

Wirus pryszczycy i jego budowa molekularna

GRAŻYNA PAPROCKA

Zakład Pryszczycy Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach,
ul. Wodna 7, 98-220 Zduńska Wola

Paprocka G.

Foot-and-mouth disease virus and its molecular structure

Summary

Foot-and-mouth disease virus (FMDV) is an important animal pathogen that belongs to the Aphthovirus genus of the Picornaviridae family and infects cattle and other cloven-hoofed animals. Seven serotypes (A, O, C, Asia1, SAT1, SAT2 and SAT3) have been identified serologically, and multiple subtypes occur within each serotype. FMDV enters cells by receptor-mediated endocytosis. By electron microscopy the FMD virion appears to be a round particle with a smooth surface and a diameter of about 25 nm. The FMD viral particle contains a positive-strand RNA genome of about 8500 nucleotides, enclosed within a protein capsid. The virus capsid is made up from 60 copies each of four virus-encoded proteins VP1 to VP4. The FMDV genome is composed of the 5' non-translated region (5'NTR), the coding region, and the 3' non-translated region (3'NTR). The genome encodes a single polyprotein, from which the different viral polypeptides are derived by viral proteases. FMDV populations are genetically and anti-genetically heterogeneous. FMDV have very high mutation rates.

Keywords: FMDV, genome, antigenic variation

Wirus pryszczycy (foot and mouth disease virus – FMDV) jest pierwszym, wykrytym przez Loefflera i Froscha w 1897 r. wirusem ssaków, tak więc od niego zaczęła się wirusologia zwierząt i ludzi (34). FMDV należy do rodziny *Picornaviridae*, rodzaju *Aphthovirus*, występuje w siedmiu serotypach: A, O, C, Asia 1, SAT 1, SAT2 i SAT3, wśród których istnieje wiele podtypów (29). Wirus pryszczycy jest patogenem bydła, świń, owiec, kóz oraz innych podatnych zwierząt parzystokopytnych. Infekcja następuje przeważnie przez błony śluzowe górnych odcinków przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Miejscem pierwotnego namnażania się wirusa jest jama nosowo-gardłowa, skąd drogą limfy i krwi wirus dociera do wszystkich tkanek organizmu zwierzęcia. *In vitro* namnaża się we wrażliwych hodowlach komórkowych, do których należą pierwotne hodowle komórek tarczycy cielęcej, nerki świńskiej, cielęcej, jagnięcej oraz ciągle linie komórkowe BHK-21, IB-RS-2. Synteza komponentów wirusa ma miejsce w cytoplazmie (30). Wnikanie wirusa do komórek zachodzi na drodze endocytozy receptorowej. Proces ten uwarunkowany jest obecnością białka VP1 na jego zewnętrznej powierzchni. W białku tym, wysoce konserwatywna dla wszystkich serotypów FMDV sekwencja reszt aminokwasowych RGD (Arg-Gly-Asp), zlokalizowana w najbardziej zróżnicowanej części białka VP1, czyli na pętli G-H, odpowiada za wiązanie się wirusa z powierzchnią komórki (1, 23). Wyniki doświadczeń szeregu grup

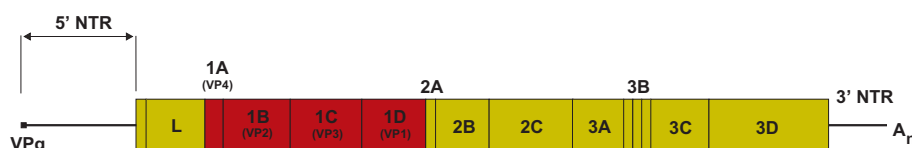
badawczych wykazały obecność receptorów powierzchniowych komórki, z którymi na zasadzie adhezji wiąże się VP1. Receptory te należą do dużej rodziny spokrewnionych ze sobą białek nazwanych integrynami. Zidentyfikowane receptory integrynowe wiążące sekwencję RGD wirusa pryszczycy to integryny $\alpha\beta_1$, $\alpha\beta_3$, $\alpha\beta_6$ i $\alpha\beta_8$ (13, 22, 24). Wirus okazał się niezdolny do rozpoznawania receptora $\alpha\beta_5$ (12). Natomiast Jackson i wsp. udokumentowali, że wstępny kontakt wirusa z komórką odbywa się za pośrednictwem siarczanu heparyny (HS) umiejscowionego na jej powierzchni (21).

FMDV pod mikroskopem elektronowym ma postać kulistej cząsteczki o gładkiej powierzchni i średnicy około 25 nm. Dojrzały wirion nie posiada otoczki, ma wskaźnik sedymentacji 140S i masę cząsteczkową około $8,08 \times 10^6$ Da. W dwudziestościennym kapsydie utworzonym z 60 kopii każdego z czterech białek strukturalnych VP1(1D), VP2(1B), VP3(1C) i VP4(1A) zlokalizowana jest pojedyncza nić RNA o dodatniej polarności (ss(+))RNA, masie cząsteczkowej około $2,6 \times 10^6$ Da, stanowiąca materiał genetyczny wirusa. RNA jest matrycą do syntezy pojedynczego białka, które jest następnie rozszczepiane do odpowiednich białek funkcjonalnych. Wirus pryszczycy jest jednym z pierwszych wirusów zwierzęcych, którego strukturę na poziomie molekularnym wyjaśniono metodą krystalografii rentgenowskiej. Trzy białka strukturalne VP1, VP2, VP3 są eksponowane na powierzchni

wirionu, natomiast VP4 jest białkiem wewnętrznym, ukrytym w kapsydie (16, 34, 35).

Organizacja i ekspresja genomu

Genomowy RNA składa się z około 8500 nukleotydów (nt). Zawiera pojedynczą ramkę odczytu (open reading frame – ORF) otoczoną dwoma rejonami niekodującymi na końcach 5' (non translated region – 5'NTR) oraz 3' (non translated region – 3'NTR). Koniec 5' jest kowalencyjnie połączony z małym białkiem VPg, występującym w trzech różnych typach poprzez wiązanie fosfodiesterowe z O⁴-(5'-urydylo)tyrozyną, natomiast 3'NTR jest zakończony sekwencją poli(A) (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat struktury genomu FMDV

Długi rejon 5'NTR zbudowany z około 1300 nt spełnia ważną rolę w procesach translacji oraz replikacji RNA (16, 35). Elementem funkcjonalnym tego rejonu jest fragment S, układający się w długą pętlę, który zawiera około 360 nt. Poprzez analogie do innych pikornawirusów można sądzić, że odgrywa on rolę w utrzymaniu stabilności genomu oraz w procesie wiązania białek biorących udział w replikacji (2, 19, 32). Istnieją również sugestie, że element ten ma wpływ na patogenność wirusa, jednak brak bezpośrednich dowodów na ich poparcie (5). Za fragmentem S znajduje się obszar poli(C) złożony z ponad 100 nt (90% C, niewielkie ilości U i A). Jego wielkość jest niezwykle zróżnicowana; zaobserwowano, że wzrasta wraz z ilością pasażu wirusa w hodowlach komórkowych, w jednym przypadku wynosiła nawet ponad 400 nt (14). Następnie pojawiają się struktury pseudowęzła (pseudoknot structures) o nieznannej funkcji, które poprzedzają istotny dla replikacji genomowego RNA element cre o strukturze szpilki do włosów (hairpin structure), z konserwatywnym motywem AAACA w obrębie pętli. U innych pikornawirusów ta drugorzędowa struktura znajduje się w rejonie ORF (28). Pomiędzy cre a ORF występuje sekwencja – IRES (internal ribosome entry site) składająca się z około 450 nukleotydów, odpowiedzialna za wiązanie rybosomów i inicjację translacji. Struktury IRES u pikornawirusów zawierają charakterystyczny motyw Y_n-X_m-AUG {box A}, gdzie Y_n oznacza rejon bogaty w pirymidyny, X_m – rejon oddzielający od kodonu startowego AUG {box B} o długości 15-25 nukleotydów. Box B jest miejscem inicjacji translacji u afto- i kardiovirusów (IRES typu II). Różnice w strukturze drugorzędowej oraz w położeniu miejsca inicjacji translacji pozwoliły na wyróżnienie wśród pikornawirusów trzech grup IRES (26).

Rejon 3'NTR obejmuje krótki, około 87-nukleotydowy odcinek RNA zwinięty w specyficzną pętlę, zakończony sekwencją poli(A) o zmiennej długości. W wyniku zamiany 3'NTR wirusa pryszczycy na ten sam rejon wirusa choroby pęcherzykowej świń uzyskano genom nieaktywny co sugeruje, że 3'NTR jest swoisty dla każdego z pikornawirusów (38). 3'NTR bierze udział w replikacji genomu, ponadto pojawiły się interesujące doniesienia o zaangażowaniu końca 3' w procesie translacji (27, 33).

Długa ramka odczytu (ORF) koduje pierwotną poliproteinę o masie cząsteczkowej 260 kDa, złożoną z 2332 aminokwasów, która pod wpływem działania proteaz rozpada się na cztery podstawowe produkty: L, P1-2A, 2BC, P3. Podlegają one dalszym przemianom enzymatycznym, w wyniku których powstają pośrednie, a następnie dojrzałe, strukturalne i niestructuralne białka wirusowe (7, 16, 35) (tab. 1). Pierwotne rozszczepienia proteolityczne pikornawirusów zachodzą przy udziale proteaz

kodowanych przez wirusy i są wyjątkowo szybkimi reakcjami prowadzonymi *in cis*. Wtórne podziały uważane są za kombinację *in cis* oraz *in trans*. Reakcje *in trans* wykazują mniejszą szybkość i większą zależność od sekwencji otaczających miejsce cięcia proteolitycznego (20). Genom FMDV koduje dwie proteazy 3C^{pro} i L^{pro} odpowiedzialne za wysoce specyficzną i regulowaną proteolizę poliproteiny. Kontrolują one także powstawanie różnych białek o odmiennej aktywności i funkcji. Celem ich działania mogą być również białka komórkowe. Badania wykazały genetyczną heterogenność tych proteaz. Rejony genomowe 3C^{pro} oraz L^{pro} wirusów serotypów SAT1, SAT2 i SAT3 z południowej Afryki różnią się nie tylko od serotypów europejskich A, O, C, ale również od pochodzących z Afry-

Tab. 1. Charakterystyka białek FMDV (7, 16, 35)

Lp.	Białko	Liczba aminokwasów	Masa (kDa)
1	VP1	212	23,267
2	VP2	218	24,669
3	VP3	221	24,323
4	VP4	81	8,480
5	L	205	24,367
6	2A	16-18	–
7	2B	154	16,255
8	2C	318	35,892
9	3A	153	17,355
10	3B	23-24	2,604
11	3C	213	23,012
12	3D	470	52,760

Objaśnienia: poz. 1-4 białka strukturalne, 5-12 – niestructuralne

ki wschodniej (40). Proteaza 3C, odpowiedzialna za większość cięć poliproteiny, należy do grupy proteaz cysteinowych, których centrum katalicznym są sąsiadujące ze sobą reszty cysteiny i histydyny. 3C^{pro} przecina także białko komórkowe histon H3 oraz uczestniczy w zakończeniu transkrypcji (6).

Pierwszym białkiem, licząc od końca aminowego poliproteiny, jest proteaza L, która katalizując własne odcinanie, inicjuje podział poliproteiny przez odseparowanie się od P1-2A. L^{pro} dokonuje również cięcia białka p220, składnika kompleksu komórkowego eIF-4F, co prowadzi do zatrzymania syntezy białek komórkowych (8). Oddzielenie białka P1-2A od reszty łańcucha jest przeprowadzane przez oligopeptyd 2A składający się z 19 aminokwasów. Oligopeptyd 2A wykonuje cięcie na swoim końcu karboksylowym, pozostając przyłączonym do rejonu P1-2A, od którego jest odcinany przez 3C^{pro} w późniejszym etapie. P1 jest prekursorem białek kapsydowych 1AB(VP0), 1C(VP3) i 1D(VP1). Proces montażu wirionu obejmuje wytworzenie form protomerowych, pentamerowych i skorupy kapsydu, do której pakowany jest genomowy RNA. W końcowym etapie dojrzewania wirionu następuje rozszczepienie białka VP0 pomiędzy resztami Asp-Ser z wytworzeniem białek VP4 i VP2, prowadzące do powstania infekcyjnej formy wirionu uwalnianego w wyniku lizy komórki (36, 37). Produkty 2BC i P3 są prekursorami białek niestrukturalnych. 2BC oraz białka pochodne 2B i 2C naruszając homeostazę wewnątrzkomórkową, wpływają na zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej i szybkie uwolnienie potomnych cząstek wirusa. Sugeruje się również, że 2C uczestniczy w enkapsydacji wirusa i formowaniu jego cząstek. Cięcia proteolityczne P3 prowadzą do powstania białek pośrednich 3AB i 3CD, a następnie finalnych, odpowiednio, 3A, 3B(VPg), proteazy 3C i polimerazy RNA (3D). Białko 3A powoduje zahamowanie sekrecji białek komórkowych oraz ekspresji MHC klasy I, natomiast białka VPg oraz 3D biorą bezpośredni udział w syntezie wirusowego RNA. VPg jest urydylowane przez polimerazę RNA, a powstające w wyniku tej reakcji białko VPg-PU(pU) staje się starterem do inicjacji syntezy RNA. Odkrycie struktury cre umożliwiło poznanie mechanizmu urydylacji VPg oraz zdolności polimerazy do odróżnienia RNA wirusowego od komórkowego. Element cre jest czynnikiem stymulującym *in cis* reakcję urydylacji. Wszystkie serotypy wirusa pryszczycy posiadają podobną organizację genetyczną (3, 31).

Zmienność antygenowa

Występowanie siedmiu serotypów FMDV oraz wielu podtypów utrudnia diagnostykę laboratoryjną, produkcję skutecznych szczepionek i ich kontrolę. Wirusy RNA, a wirus pryszczycy w szczególności, wyróżniają się tendencją do szybkiej zmienności, częstość mutacji podczas replikacji genomowego RNA wynosi 10^{-3} do 10^{-5} . Różnice pomiędzy oryginalnym geno-

mem macierzystym a pochodnymi wynoszą od 0,1 do 10 pozycji zasad. Wirusowe RNA-zależne polimerazy RNA nie posiadają aktywności korekcji błędów replikacyjnych. Populacje RNA wirusów składają się z różnych wariantów quasi-gatunków. Mutacje prowadzące do genetycznego i antygenowego zróżnicowania FMDV pojawiają się i utrwalają bardzo szybko, są to najczęściej mutacje punktowe, rzadziej delekcje i insercje (11, 18). Zmiany mutacyjne mogą powstawać na całej długości genomu, jednak większość tych zmian dotyczy regionu kodującego strukturalne białko kapsydu, zwłaszcza białka VP1 i prowadzi do zmiany antygenowej. Zmienność antygenowa FMDV w warunkach terenowych wzrasta z upływem czasu i jest prawdopodobnie rezultatem selekcji spowodowanej presją immunologiczną wywieraną na wirus przez zakażone lub szczepione zwierzęta (10, 17). Mutacje powodujące zmiany w strukturze białek kapsydu mogą również powstawać w wyniku pasażowania FMDV w hodowlach komórkowych, czyli bez presji immunologicznej (9, 15). Ponadto stwierdzono występowanie rekombinacji RNA *in vitro* wśród homologicznych szczepów wirusowych namnażanych w hodowlach komórkowych. Wcześniejsze badania wykazały, że rekombinacja dotyczy regionów genomu kodujących białka niestrukturalne, ale nowsze sugerują, że występuje w regionie kodującym białka kapsydu i współuczestniczy w powstawaniu genetycznej różnorodności wirusów w terenie (25, 39).

Antygenowe miejsca na powierzchni wirionu zostały zidentyfikowane i opisane u pięciu z siedmiu serotypów FMDV, z wyjątkiem SAT1 i SAT3. Serotypy mogą zawierać co najmniej cztery miejsca antygenowe zlokalizowane w białkach strukturalnych VP1, VP2 i VP3. Główne miejsce antygenowe u wszystkich serotypów jest usytuowane w obrębie pętli G-H białka VP1 (4).

W ciągu ostatnich lat obserwuje się niezwykle postęp w rozwoju technik badawczych opartych na biologii molekularnej, który pozwolił na lepsze poznanie czynnika etiologicznego pryszczycy. Na podstawie najnowszej wiedzy o wirusie są opracowywane nowe testy diagnostyczne oraz technologie nowoczesnych szczepionek, które przyczyniają się do doskonalenia strategii zapobiegania i zwalczania pryszczycy na świecie.

Piśmiennictwo

1. Baranowski E., Ruiz-Jarabo C. M., Sevilla N., Andreu D., Beck E., Domingo E.: Cell recognition foot-and-mouth disease virus that lacks the RGD integrin-binding motif: flexibility in aphthovirus receptor usage. *J. Virol.* 2000, 74, 1641-1647.
2. Barton D. J., O'Donnell B. J., Flanagan J. B.: 5' cloverleaf in poliovirus RNA is a cis-acting replication element required for negative-strand synthesis. *EMBO J.* 2001, 20, 1439-1448.
3. Belsham G. J.: Distinctive features of foot-and-mouth disease virus, a member of the picornavirus family; aspects of virus protein synthesis, protein processing and structure. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 1993, 60, 241-260.
4. Borrego B., Camarero J. A., Mateu M. G., Domingo E.: A highly divergent antigenic site of foot-and-mouth disease virus retains its immunodominance. *Viral Immunol.* 1995, 8, 11-18.

5. Cao X. M., Bergmann I. E., Beck E.: Comparison of the 5' and 3' untranslated genomic regions of virulent and attenuated foot-and-mouth disease viruses (strains O1 Campos and C3 Resende). *J. Gen. Virol.* 1991, 72, 2821-2825.
6. Capozzo A. V. E., Burke D. J., Fox J. W., Bergmann I. E., La Tore J. L., Grigera P. R.: Expression of foot-and-mouth disease virus non-structural polypeptide 3 ABC induces histone H3 cleavage in BHK21 cells. *Virus Res.* 2002, 90, 91-99.
7. Clavijo A., Wright P., Kitching P.: Developments in diagnostic techniques for differentiating infection from vaccination in foot-and-mouth disease. *Vet. J.* 2004, 1, 9-22.
8. Devaney M. A., Vakharia V. N., Lloyd R. E., Ehrenfeld E., Grubman M. J.: Leader protein of foot-and-mouth disease virus is required for cleavage of the p220 component of the cap binding protein complex. *J. Virol.* 1988, 62, 4407-4409.
9. Domingo E., Diez J., Martinez M. A., Hernandez J., Holguin A., Borego B., Mateu M. G.: New observations on antigenic diversification of RNA viruses. *J. Gen. Virol.* 1993, 74, 2039-2045.
10. Domingo E., Escarmis C., Baranowski E., Ruiz-Jarabo C. M., Carrillo E., Nunez J. I., Sobrino F.: Evolution of foot-and-mouth disease virus. *Virus Res.* 2003, 91, 47-63.
11. Drake J. W., Holland J. J.: Mutation rates among RNA viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96, 13910-13913.
12. Duque H., Baxt B.: Foot-and-mouth disease virus receptors: comparison of bovine alpha(V) integrin utilization by type A and O viruses. *J. Virol.* 2003, 77, 2500-2511.
13. Duque H., LaRocco M., Golde W. T., Baxt B.: Interactions of foot-and-mouth disease virus with soluble bovine $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_6$ integrins. *J. Virol.* 2004, 78, 9773-9781.
14. Escarmis C., Toja M., Medina M., Domingo E.: Modifications of the 5' untranslated region of foot-and-mouth disease virus after prolonged persistence in cell culture. *Virus Res.* 1992, 26, 113-125.
15. Fares M. A., Moya A., Escarmis C., Baranowski E., Domingo E., Barrio E.: Evidence for positive selection in the capsid protein-coding region of the foot-and-mouth disease virus (FMDV) subjected to experimental passage regimens. *Mol. Biol. Evol.* 2001, 18, 10-21.
16. Fors S., Strebel K., Beck E., Schaller H.: Nucleotide sequence and genome organization of foot-and-mouth disease virus. *Nucleic Acids Res.* 1984, 12, 6587-6601.
17. Haydon D. T., Bastos A. D., Knowles N. J., Samuel A. R.: Evidence for positive selection in foot-and-mouth disease virus capsid genes from field isolates. *Genetics* 2001, 157, 7-15.
18. Haydon D. T., Samuel A. R., Knowles N. J.: The generation and persistence of genetic variation in foot-and-mouth disease virus. *Prev. Vet. Med.* 2001, 51, 111-124.
19. Herold J., Andino R.: Poliovirus RNA replication requires genome circularization through a protein-protein bridge. *Mol. Cell* 2001, 7, 581-591.
20. Hinton T. M., Ross-Smith N., Warner S., Belsham G. J., Crabb B. S.: Conservation of L and 3C proteinase activities across distantly related aphthoviruses. *J. Gen. Virol.* 2002, 83, 3111-3121.
21. Jackson T., Ellard F. M., Ghazaich R. A., Brookes S. M., Blakemore W. E., Corteyn A. H., Stuart D. I., Newman J. W., King A. M.: Efficient infection of cells in culture by type O foot-and-mouth disease virus requires binding to cell surface heparan sulfate. *J. Virol.* 1996, 70, 5282-5287.
22. Jackson T., Mould A. P., Sheppard D., King A. M.: Integrin $\alpha_v\beta_1$ is receptor for foot-and-mouth disease virus. *J. Virol.* 2002, 76, 935-941.
23. Jackson T., King A. M., Stuart D. I., Fry E.: Structure and receptor binding. *Virus Res.* 2003, 91, 33-46.
24. Jackson T., Clark S., Berryman S., Burman A., Cambier S., Mu D., Nishimura S., King A. M. Q.: Integrin $\alpha_v\beta_8$ functions as a receptor for foot-and-mouth disease virus: role of the β -chain cytodomain in integrin-mediated infection. *J. Virol.* 2004, 78, 4533-4540.
25. King A. M., McCahon D., Saunders K., Newma J. W., Slade W. R.: Multiple sites of recombination within the RNA genome of foot-and-mouth disease virus. *Virus Res.* 1985, 3, 373-384.
26. Kuhn R., Luz N., Beck E.: Functional analysis of the internal translation initiation site of foot-and-mouth disease virus. *J. Virol.* 1990, 64, 4625-4631.
27. Lopez de Quinto S., Saiz M., de la Morena D., Sobrino F., Martinez-Salaz E.: IRES-driven translation is stimulated separately by the FMDV 3'-NCR and poly(A) sequences. *Nucleic Acids Res.* 2002, 30, 4398-4405.
28. Mason P. W., Bezborodova S. V., Henry T. M.: Identification and characterization of a cis-acting replication (cre) adjacent to the internal ribosome entry site of foot-and-mouth disease virus. *J. Virol.* 2002, 76, 9686-9694.
29. Mayo M. A.: Virus taxonomy – Houston 2002. *Arch. Virol.* 2002, 147, 1071-1076.
30. Paprocka G., Kęsy A.: Zastosowanie hodowli komórek do namnażania wirusa pryszczycy. *Biotechnologia* 1992, 18, 15-20.
31. Paul A. V., Van Boom J. H., Filippov D., Wimmer E.: Protein-primed RNA synthesis by purified poliovirus RNA polymerase. *Nature* 1998, 393, 280-284.
32. Paul A. V.: Possible unifying mechanism of picornavirus genome replication, [w:] Semler B. L., Wimmer E. (red.): *Molecular biology of picornaviruses*, ASM Press, Washington 2002, s. 227-246.
33. Rohll J. B., Moon D. H., Evans D. J., Almond J. W.: The 3' untranslated region of picornavirus RNA: features required for efficient genome replication. *J. Virol.* 1995, 69, 7835-7844.
34. Röhrer H., Olechnowitz A. F.: Maul- und Klauenseuche. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1980, s. 16.
35. Rueckert R. R.: Picornaviridae: the viruses and their replication, [w:] Fields B. N., Knipe D. M., Howley P. M. (red.): *Fields virology*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996, s. 609-654.
36. Ryan M. D., Flint M.: Virus-encoded proteinases of the picornavirus supergroup. *J. Gen. Virol.* 1997, 78, 699-723.
37. Ryan M. D., King A. M. Q., Thomas G. P. M.: Cleavage of foot-and-mouth disease virus polyprotein is mediated by residues located within a 19 amino acid sequence. *J. Gen. Virol.* 1991, 72, 2727-2732.
38. Saiz M., Gomez S., Martinez-Salaz E., Sobrino F.: Deletion or substitution of the aphthovirus 3'NCR abrogates infectivity and viral replication. *J. Gen. Virol.* 2001, 82, 93-101.
39. Tosh C., Hemadri D., Sanyal A.: Evidence of recombination in the capsid-coding region of type A foot-and-mouth disease virus. *J. Gen. Virol.* 2002, 83, 2455-2460.
40. Van Rensburg H., Haydon D., Joubert F., Bastos A., Heath L., Nel L.: Genetic heterogeneity in the foot-and-mouth disease virus Leader and 3C proteinases. *Gene* 2002, 289, 19-29.

Adres autora: doc. dr hab. Grażyna Paprocka, ul. Wodna 7, 98-220 Zduńska Wola; e-mail: grazyna@piwzp.invar.net.pl