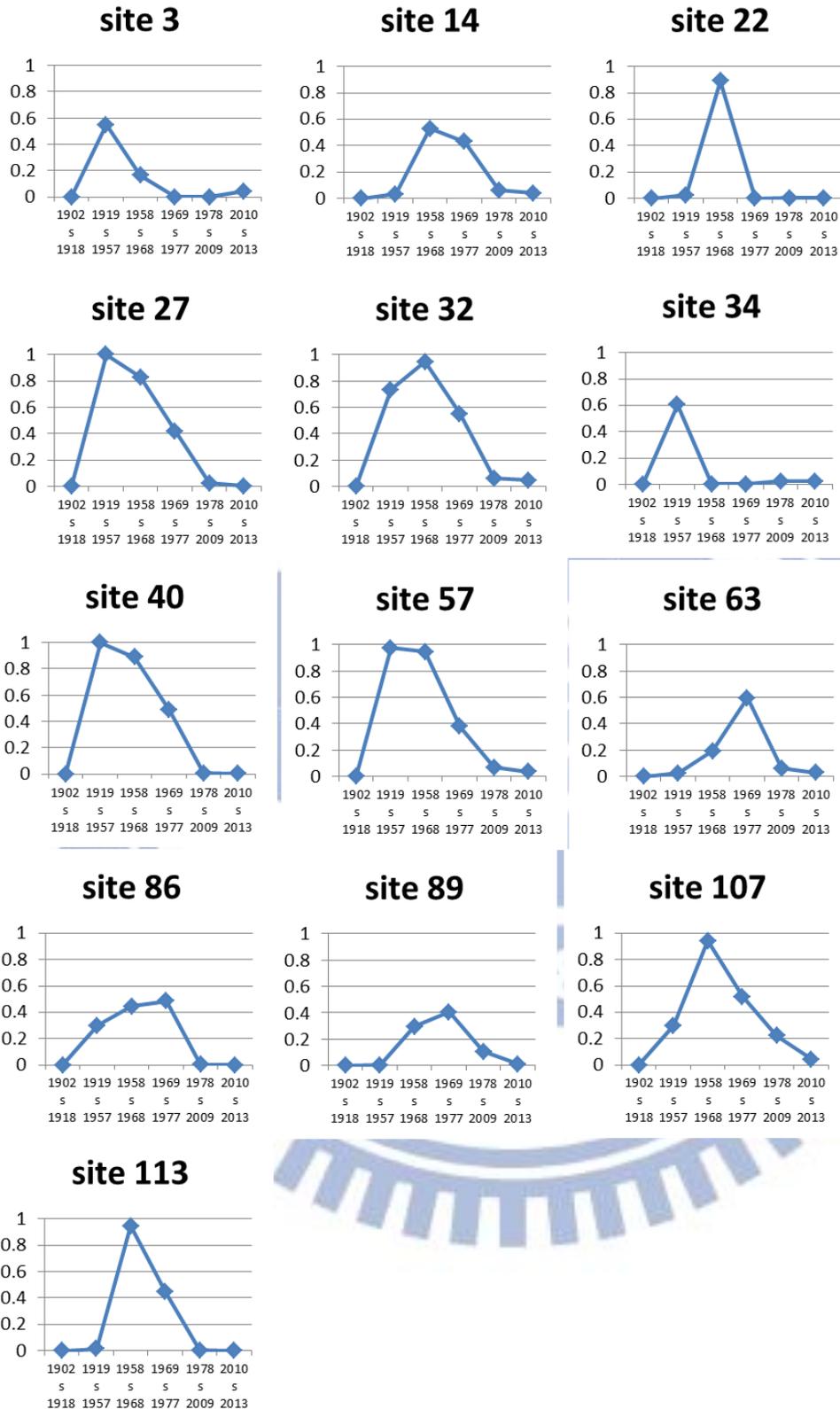
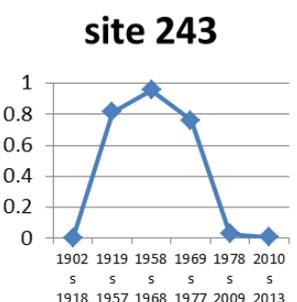
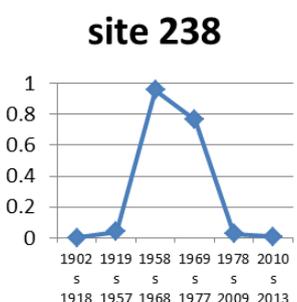
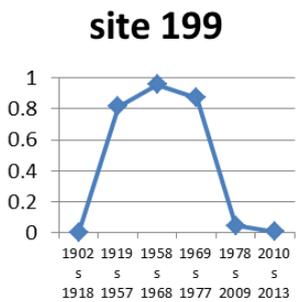
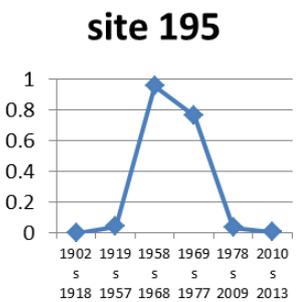
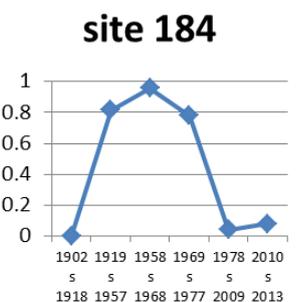
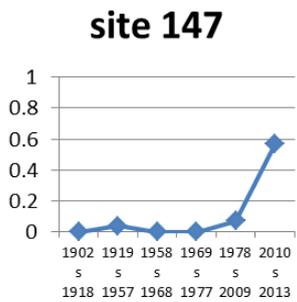
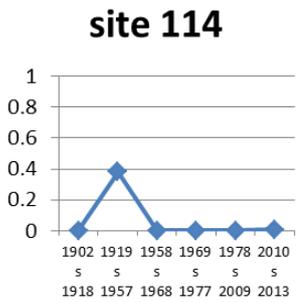
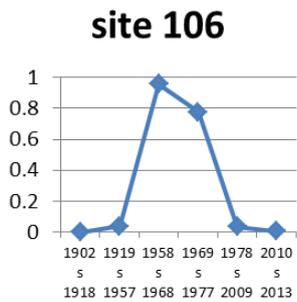
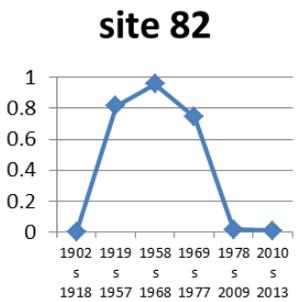
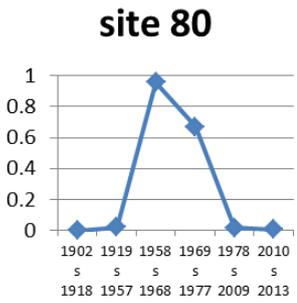
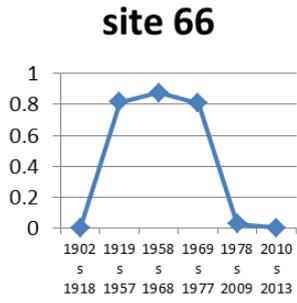
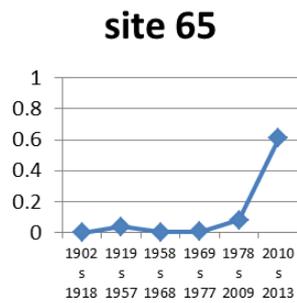
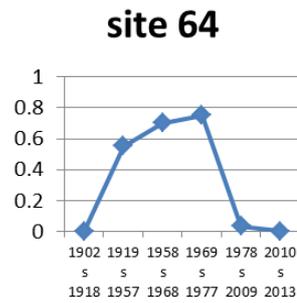
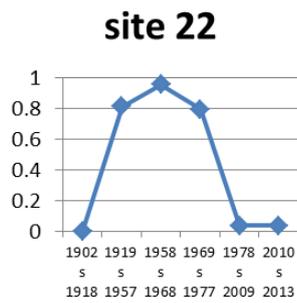
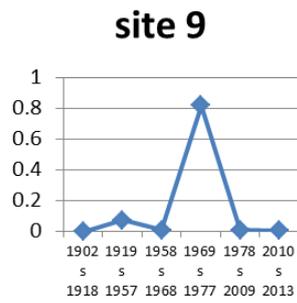
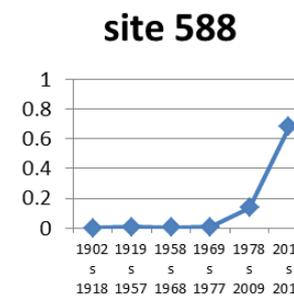
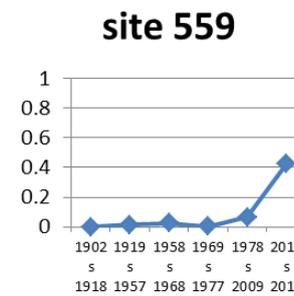
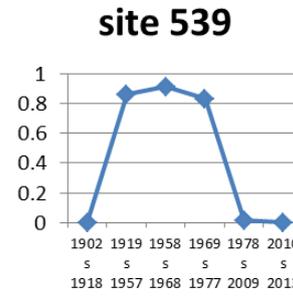
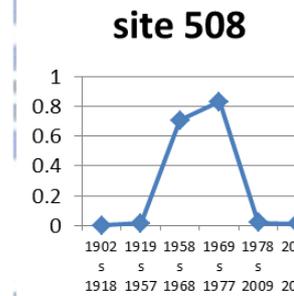
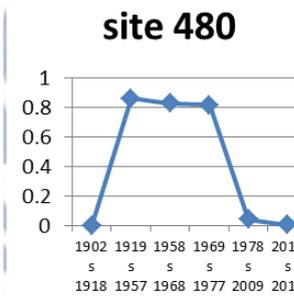
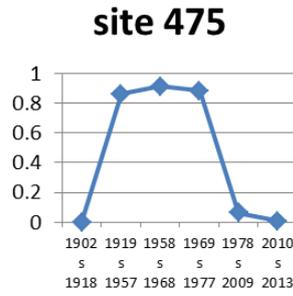
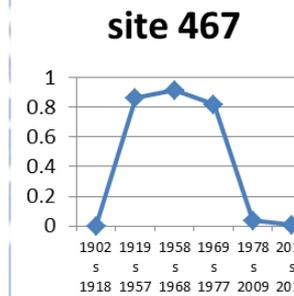
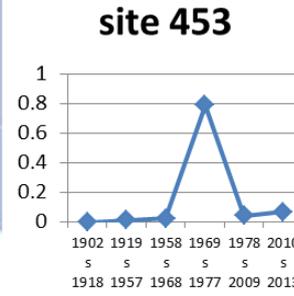
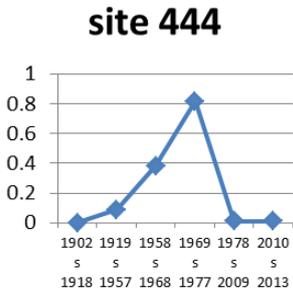
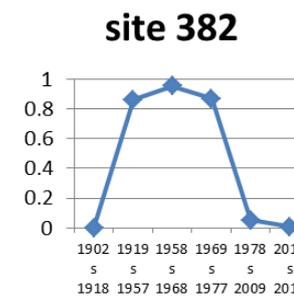
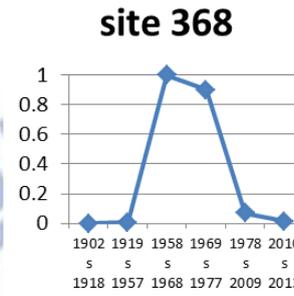
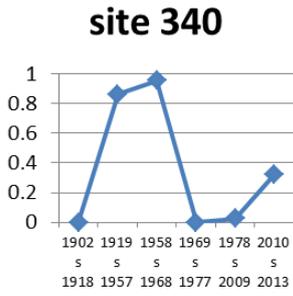
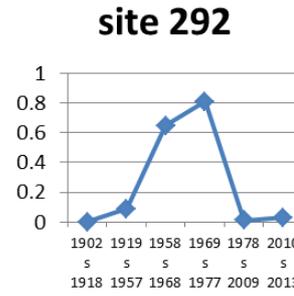
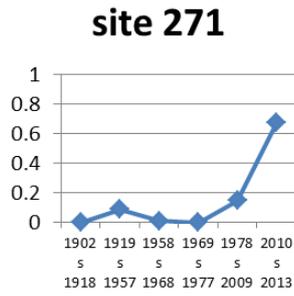
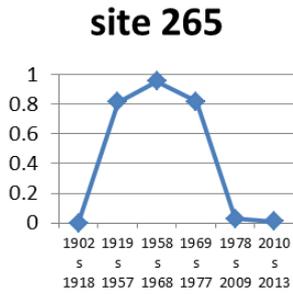


圖 E-8 Swine vs. Human 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NS2 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

附錄六、Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔年代區間之各區間 ARI 走勢圖





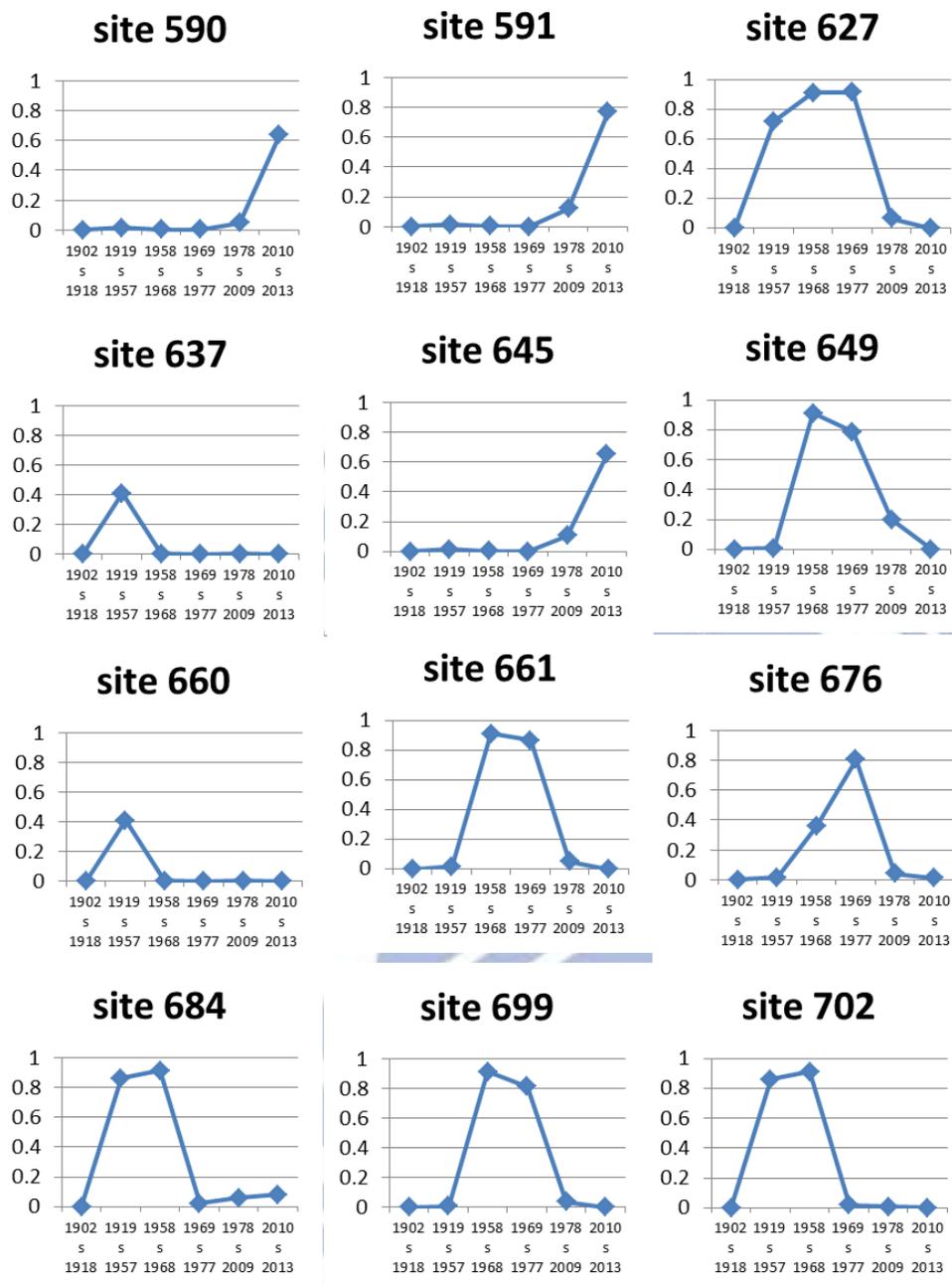
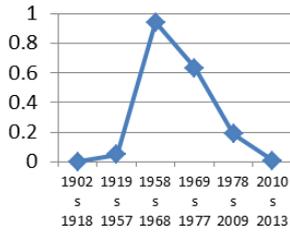
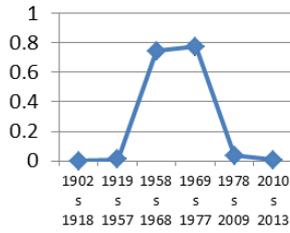


圖 F-1 Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PB2 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

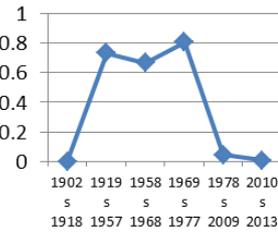
**site 52**



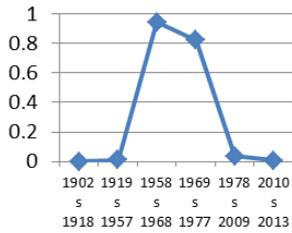
**site 80**



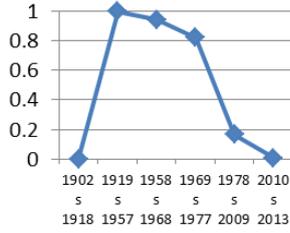
**site 97**



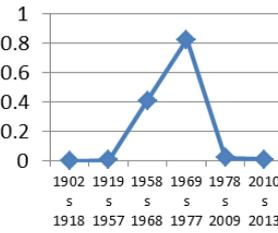
**site 129**



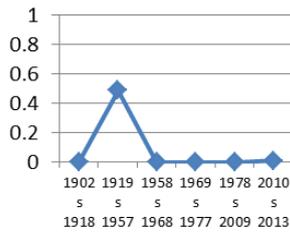
**site 152**



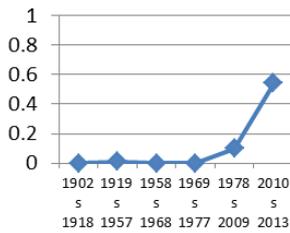
**site 158**



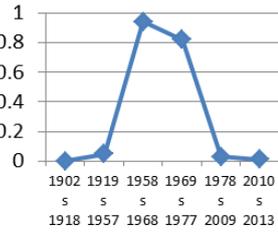
**site 177**



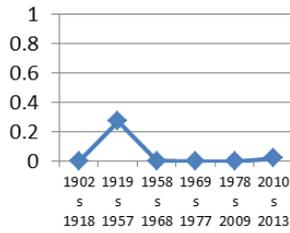
**site 179**



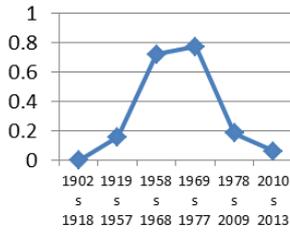
**site 182**



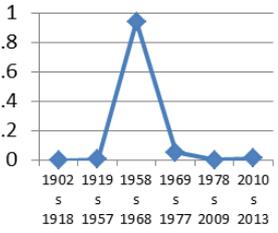
**site 200**



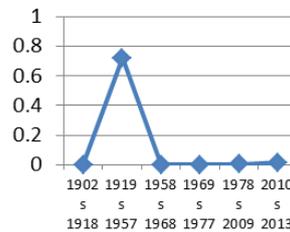
**site 211**



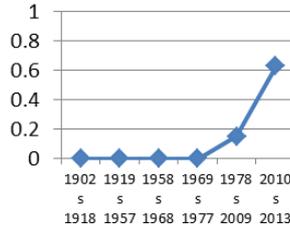
**site 218**



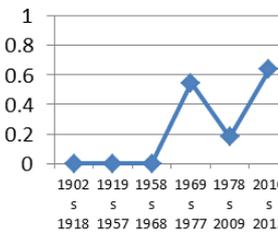
**site 261**

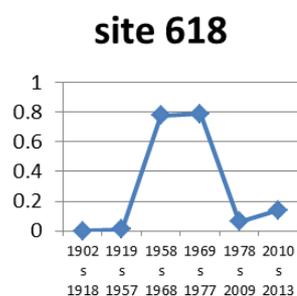
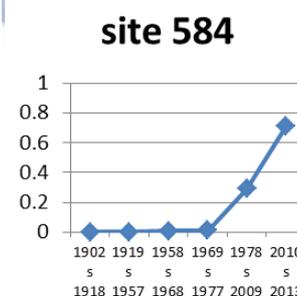
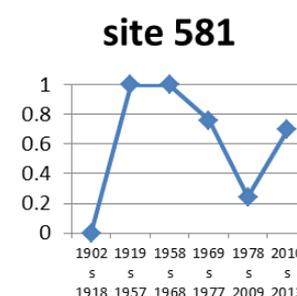
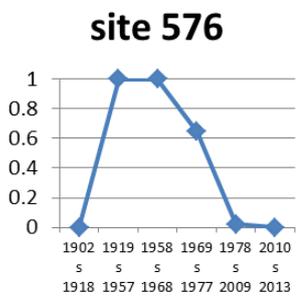
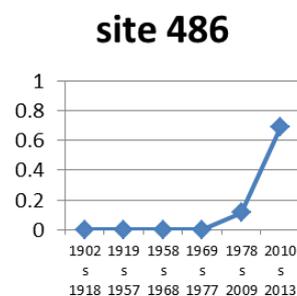
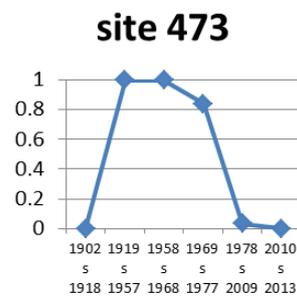
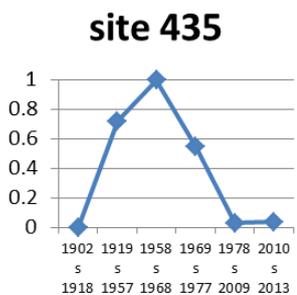
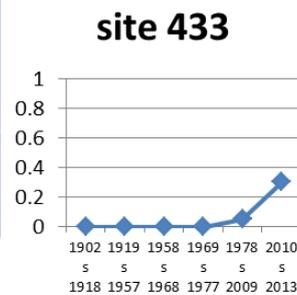
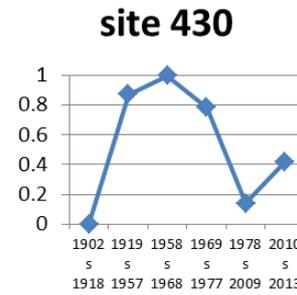
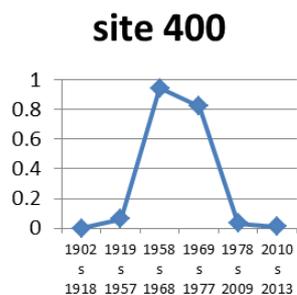
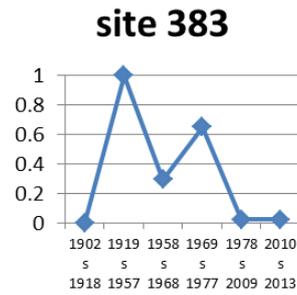
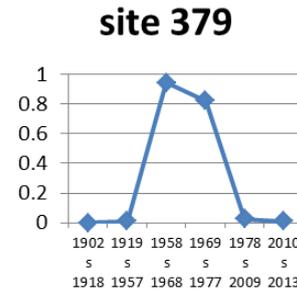
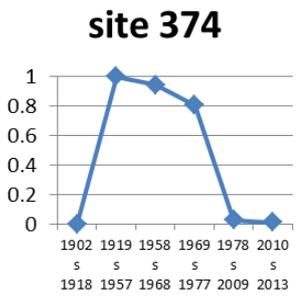
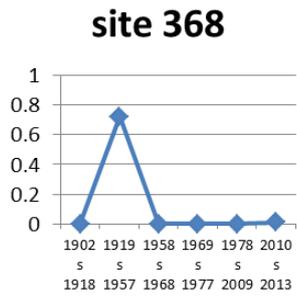
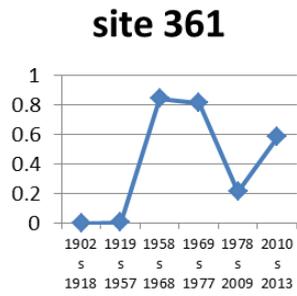


**site 336**



**site 339**





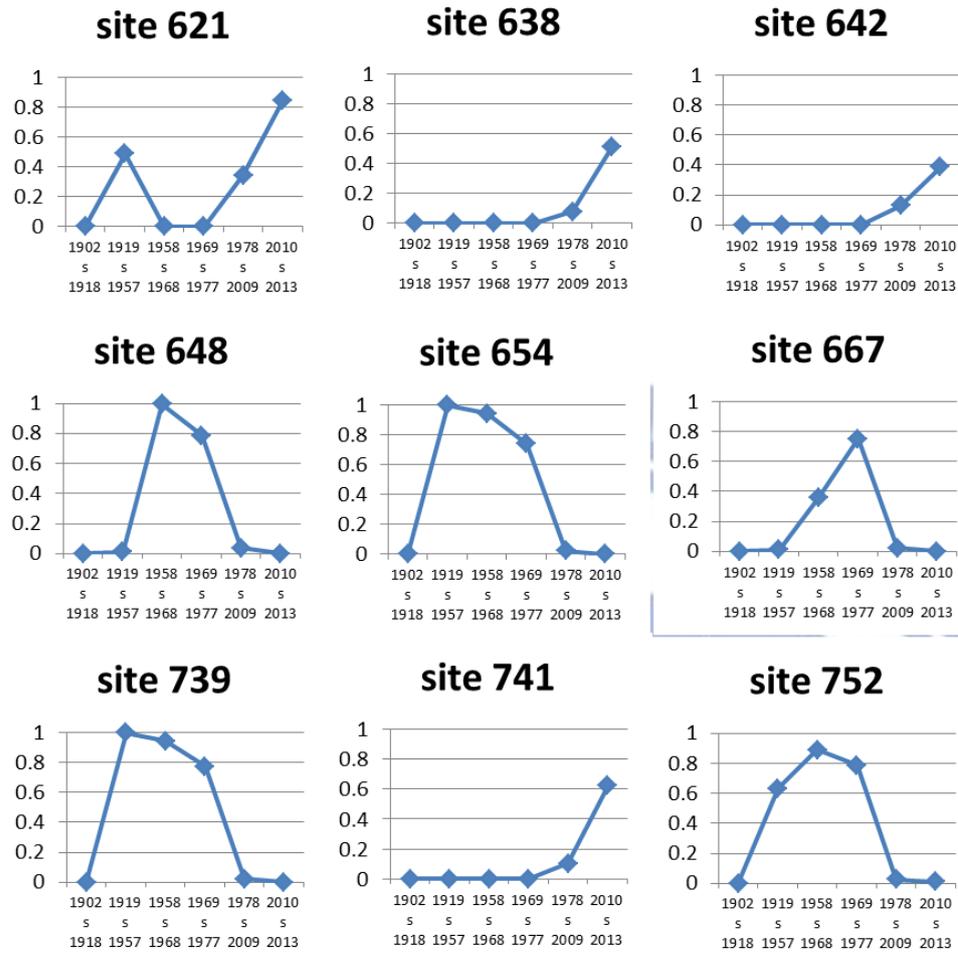
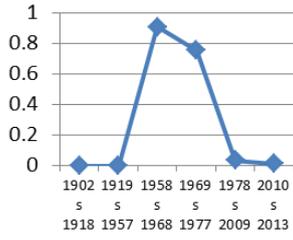
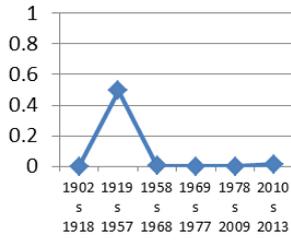


圖 F-2 Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PB1 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

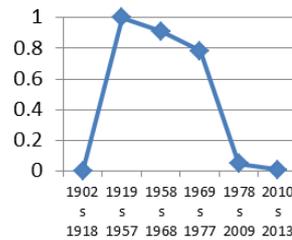
**site 20**



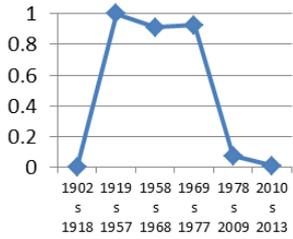
**site 29**



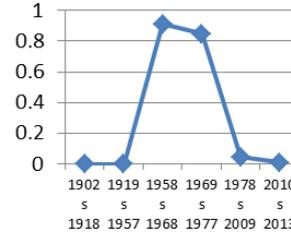
**site 42**



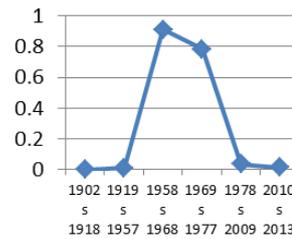
**site 55**



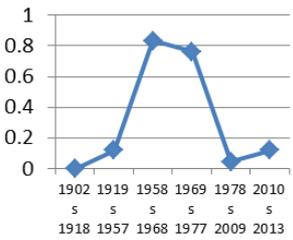
**site 65**



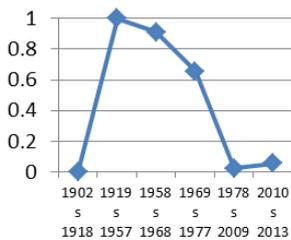
**site 68**



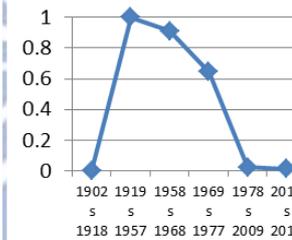
**site 85**



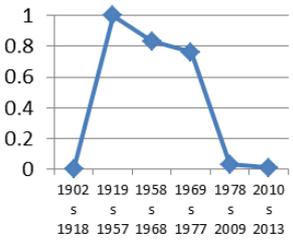
**site 101**



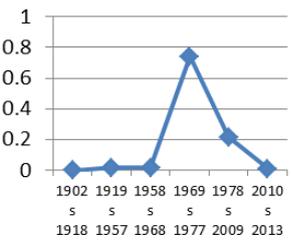
**site 115**



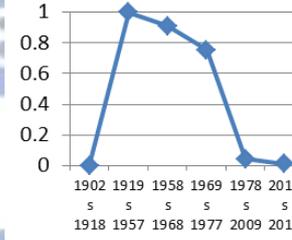
**site 142**



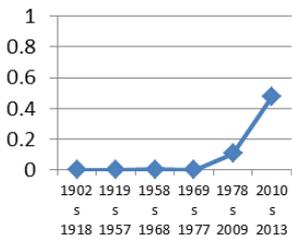
**site 208**



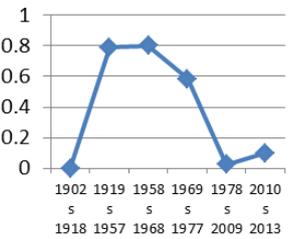
**site 241**



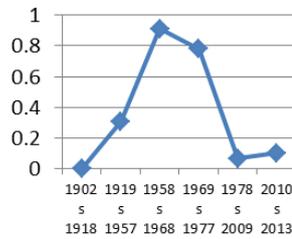
**site 256**

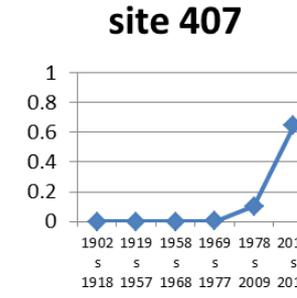
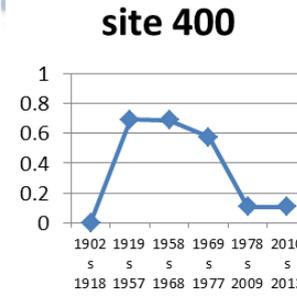
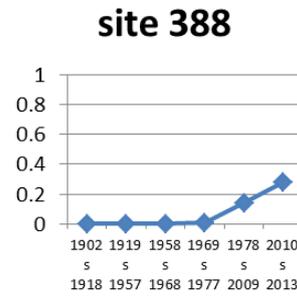
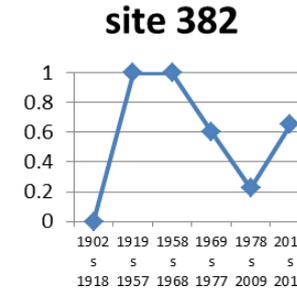
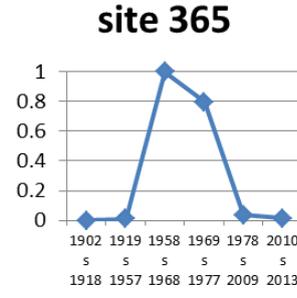
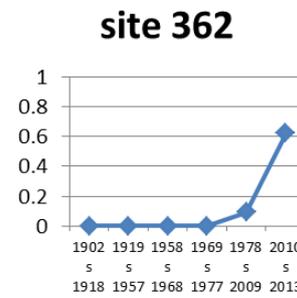
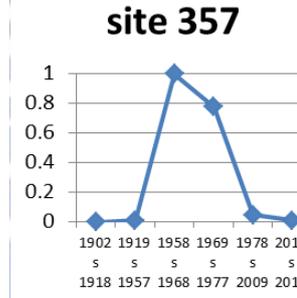
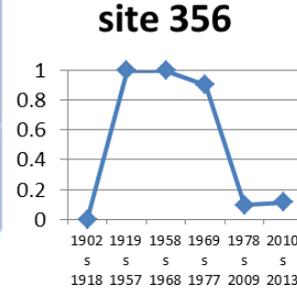
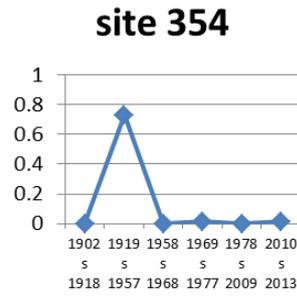
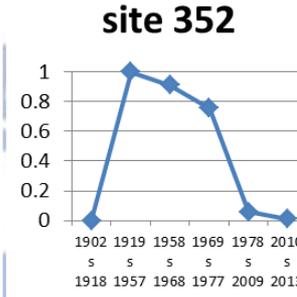
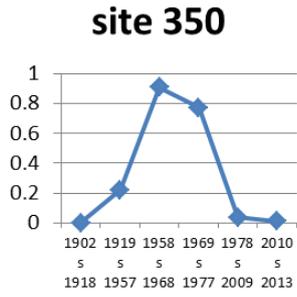
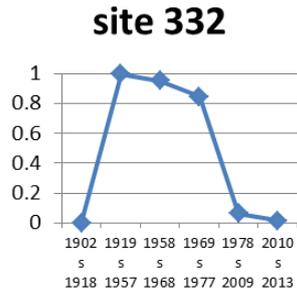
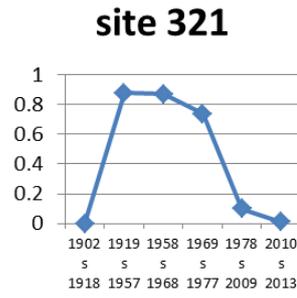
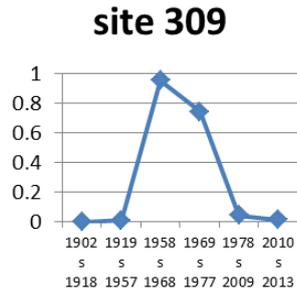
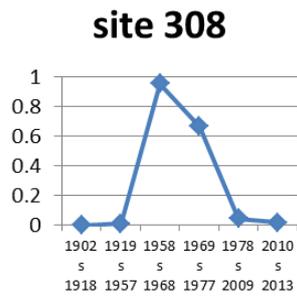


**site 272**



**site 277**





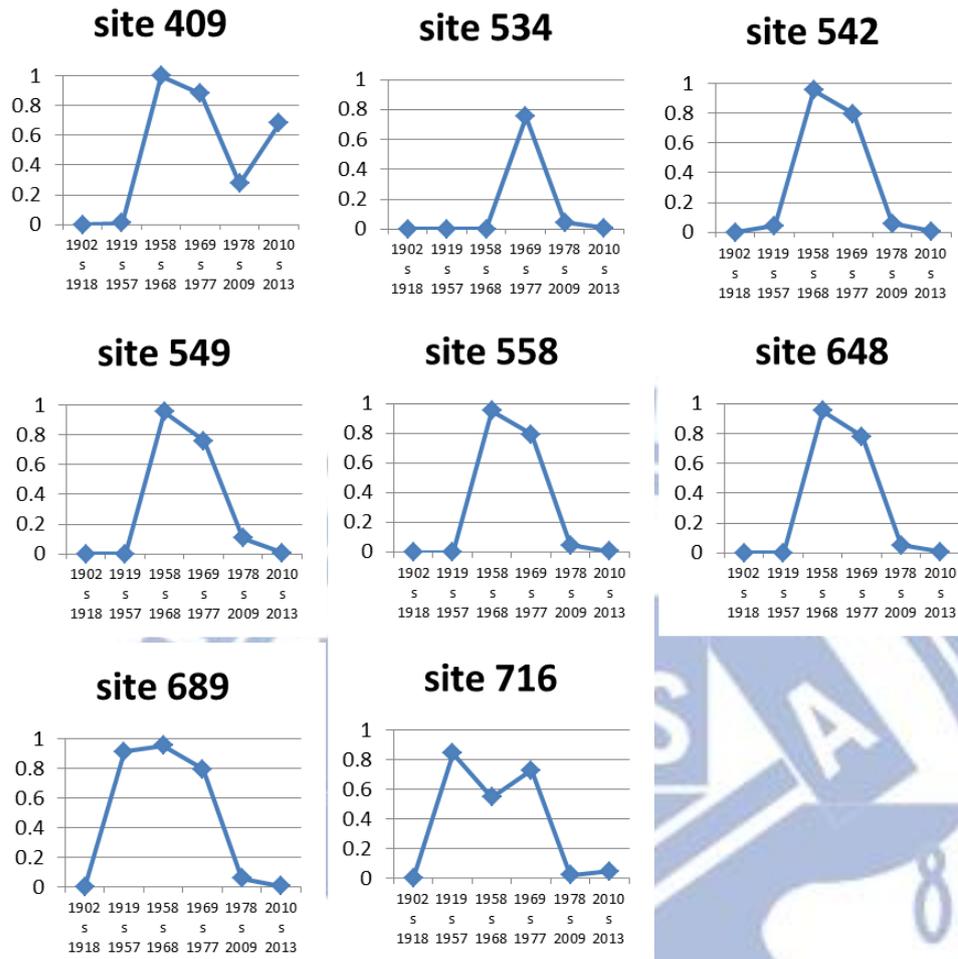
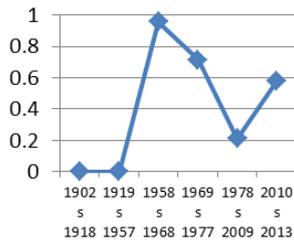
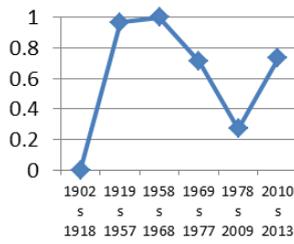


圖 F-3 Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 PA 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

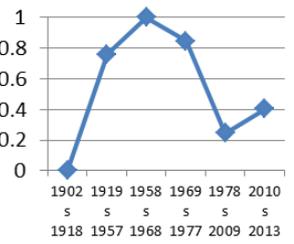
**site 21**



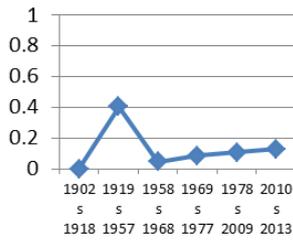
**site 33**



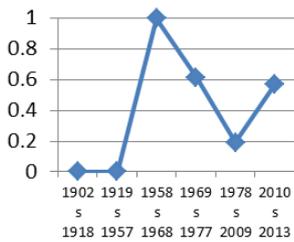
**site 100**



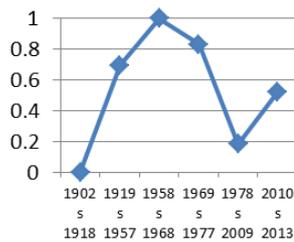
**site 105**



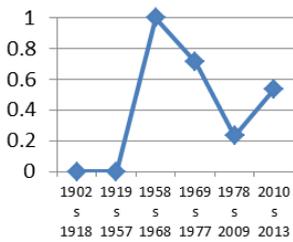
**site 119**



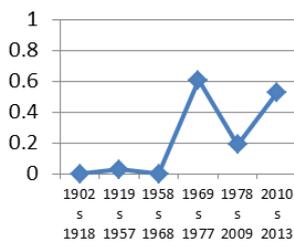
**site 136**



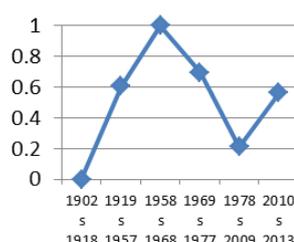
**site 189**



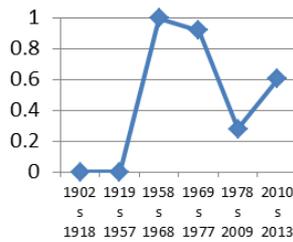
**site 190**



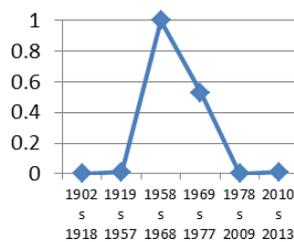
**site 289**



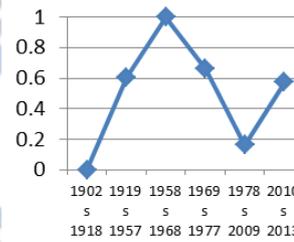
**site 305**



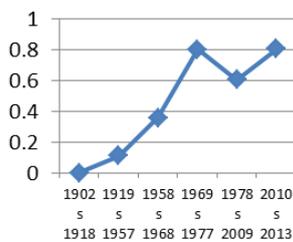
**site 345**



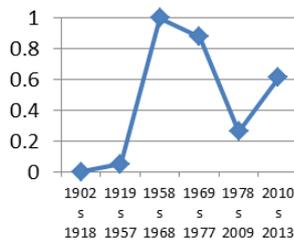
**site 350**



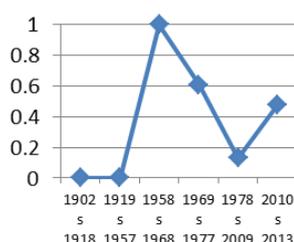
**site 351**



**site 357**



**site 371**



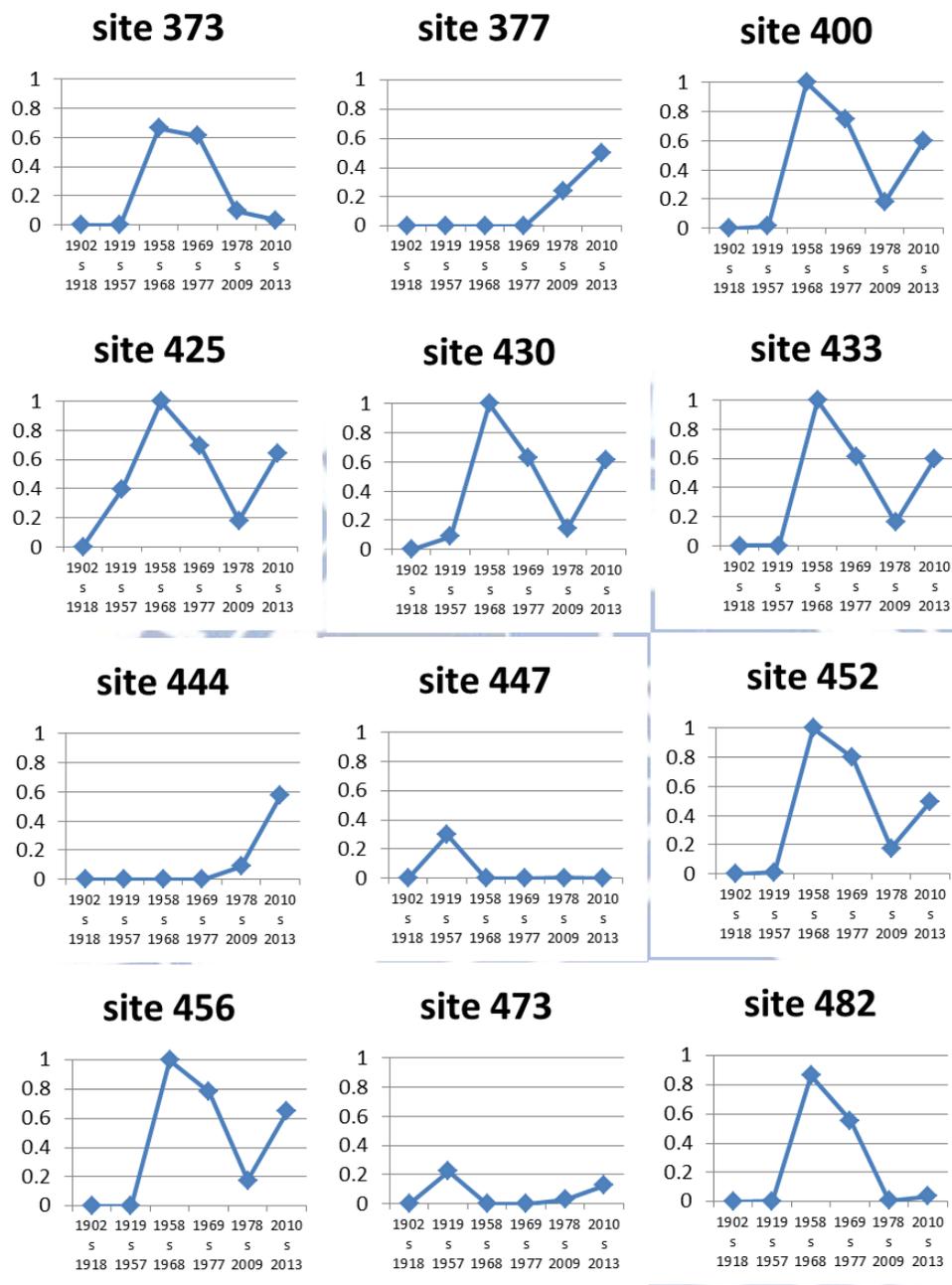


圖 F-4 Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NP 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

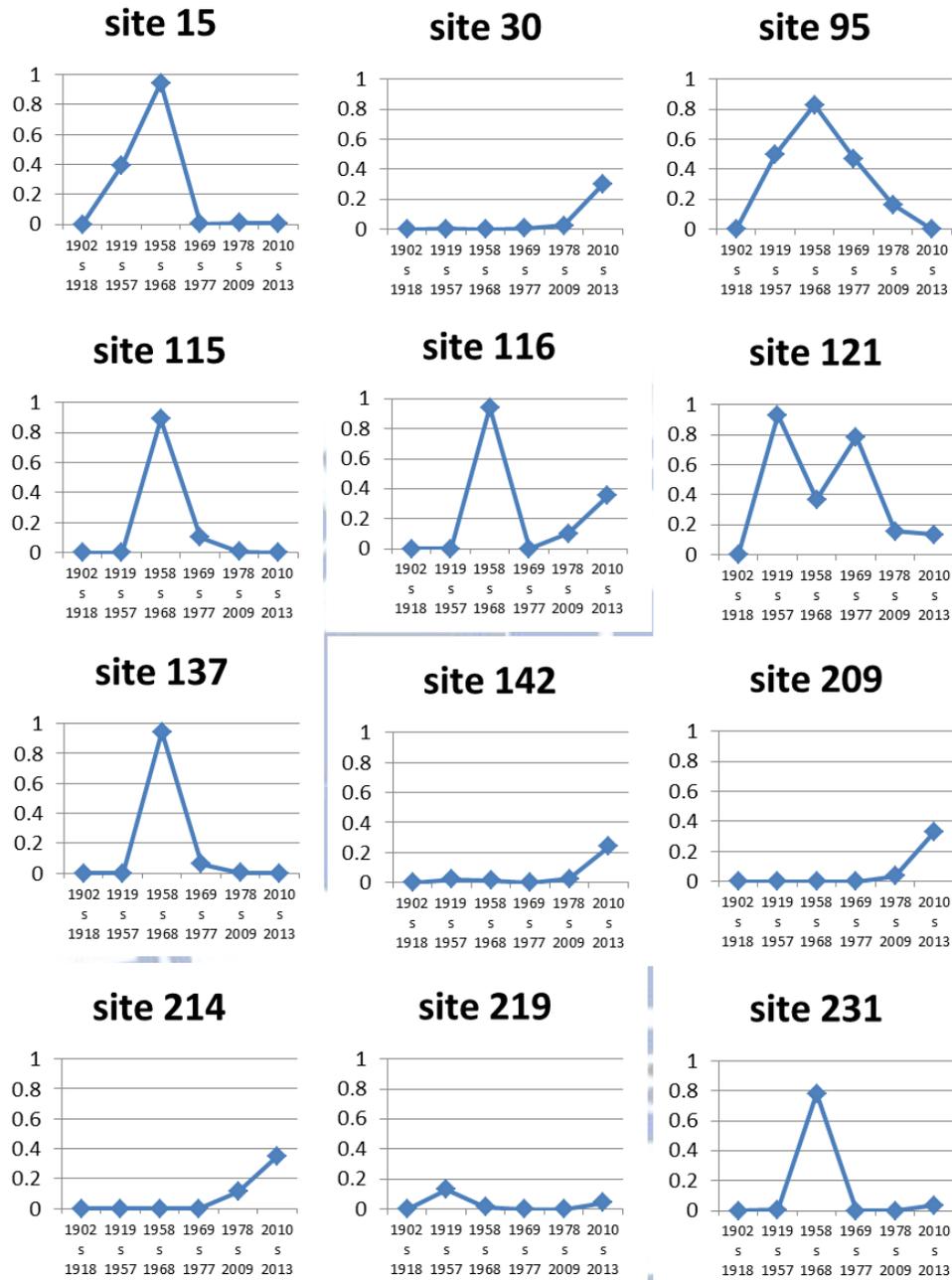


圖 F-5 Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 M1 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

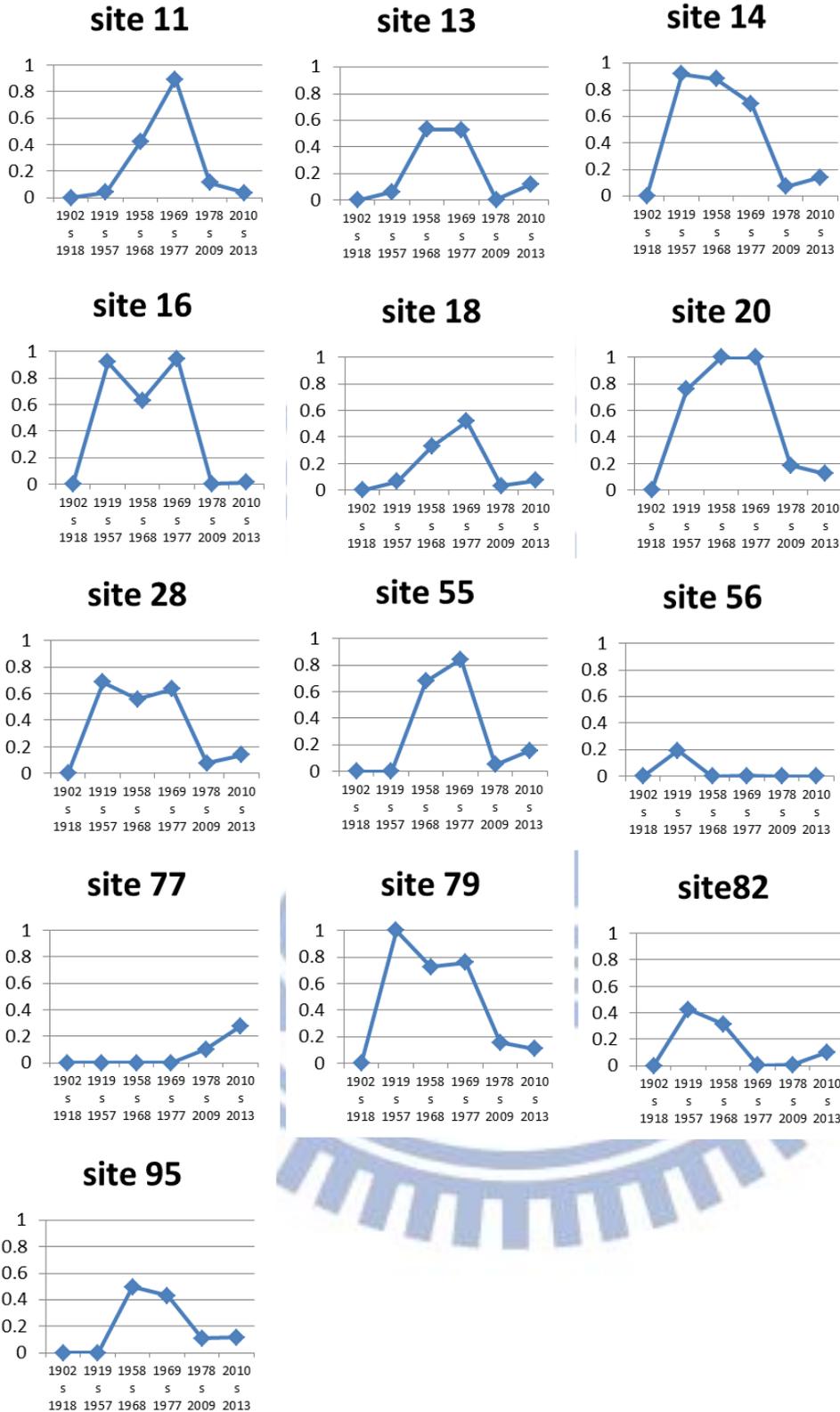
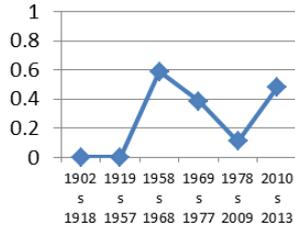
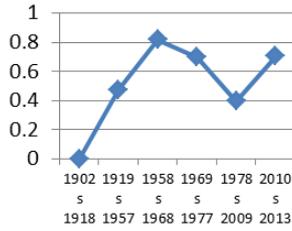


圖 F-6 Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 M2 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。

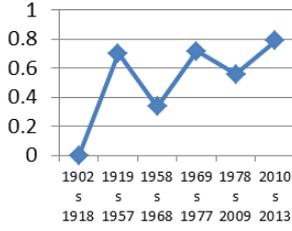
**site 18**



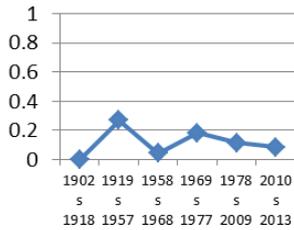
**site 25**



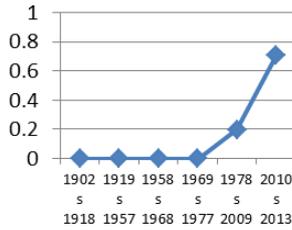
**site 26**



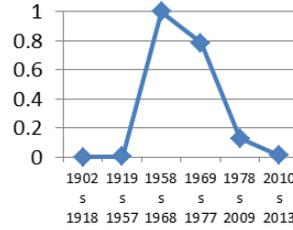
**site 27**



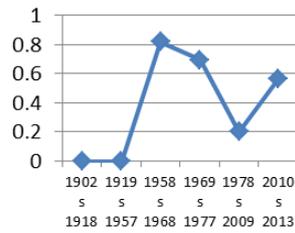
**site 48**



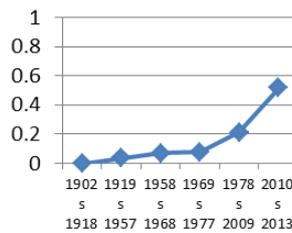
**site 53**



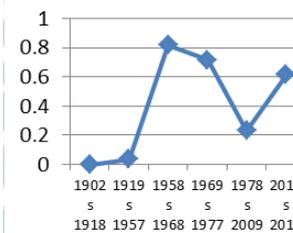
**site 59**



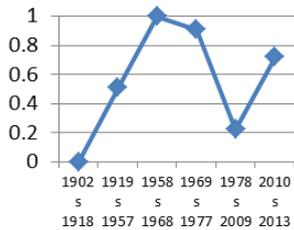
**site 60**



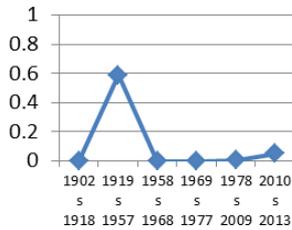
**site 67**



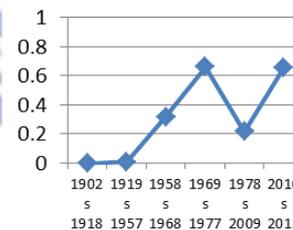
**site 74**



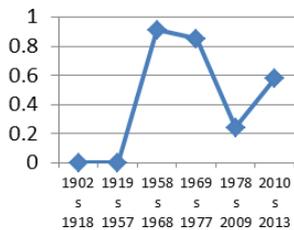
**site 75**



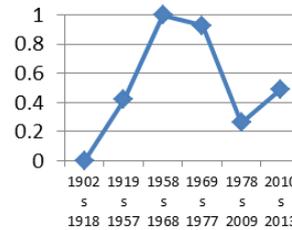
**site 76**



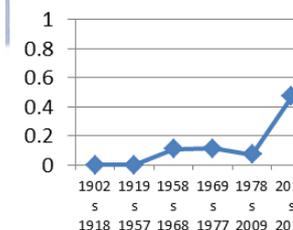
**site 86**

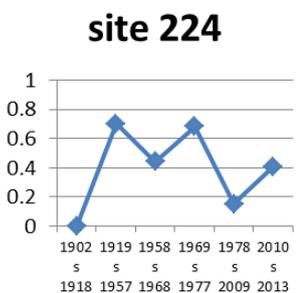
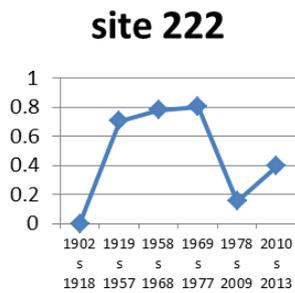
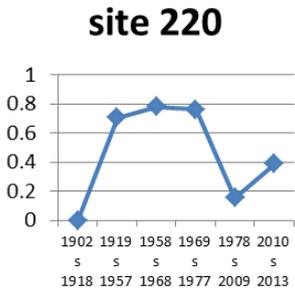
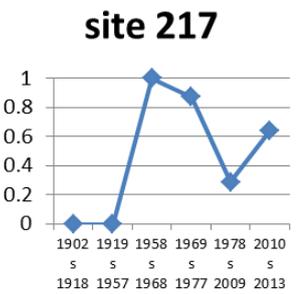
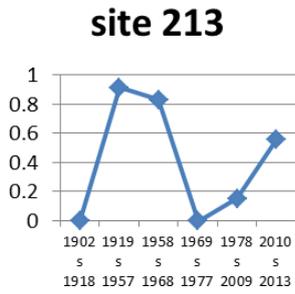
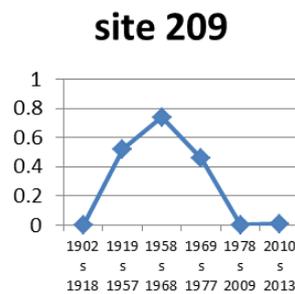
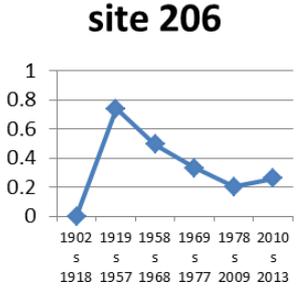
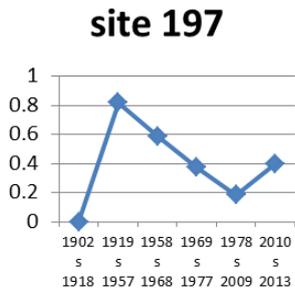
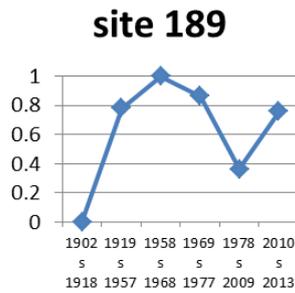
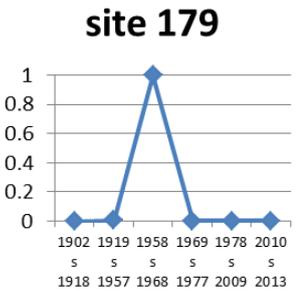
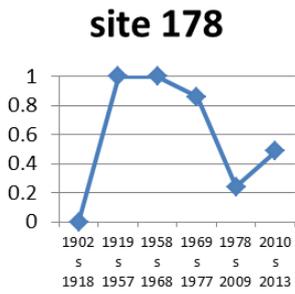
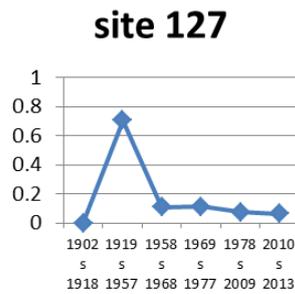
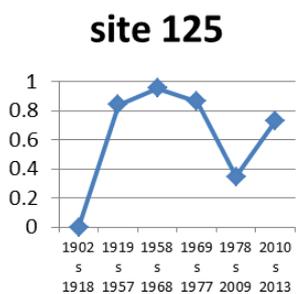
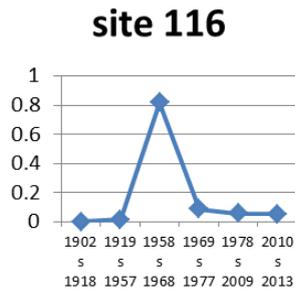
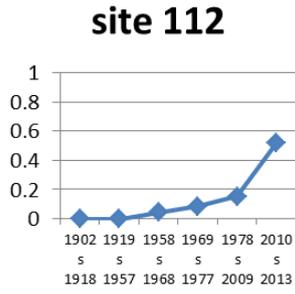


**site 91**



**site 111**





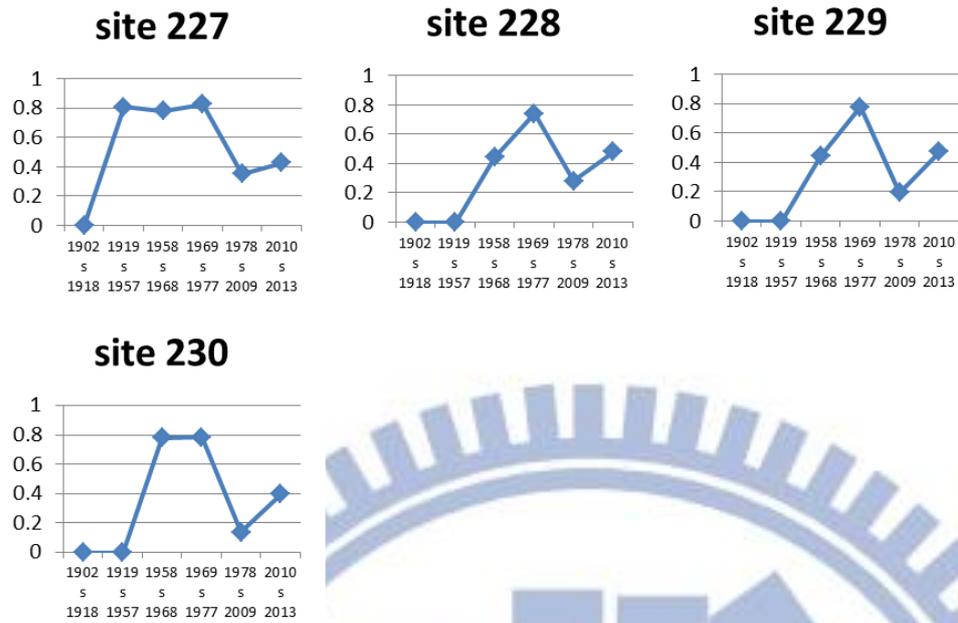
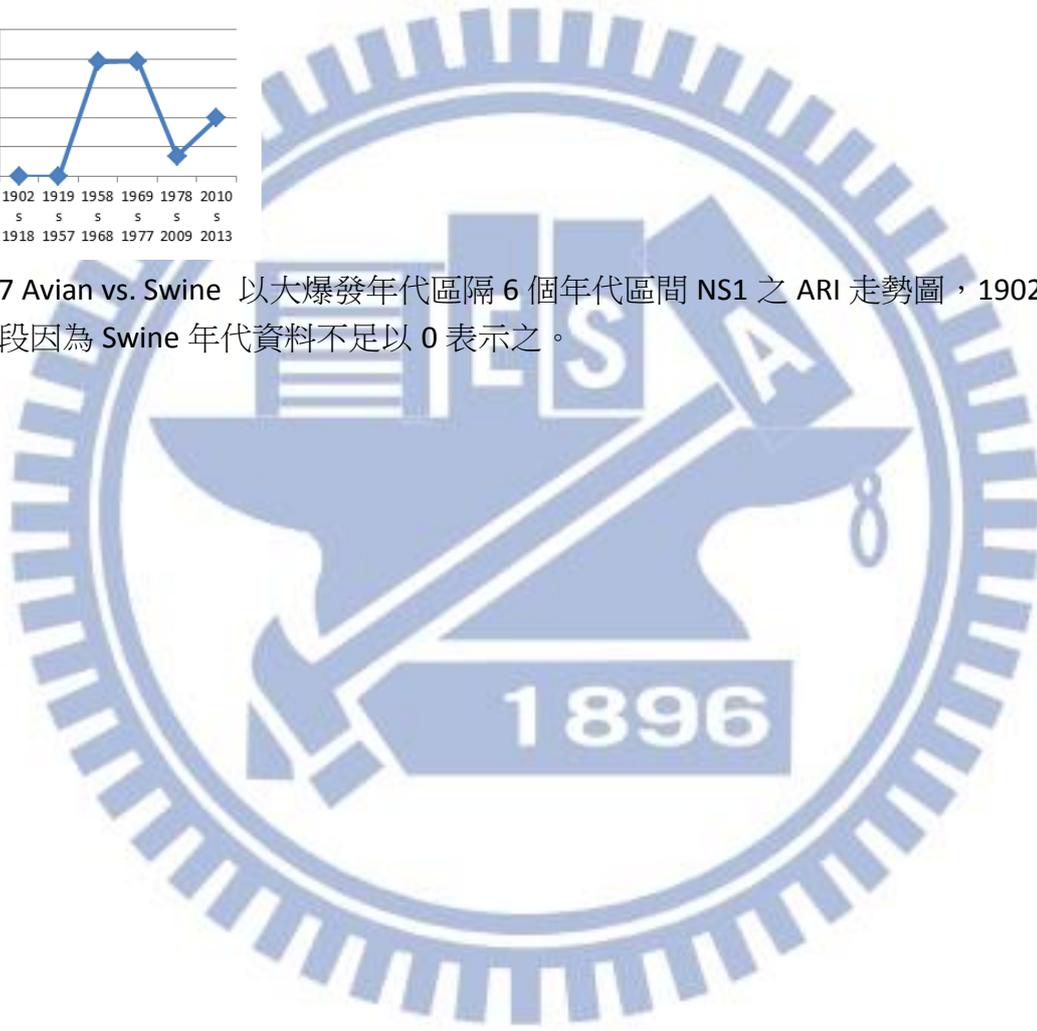


圖 F-7 Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NS1 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。



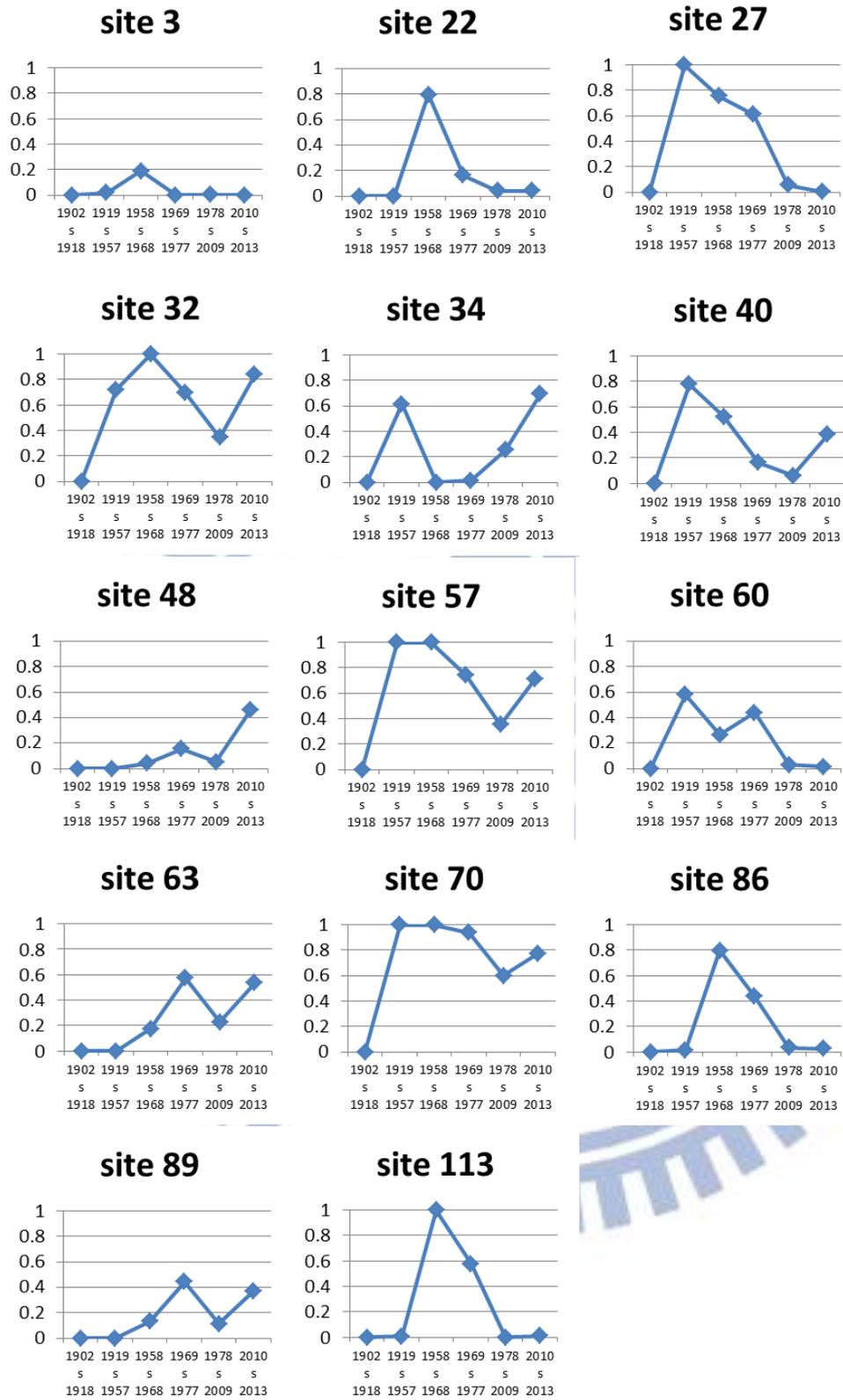


圖 F-8 Avian vs. Swine 以大爆發年代區隔 6 個年代區間 NS2 之 ARI 走勢圖，1902~1918 年代段因為 Swine 年代資料不足以 0 表示之。