

# Struktura rotawirusów – czynnika etiologicznego infekcji pokarmowych u człowieka

EWELINA BIGORAJ, BEATA MIZAK, JOANNA KRÓL

Zakład Wirusologii Żywności i Środowiska Państwowego Instytutu Weterynaryjnego  
– Państwowego Instytutu Badawczego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Bigoraj E., Mizak B., Król J.

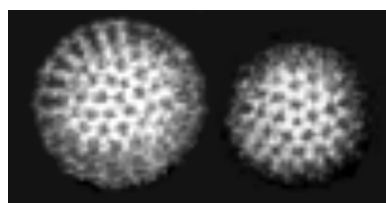
## Rotaviruses structure – the etiological agent of human gastroenteritis

### Summary

Rotavirus gastroenteritis has been recognized as the most important cause of acute diarrhea in children between 6 months and two-years-of-age in industrialized countries. Rotaviruses are classified as a genus within Reoviridae family and have a characteristic wheel-like shape. The concentric icosahedral viral capsid, 60-70 nm in diameter, is made up of two protein layers and encloses 11 segments of genomic double-stranded RNA. Each segment of RNA represents one gene that encodes a virus-specific protein. Rotaviruses also contain the spike protein VP4 and a major capsid component, VP7, both of which are responsible for their entry into a cell. Natural infection reduces the incidence and severity of subsequent episodes, rotavirus diarrhea might be controlled through vaccination. Serotype-specific immunity may play a role in protection from the disease.

**Keywords:** rotavirus, capsid proteins, protein functions

Enteropatogenne wirusy wywołujące biegunki, gorączkę oraz wymioty u dzieci po raz pierwszy zidentyfikował i opisał Bishop i wsp. (11) w 1973, w punktatach pobranych z błony śluzowej dwunastnicy dziewięciorga dzieci z zapaleniem żołądka i jelit. Od tego czasu na całym świecie trwają intensywne badania nad wirusowymi czynnikami etiologicznymi ostrych biegunek u dzieci. Według danych Centers for Disease Control and Prevention (CDC), w USA rocznie rejestruje się od 20 do 40 zgonów na 50 000 hospitalizowanych dzieci. W Polsce rocznie zakażenia wirusowe przewodu pokarmowego diagnozuje się u ok. 5000 osób dorosłych i niemal 6000 dzieci w wieku do lat 2 (2).



Ryc. 1. Rotawirusy w mikroskopie elektronowym (9)

Wiryon ma symetrię kubiczną i w mikroskopie elektronowym kształtem przypomina koło (*rota* = koło) (ryc. 1).

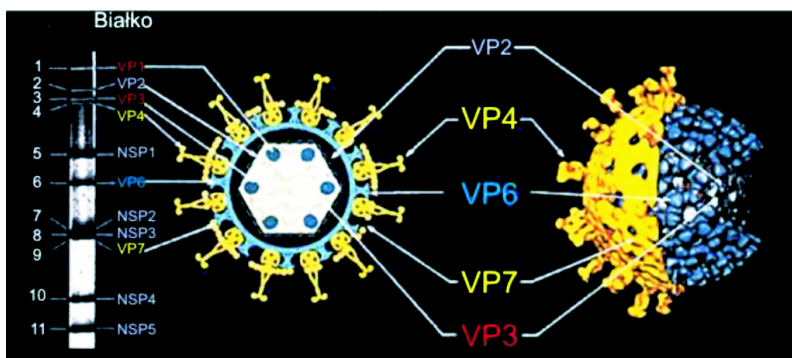
HRV (human rotavirus) mają wielkość od 60 do 70 nm. Nie posiadają otoczki lipidowej. Kapsyd wirusa zbudowany jest z dwóch warstw. Genom wirusa stanowi dwuniciowa cząsteczka RNA (dsRNA) składająca się z 11 segmentów (ryc. 2). Każdy segment koduje jedno białko. Na podstawie różnic w masie cząsteczkowej wirusowe RNA można podzielić na segmenty o dużej masie cząsteczkowej (segmenty 1-4), średniej masie (seg-

menty 5-9) oraz o niskiej masie cząsteczkowej (segmenty 10-11). Badania Leninga z wykorzystaniem metody PAGE wykazały, że masa cząsteczkowa poszczególnych segmentów jest różna u różnych izolatów HRV (11). Ze względu na różnice w budowie i masie cząsteczkowej segmentów RNA wyróżniono tzw. elektrofenotypy, które cechują się odmienną prędkością migracji w żelu podczas elektroforezy. Elektrofenotypów nie należy jednak utożsamiać z serotypami.

W celu dokładnego poznania zarówno budowy, jak i funkcji poszczególnych genów należało przeprowadzić sekwencjonowanie całego genomu wirusa. W 1990 opublikowano pełną sekwencję genomu HRV szczepu SA-11 należącego do grupy A rotawirusów (tab. 1).

Genom rotawirusów bogaty w adeninę i uracyl ma długość 18 555 pz, gdzie tylko 6,3% to sekwencje niekodujące. Analiza terminalnych sekwencji segmentów RNA wy-

Rotawirusy (RV) należą do rodziny *Reoviridae* (respiratory enteric orphan – sieroce wirusy oddechowe i jelitowe). Wiryon ma symetrię kubiczną i w mikroskopie elektronowym kształtem przy-



Ryc. 2. Struktura wirionu rotawirusów

Z lewej: segmenty dsRNA rozdzielone na żelu poliakrylamidowym

Tab. 1. Białka oraz segmenty rotawirusa szczepu SA-11 z grupy A (16)

Segment RNA	Długość (pz)	Kodowane białko	Długość (aa)	Masa cząsteczkowa (Da)	Miejsce występowania
1	3302	VP1	1088	125 128	Białko rdzenia
2	2690	VP2	881	102 698	Białko rdzenia
3	2591	VP3	835	98 142	Białko rdzenia
4	2362	VP4	776	86 775	Białko kapsydu zewnętrznego
5	1611	NSP1	495	58 484	Białko niestrukturalne
6	1356	VP6	397	44 903	Białko rdzenia
7	1104	NSP3	312	36 072	Białko niestrukturalne
8	1059	NSP2	317	36 629	Białko niestrukturalne
9	1062	VP7	326	37 198	Białko kapsydu zewnętrznego
10	751	NSP4	175	20 309	Białko niestrukturalne
11	667	NSP5	198	21 772	Białko niestrukturalne

kazała, że posiadają one takie same struktury, łącznie ze znajdującą się na końcu 5' strukturą cap. Konserwatywny okt nukleotyd (5'-AUGUGACC-3') znajdujący się na końcu 3' nici „+” został stwierdzony w rotawirusach: ludzkim, bydłowym oraz świń (11). Drugorzędowa struktura rotawirusowego mRNA odgrywać może istotną rolę w replikacji i translacji genomu wirusa. Schemat procesu replikacji rotawirusów przedstawiono na ryc. 3.

Genom koduje zarówno białka strukturalne wirusa (VP – viral proteins), jak i białka niestrukturalne (NSP – non-structural proteins). Do głównych białek kapsydu zalicza się glikoproteinę VP7 oraz białko VP4. VP7 jest białkiem glikozylowanym (białko G), o masie cząsteczkowej około 37 kDa, kodowanym przez gen 9 zlokalizowany między 49. a 1026. nukleotydem (6). Glikozylacja (przyłączanie reszt cukrowych – mannozy) zachodzi w retikulum endoplazmatycznym (ER). Nie wiadomo natomiast, którą częścią glikoproteina przyłączona jest do ER. Jest to białko będące determinantem wirulencji, zawierające sześć regionów antygenowych. W sekwencji aminokwasowej wyróżniono dwa regiony hydrofobowe: H1 (aa 6-23) oraz H2 (aa 32-48). Badania wykazały, że mutacje delecyjne w regionie hydrofobowym H2 powodują jego niestabilność i nie może ono być utrzymywane w ER. Może jednak być transportowane bez względu na to, czy jest glikozylowane, czy nie. VP7 prawdopodobnie odgrywa istotną rolę w wiązaniu wirusa do komórki gospodarza poprzez odbieranie sygnałów komórkowych (wiązanie jonów  $Ca^{2+}$ ) (4). Wykazały, że białko G może wiązać jony  $Ca^{2+}$  bez obecności innych białek, a utrzymanie odpowiedniego poziomu jonów zapewnia prawidłową stabilność OM (błona zewnętrzna) (11).

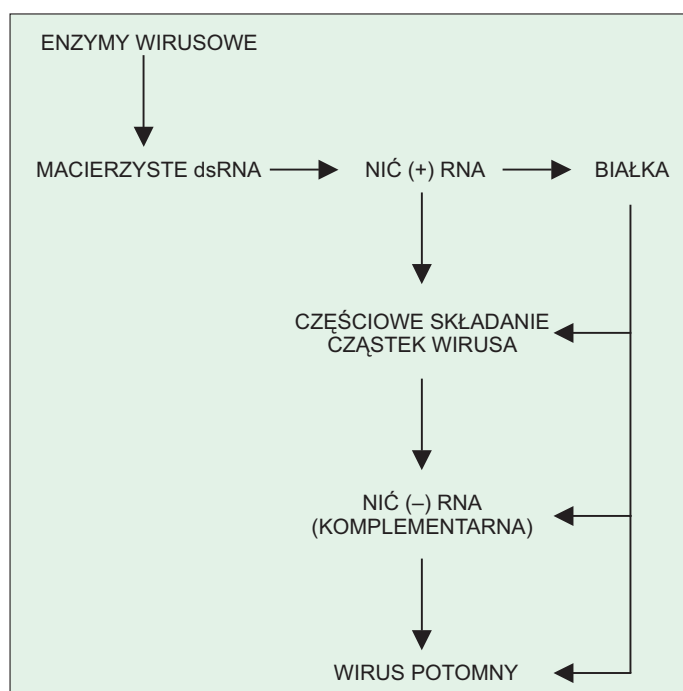
Białko VP4 o masie cząsteczkowej 88 kDa jest kodowane przez gen segmentu 4, położony między 10. a 2337. nukleotydem. Posiada ono aktywność proteazy i odgrywa istotną rolę we wczesnych etapach oddziaływań między wirusem a powierzchnią komórki gospodarza (wiązanie receptora, wnikanie do komórki) (7, 14). Badania wykazały obecność interakcji pomiędzy tym białkiem a białkiem VP6 rdzenia. W wyniku trawienia trypsyną białko VP4 cięte jest na dwie podjednostki. Podjednostka VP8 (28 kDa) – podjednostka ta posiada domenę hemaglutyniny (93-208 aa)

zachodzącą na region antygenowy (79-192 aa) (6, 9). Zwierzęce rotawirusy (np.: małpi SA-11 lub bydłowy NCDV) mogą aglutynować ludzkie erythrocyty, podczas gdy ludzkie rotawirusy nie posiadają już takiej zdolności. Glikoporyny występujące w ludzkich erythrocytach hamują ekspresję VP4, białka uważanego za rotawirusowy receptor erythrocytów. HRV wykazują zdolność aglutynacji tylko erythrocytów pobranych od jednodniowych kurcząt, co prawdopodobnie zależy od kwasów sialowych (11). Podjednostka VP5 (60 kDa) – obejmuje region przypuszczalnie odpowiedzialny za fuzję komórek (384-401 aa) (4).

Kolejną grupą białek HRV są białka rdzenia, do których zalicza się: VP2, VP6, VP1, VP3. Białko VP2 (T1) o masie 102 kDa jest kodowane przez gen segmentu 2, zlokalizowany między 17.

a 2659. nukleotydem. Wykazano, że białko VP2 posiada zdolność wiązania RNA. Jest to wiązanie niezależne od sekwencji, ale ssRNA jest częściej wiązane niż dsRNA (16). Dzięki obecności struktury „zamka leucynowego” stanowi część kompleksu replikacyjnego. Wykazano niespecyficzne oddziaływanie między tym białkiem a białkiem VP5.

Głównym białkiem wewnętrznego kapsydu jest VP6 (T13). Kodowane jest przez gen segmentu 6, a jego masa cząsteczkowa wynosi 48 kDa. Otwarta ramka odczytu znajduje się między 24. a 1214. nukleotydem. Jest to białko posiadające właściwości hydrofobowe, o strukturze krystalicznej z homotrimeryczną strukturą 4°. Istotnym faktem jest to, że podczas infekcji rotawirusowej najsilniejsza odpowiedź immunologiczna skierowana jest właśnie przeciwko białku VP6. Poziom przeciwciał IgM wzrasta szybko i utrzymuje się na wysokim poziomie nawet do 4 miesięcy po ustąpieniu objawów (11).



Ryc. 3. Schemat replikacji rotawirusów

Proteina VP1 jest największym białkiem HRV i ma masę cząsteczkową 125 kDa. Białko to kodowane jest przez gen segmentu 1 zlokalizowany między 18. a 3282. nukleotydem. Jest to RNA-zależna polimeraza RNA, stanowiąca część kompleksu replikacyjnego. Ma ona zdolność do wiązania się do końca 3' cząsteczki mRNA, stanowiąc razem z białkiem VP3 część wirionowego kompleksu transkrypcyjnego.

Białko VP3 (Cap) kodowane jest przez gen segmentu 3. Ma ono masę cząsteczkową 98 kDa i pełni szereg funkcji: metylotransferazy, guanylotransferazy, część wirusowego kompleksu transkrypcyjnego razem z białkiem VP1, niespecyficznie wiąże się z ssRNA.

Do białek niestrukturalnych rotawirusów należą: NSP1, NSP2, NSP3, NSP4 oraz NSP5.

Białko NSP1 jest produktem genu segmentu 5 i ma masę cząsteczkową 58,654 kDa. Asocjuje z cytoszkieletem komórkowym. Zawiera dwa motywy tzw. „palców cynkowych” bogatych w cysteinę. Ma ono zdolność wiązania się do końca 5' mRNA i oddziałuje na czynnik regulatorowy IFN.

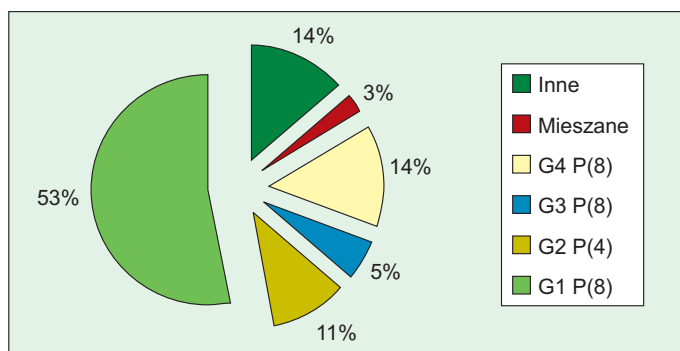
Białko NSP2 (VIP) niespecyficznie wiąże się z ssRNA. Posiada ono masę cząsteczkową 36,7 kDa i jest kodowane przez gen segmentu 8. Białko to ma aktywność ATPazy. Posiada ono krystaliczną strukturę HIT-like fold (struktura alfa-beta(3)-alfa-beta(2)); 3 warstwy: alfa/beta/alfa). Jego oktameryczna forma bierze udział w destabilizacji helixu oraz w wiązaniu RNA i ADP (11).

Białko NSP3 o masie cząsteczkowej 34,6 kDa kodowane jest przez gen segmentu 7. Homodimer ten zdolny jest do wiązania poprzez grupę NH<sub>3</sub> wirusowego RNA, natomiast grupą COOH wiąże czynnik transkrypcyjny eIF4G. Dzięki zdolności wiązania eIF4G białko NSP3 zaangażowane jest w tworzenie kompleksu inicjacyjnego.

Białko NSP4 ma masę 20,29 kDa i jest kodowane przez gen segmentu 10. Wykazuje ono następujące aktywności: enterotoksyna, transmembranowa glikoproteina RER, białko wiążące Ca<sup>2+</sup> i Sr<sup>2+</sup>.

Białko NSP5 kodowane jest przez gen segmentu 11 i ma masę 21 kDa. Wiąże się ono niespecyficznie z ssRNA i oddziałuje na VP2, NSP2 i NSP6. Jest to autokatalityczna kinaza, której aktywność jest wzmacniana przez interakcje z białkiem NSP2.

Biorąc pod uwagę właściwości immunogenne proteiny VP6, rotawirusy podzielono na 7 grup: A, B, C, D, E, F, G. Do dalszego ich podziału wykorzystano właściwości zarówno proteiny VP7 wydzielając 14 serotypów G (G1-G14), jak również białka VP4, co pozwoliło na identyfikację kolejnych 12 serotypów P (P1-P12) (11). Stwierdzono, że grupy A, B i C wykazują wysoki stopień homologii sekwencji aminokwasów, dochodzący w niektórych przypadkach nawet do 60%. Przyjmuje się, że zmienność serotypów wirusa jest spowodowana kilkoma czynnikami. Pierwszym z nich są mutacje punktowe. Polimeraza RNA cechuje się wysoką omylnością (10<sup>-4</sup>) i brakiem korekcyjnej aktywności egzozonukleazy 3' → 5'. Kumulacja błędów w procesie replikacji skutkuje mutacjami. Drugim z nich jest wprowadzenie zwierzęcego wirusa do populacji ludzkiej. Badania serologiczne wykazały, że grupa B rotawirusów odpowiedzialna za zachorowania ludzi w Chinach pochodzi od zwierząt domowych. Wydaje się, że źródłem wirusa jest zanieczyszczona woda lub żywność. Analiza sekwencji genu kodującego białko VP7 rotawirusa psiego i kociego



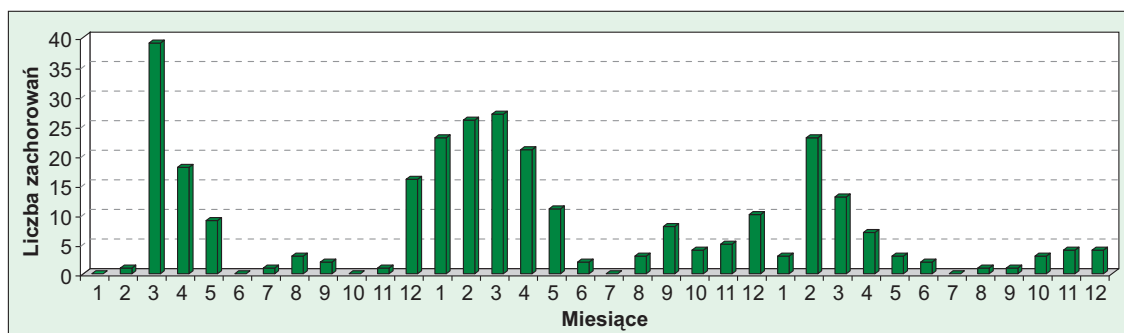
Ryc. 4. Częstość globalnego występowania poszczególnych serotypów rotawirusów (5)

wykazała wysoką homologię, która może być przyczyną międzygatunkowej transmisji. Trzecim czynnikiem są rearanżacje genów. Zauważono, że elektrofenotypy rotawirusów izolowanych od pacjentów rok po zachorowaniu są różne od oryginalnych. Dzieje się tak w wyniku rearanżacji genów, przy czym najwięcej zmian zaobserwowano w segmencie 5, 8, 10 oraz 11. Zrearanżowane segmenty nie są defektywne, mogą one zastępować prawidłowe segmenty zachowując swoje funkcje.

Dla człowieka patogenne są wirusy serotypów A, B oraz C, w szczególności zaś serotypów G1-G4 (ryc. 4) (16). Grupa A, występująca na całym świecie, jest uznawana za główny czynnik etiologiczny biegunek u dzieci, głównie u niemowląt, przy czym większą zachorowalność obserwuje się wśród chłopców. Rotawirusy grupy A dzielą się na dwie podgrupy, z których przedstawiciele podgrupy II rzadziej wywołują wymioty, częściej gorączkę i są bardziej zjadliwe od wirusów podgrupy I (12). Wirusy należące do serotypu B są najczęstszą przyczyną zachorowań u osób dorosłych (15). Przez wiele lat stwierdzono przypadki infekcji rotawirusem grupy B tylko w Chinach, gdzie powodował on zachorowania tysięcy osób, głównie w wieku od 10 do 40 lat. Ostatnio jednak odnotowano kilka przypadków zachorowań w Indiach (11). Uważa się, że infekcja HRV grupy B wywołuje uszkodzenie wątroby, którego wskaźnikiem jest podwyższona aktywność enzymów wątrobowych. Rotawirusy mogą również odgrywać rolę w etiologii takich zespołów chorobowych, jak: zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół Reya, zapalenie trzustki z hipoglikemią, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz zespół nagłej śmierci niemowląt (SIDS) (14). Przypadki zakażeń rotawirusami serotypu C odnotowano w Japonii i w Wielkiej Brytanii. Dotychczas u ludzi nie odnotowano zakażeń rotawirusami należącymi do serotypów D, E i F (15).

Rotawirusy charakteryzują się zwykle dużą stabilnością w środowisku zewnętrznym. Są odporne na zamrażanie oraz inkubację przez 60 min. w temp. 56°C. Właściwości zakaźne wirusów osłabia, między innymi, podchloryn sodu i alkohol etylowy.

Źródłem zakażenia jest człowiek chory lub rekonalescent. Główną drogą szerzenia się choroby jest droga pokarmowa (fekalno-oralna). Człowiek chory wydala z kałem około 100-1000 cząstek wirusa/ml kału, najczęściej w pierwszych dniach choroby. Do wywołania objawów klinicznych wystarczy 10-100 cząstek wirusa (8). Okres wylegania choroby wynosi średnio 2 dni. Na zakażenie podatne są zwykle dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy. Zachoro-



Ryc. 5. Dystrybucja infekcji wywołanych HRV zarejestrowana we Włoszech w latach 2000-2002

wania u dorosłych są bardzo rzadkie. Wirusy, namnażając się w przewodzie pokarmowym, uszkodzają błonę śluzową jelit. Do najczęściej obserwowanych objawów klinicznych choroby należą: gorączka, nudności, wymioty i obfita, wodnista biegunka, trwająca zwykle od 3 do 8 dni. Rotawirusy wytwarzają niestrukturalną białko NSP4 (22 aa), uważaną za pierwszą zdefiniowaną wirusową enterotoksynę. Białko to powoduje zwiększony napływ jonów  $Ca^{2+}$  w kanale wapniowym Ca-zależnym. Efektem tego procesu jest zwiększona sekrecja chloru do światła jelita i w konsekwencji biegunka (14). Badania przeprowadzone w Goeteborg University dowodzą, że rotawirusy mogą stymulować aktywność jelitowych komórek nerwowych, które z kolei kontrolują wydzielanie wody i jonów przez komórki nabłonka jelit. Autorzy uważają, że zakażone przez rotawirusy komórki gospodarza mogą wydzielać neuroprzekazniki, które zwiększają przepuszczalność nabłonka jelitowego dla wody, co w konsekwencji prowadzi do biegunki. W toku badań wykazano, że zastosowanie u zakażonych rotawirusami zwierząt laboratoryjnych środków hamujących aktywność neuronów spowodowało ustąpienie biegunki. Daje to nadzieję na opracowanie w przyszłości leków zapobiegających ciężkim biegunkom wirusowym u dzieci (10).

Badania przeprowadzone we Włoszech (styczeń 2000-grudzień 2002) dowiodły, że występowanie infekcji rotawirusowych w klimacie umiarkowanym ma charakter sezonowy i przypada na okres zimowy, od listopada do kwietnia (ryc. 5). W klimacie tropikalnym (gorącym) sezonowości nie obserwuje się (14).

W ostatnich latach prowadzone są zaawansowane prace nad opracowaniem skutecznej szczepionki rotawirusowej. Najistotniejszymi z punktu zdrowia publicznego są wirusy należące do grupy A. Podczas zakażenia rotawirusem dochodzi do wytworzenia przeciwciał skierowanych głównie przeciwko białku VP7 (antygen G). W związku z tym, w 1998 w USA dopuszczono do stosowania doustnego atenuowaną szczepionkę zawierającą serotypy G1-G4 rotawirusa ludzkiego i małpy rezus (*Macaca mulatta*). Okazało się jednak, że u 15 spośród miliona zaszczepionych niemowląt zaobserwowano niepożądane reakcje poszczepienne w postaci wgłobienia jelit. W związku z tym szczepionkę wycofano z rynku. W Chinach do immunizacji dzieci stosowana jest szczepionka pięcioskładnikowa, zawierająca rotawirus bydlęcy i jego białka strukturalne. Obecnie trwają badania nad jej wprowadzeniem do obrotu w krajach rozwijających się, gdzie zachorowalność wywołana zakażeniem rotawirusowym u dzieci jest duża. W 2004 r. w Meksyku wprowadzono do stosowania szczepionkę doustną, wymagającą dwukrotnego podania. Inne szczepionki, będące w trakcie badań laboratoryjnych, zawierają

przede wszystkim pochodzący od noworodka szczep ludzkiego rotawirusa oraz żywe izolaty ludzko-zwierzęce (1). Przewiduje się wprowadzenie szczepionki do stosowania w Indiach, Brazylii i Indonezji.

Dokładna znajomość budowy białek

wirionu i ekspresji poszczególnych genów rotawirusowych daje nadzieję na udoskonalenie metod diagnostycznych infekcji rotawirusowych, a także na stworzenie opracowanie szczepionki, która pozwoliłaby na ograniczenie liczby zachorowań i śmiertelności u dzieci.

### Piśmiennictwo

1. Anon.: Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy „Meldunek 1/B/03 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach związkami chemicznymi zgłoszonych w okresie od 16.01 do 31.01.2003 r.”
2. Anon.: Państwowy Zakład Higieny „Meldunek roczny 2004 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach związkami chemicznymi zgłoszonych w 2004 r.”
3. Cook N., Bridger J., Kendall K., Iturriza Gomara M., El-Attar L., Gray J.: The zoonotic potential of rotavirus. *J. Infect.* 2004, 48, 289-302.
4. Coulson B. S., Londrigan S. L., Lee D. J.: Rotavirus contains integrin ligand sequences and a disintegrin-like domain that are implicated in virus entry into cells. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1997, 94, 5389-5394.
5. Gentsch J. R., Woods P. A., Ramachandran M., Das B. K., Leite J. P., Alfieri A.: Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implication for vaccine development. *J. Infect. Dis.* 1996, 174, 30-36.
6. Gorziglia M., Hoshino Y., Buckler-White A., Blumentals I., Glass R., Flores J., Kapikian A. Z., Chanock R. M.: Conservation of amino acid sequence of VP8 and cleavage region of 84-kDa outer capsid protein among rotaviruses recovered from asymptomatic neonatal infection. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1986, 83, 7039-7043.
7. Gorziglia M., Larralde G., Kapikian A. Z., Chanock R. M.: Antigenic relationships among human rotaviruses as determined by outer capsid protein VP4. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1990, 87, 7155-7159.
8. Korycka M.: Epidemiologia zakażeń rotawirusowych u dzieci. *Przegląd Epid. Pediatria* 2001, 30, 91-93.
9. Kovacs-Nolan J., Yoo D., Mine Y.: Fine mapping of sequential neutralization epitopes on the subunit protein VP8 of human rotavirus. *Biochem. J.* 2003, 376, 269-275.
10. Lundgren O., Peregrin A., Persson K., Kordasti S., Uhnou I., Svensson L.: Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 2000, 21, 491-495.
11. Maunula L.: Molecular epidemiology of human rotaviruses – a study in genetic diversity. Department of Virology Haartman Institute. Division of General Microbiology Department of Biosciences Faculty of Sciences University of Helsinki, Department of Virology Huch Laboratory Diagnostics. Academic dissertation 2001
12. Mądry E., Krawczyński M.: Rotawirusy. Patofizjologia i klinika zakażenia, leczenie i zapobieganie. *Ped. Pol.* 2001, 74, 259-265.
13. Medici M. C., Martinelli M., Arcangeletti M. C., Pardini F., Dodi J., Virdis R., Abelli L. A., Aloisi A., Zerbini L., Valcavi P., Calderaro A., Bernasconi S., Izzi G. C., Dettori G., Chezzi C.: Epidemiological aspects of human rotavirus infections in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta BioMedica Ateneo Parmense* 2004, 75, 100-106.
14. Pytrus T.: Czynniki etiologiczne ostrego biegunk u dzieci. *Nowa Ped.* 2002, 30, 55-57.
15. Smith J. F.: Rotaviruses infections. *Med. Libr.* 2005.
16. Umesh D., Parashar J., Bresee S., Gentsch J. R., Glass R. I.: Rotavirus. *Emer. Inf. Dis.* 1998, 4, 561-570.
17. Walker-Smith J., Murch S.: Diseases of the small intestine in childhood. *J. Ped. Gas. Nut.* 2003, 36, 314-315.
18. Zárate S., Cuadras M. A., Espinosa R., Romero P., Juárez K. O., Camacho-Nuez M., Arias C. F., López S.: Interaction of Rotaviruses with Hsc70 during cell entry is mediated by VP5. *J. Vir.* 2003, 77, 7254-7260.

Adres autora: mgr Ewelina Bigoraj, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy;  
e-mail: ewelina.bigoraj@piwet.pulawy.pl