

INVESTIGACIONES BASICAS SOBRE LAS  
CARACTERISTICAS DEL VIRUS DE LA FIEBRE AFTOSA

Prof. Dr. Anton Mayr\*

El virus de la fiebre aftosa es, indudablemente, uno de los virus animales más ampliamente estudiados. Sabemos bastante sobre su morfología, estructura, composición fisicoquímica y funciones biológicas. El conocimiento de todas estas características, no solo resulta ser de gran utilidad para estudios comparativos o teóricos sino que sirve de base para la mejor forma de controlar esta enfermedad, tan perjudicial para la agricultura y la economía, especialmente en lo que se refiere al diagnóstico y a la inmunoprofilaxis. Probablemente, el mejor indicador de este estado del conocimiento lo constituye el hecho de que se pueden producir vacunas purificadas, seguras y muy efectivas.

El virus de la fiebre aftosa es un representante de la familia *Picornaviridae*. Estos virus son pequeños, desprovistos de membrana de cubierta, y contienen ácido ribonucleico (ARN de cadena simple). Están formados de un cápside cúbico con 32 capsómeros y son resistentes a los detergentes, el cloroformo y el éter. Pueden ser clasificados en 6 géneros o subgéneros de acuerdo con su isodensidad (CICs g/ml), estabilidad al pH, tasa de sedimentación y comportamiento biológico y serológico (Cuadro 1). El virus aftoso con sus 7 serotipos representa un género por sí mismo. Las características más importantes que lo diferencian de los otros picornavirus son la isodensidad de 1,43, la tasa de sedimentación de 146 S y la gran inestabilidad

al pH. El virus aftoso pierde su infecciosidad cuando el pH desciende por debajo de 7,0.

Desde los puntos de vista estructural y funcional, en el virus aftoso se pueden distinguir 4 diferentes unidades: 1. el virión (146 S), 2. el cápside vacío (75 S), 3. los capsómeros aislados (12 S), y 4. el ácido ribonucleico viral de cadena única (37 S). Las 4 unidades o subunidades toman parte en la reproducción del virus y por lo tanto, están presentes en los tejidos infectados por la fiebre aftosa. Con excepción del ARN ellas actúan como antígeno o alérgeno, o sea que los organismos infectados producen anticuerpos o inmunocélulas contra ellos. Puesto que el virión, el cápside y los capsómeros difieren en su estructura antigénica, los anticuerpos que se desarrollan en un organismo infectado por la fiebre aftosa son también funcionalmente diferentes. También existen diferencias con respecto a la inmunogenicidad aun cuando se comportan uniformemente en su actividad alérgica.

Las 4 unidades estructurales pueden ser aisladas de tejidos infectados por la fiebre aftosa por varios métodos (centrifugación fraccionada, ultrafiltración, centrifugación en cloruro de cesio, precipitación con polietilenglicol y centrifugación zonal en gradiente de sacarosa, etc.) y demostradas en el microscopio electrónico (5, 8, 9, 16, 17) como puede verse en las figuras 1 a 4\*\*.

\* Director del Instituto de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de los Animales, Universidad Ludwig-Maximilian, Munich, República Federal de Alemania.

\*\* Agradezco al Dr. Strohmaier por haberme cedido las ilustraciones, que pertenecen al trabajo nº 16 de la bibliografía que se anexa.

### 1. El virión

El virión, de 23 nm de tamaño, sedimentación constante de 146 S, isodensidad 1,43, peso molecular  $6,9 \times 10^6$ , representa la unidad del virus de la fiebre aftosa que es capaz de reproducirse y de infectar. En él, el cápside con sus capsómeros y el ARN viral se combinan de manera significativa conforme el sistema cúbico con la configuración de un icosaedro truncado. El virión consiste de 31% de ARN y 69% de proteína. Es sensible a la tripsina e inestable al pH inferior a 6,5, en que se divide en unidades menores, que todavía pueden ser identificadas serológicamente como proteínas virales específicas. A 56° C, se inactiva en 30 minutos. Por último, el virión posee todas las características inmunológicas conocidas: es inmunogénico, antigénico y alergénico.

El principio inmunizante del virión conduce a la formación de anticuerpos serotipo específicos neutralizantes, así como de inmunocélulas que protegen contra la enfermedad en caso de reinfección. Esta actividad se conserva aun cuando la capacidad de reproducción del virión es anulada por medio de una cuidadosa inactivación. Este principio constituye la base de las vacunas antiaftosas en uso, preparadas a partir de virus inactivado. Las vacunas antiaftosas modernas, en la forma inactivada, contienen partículas 146 S purificadas y concentradas, cuya actividad inmunizante se aumenta con el agregado de adsorbentes y adyuvantes.

Parece ser que la actividad inmunizante del virión se debe a una fracción proteínica del cápside, sensible a la tripsina, asociada con el polipéptido VP<sub>1</sub>. Si las partículas 146 S son tratadas con tripsina, su actividad inmunizante se reduce considerablemente. La tripsina provoca la ruptura de la fracción proteínica VP<sub>1</sub> liberándose una pequeña unidad de peso molecular  $19 \times 10^3$ . Los otros polipéptidos no son afectados por la tripsina. La proteína inmunogénica, sensible a la tripsina, conduce a la formación de los anticuerpos IgG e IgM. Los anticuerpos IgM, en la

prueba de neutralización, no reaccionan con el virus tratado con tripsina, a la inversa de lo que ocurre con los anticuerpos IgG. Esto indica que tienen una especificidad superior a la de los anticuerpos IgG (5). Ambos tipos de anticuerpos son altamente tipo-específicos.

De acuerdo con su constitución, la estructura antigénica del virión es compleja. No solo forma anticuerpos neutralizantes sino que también da origen a anticuerpos precipitantes y fijadores del complemento.

Los anticuerpos neutralizantes se clasifican en 2 grupos. Uno reacciona con el principio inmunizante del cápside de la partícula viral. Parece prevenir la adsorción del virus a la superficie de la célula. El segundo grupo de anticuerpos neutralizantes corresponde a los puntos de la superficie del virus estables a la tripsina. Si el principio inmunizante del cápside es removido por medio de la tripsina, no se evita la formación de estos anticuerpos. Pueden ser absorbidos por las partículas tratadas con tripsina, mientras que la actividad neutralizante de sueros inmunes obtenida por la aplicación de partículas virales intactas no es absorbida por partículas tratadas con tripsina. El antígeno inmunizante y sensible a la tripsina y el antígeno superficial estable a la tripsina de la partícula 146 S también provocan la formación de anticuerpos fijadores del complemento y precipitantes. Por otra parte, la multiplicación de las partículas 146 S o su aplicación artificial inducen un segundo grupo de anticuerpos fijadores del complemento y precipitantes que pueden ser absorbidos por la unidad 12 S y reaccionan con los capsómeros. No tienen capacidad inmunizante ni neutralizan la reproducción del virus.

En la compleja estructura antigénica de un virión del virus aftoso se pueden distinguir 3 antígenos virales específicos importantes: 1. el antígeno inmunizante del cápside, sensible a la tripsina, 2. el antígeno del cápside, estable a la tripsina y 3. el antígeno del

capsómero. El Cuadro 2 muestra un resumen de estos antígenos y sus propiedades estructurales y funcionales.

El virión completo, apto para reproducirse, también posee una leve capacidad alergógena (Cuadro 3), además de su infecciosidad, sus propiedades inmunizantes y otras propiedades antigénicas. En el curso de la infección - y también con repetidas vacunaciones en animales predispuestos - esto puede provocar alergias de tipo tardío (11). Estas alergias son asociadas a las células, corresponden a los linfocitos T y se transfieren por las células. El efecto alérgico del virus aftoso parece que se debe al antígeno del capsómero. El ARN del virus obtenido por la división del virus no era alergénico. Sin embargo, la proteína del virus obtenida reaccionó de forma positiva en bovinos sensibilizados y en cobayos (12).

La capacidad alergénica del virus aftoso tiene importancia en la patogenicidad por cuanto es causante del fenómeno de hipersensibilidad de tipo tardío de las células inmunes. Además, toma parte en la vacunación activa contra la fiebre aftosa.

Las alergias en las vacunaciones con virus aftoso sólo son relativamente raras debido a que el alérgeno aftoso tiene poco efecto. Sin embargo, la tasa alérgica se eleva si en un animal predispuesto se crea, simultáneamente por otros componentes de la vacuna, una cierta situación alérgica, especialmente de tipo tardío y se produce una fuerte reacción al alérgeno aftoso. Esto se refiere particularmente a las alergias específicas celulares que pueden desarrollarse por la aplicación de vacunas no purificadas que contienen extractos celulares heterólogos, por ejemplo, vacunas de BHK no purificadas (10, 11, 12). Los extractos celulares de BHK poseen un fuerte efecto alergénico. Es más pronunciada la hipersensibilización del ganado vacunado con los componentes de las células BHK que con el virus aftoso. En este punto, parece ser que por lo menos dos componentes se com-

portan como alérgenos de BHK, uno de los cuales obviamente contiene lípidos (3).

El conocimiento actual de la causa de las alergias de tipo tardío debidas a la vacunación antiaftosa es suficiente para prevenir un elevado número de estas complicaciones durante una campaña general de vacunación por la apropiada elaboración de las vacunas. Ante todo, las vacunas antiaftosas deben estar libres de proteínas no asociadas con el virión aftoso. Este requisito se aplica especialmente a todas aquellas vacunas que son producidas con sistemas celulares que son heterólogos para el bovino.

Las alergias postvacunales de tipo tardío en que intervienen los alérgenos aftoso, se caracterizan clínicamente por un eczema húmedo y proliferativo que se presenta varios días después de la vacunación, ocasionalmente 21 días. Además del eczema, a veces aparecen reacciones sistémicas generales tardías con fiebre, edema, poliartritis, linfopenia y hasta "shock". La prueba intracutánea ha probado ser el mejor método para determinar la alergia aftosa del tipo tardío. La figura 5 muestra un eczema postvacunal típico, del tipo tardío, después de vacunación repetida con vacunas BHK no purificadas y la figura 6 muestra una reacción positiva con alérgeno aftoso en un bovino sensibilizado.

Con respecto a las actividades biológicas del virus aftoso aún hay varios problemas que no han sido resueltos y que son de importancia para su aplicación práctica. Sea como fuera, la integridad de las partículas 146 S parece ser necesaria para el desenvolvimiento de todas las funciones biológicas del virus aftoso. Sin embargo, se desconoce cuáles son los factores que aseguran la estabilidad del virus. Probablemente, existen conexiones entre el ARN del virus y los polipéptidos por un lado, e interacciones entre los polipéptidos por otro. Es importante para la práctica de la vacunación que el polipéptido VP<sub>1</sub> juega un papel importante en el desarrollo de la

inmunidad antiaftosa y que la actividad inmunizante de esta proteína está asociada al cápside estructuralmente entero. La actividad inmunizante se pierde por la desintegración del cápside en sus subunidades. Finalmente, en vacunaciones antiaftosas repetidas regularmente, la potencia alergénica del virus aftoso debe ser tomada en cuenta, especialmente si se usan vacunas no purificadas cuyas proteínas heterólogas potencian la reacción alérgica del virus.

## 2. El cápside vacío

Además de partículas virales completas (146 S) son encontrados cápsides vacíos en tejidos infectados con virus aftoso. Estos cápsides pueden ser aislados y enriquecidos después de tratamiento apropiado del tejido por medio de ultrafiltración y centrifugación fraccionada y purificado después de prolongada diálisis y centrifugación por gradiente de densidad de sacarosa (16). Tienen un diámetro de 21-22 nm y una tasa de sedimentación de 75 S. Su peso molecular es de aproximadamente  $4,7 \times 10^6$  y su isodensidad es 1,31. Además son muy inestables y durante su manipulación se desintegran fácilmente en capsómeros.

El cápside vacío solamente está compuesto de proteína viral específica y no contiene ARN viral. Carece de capacidad reproductora e infectividad.

Con respecto a la inmunogenicidad, antigenicidad y capacidad alérgica el cápside vacío estable e intacto se comporta como la partícula 146 S. Después de fijación por formalina los cápsides vacíos en un huésped susceptible estimulan la formación de anticuerpos neutralizantes, precipitantes y fijadores del complemento casi en la misma medida que las partículas 146 S. Como ocurre en el virión completo, los cápsides vacíos están formados por los 3 complejos antigénicos (el antígeno tripsino-sensible del cápside, el antígeno tripsino-estable del cápside y el antígeno del capsómero) (2, 5, 17).

Los cápsides vacíos purificados e enriquecidos darían una vacuna antiaftosa ideal. Lamentablemente, todavía no existen las facilidades técnicas para producir cápsides vacíos intactos en cantidad suficiente y para mantener su estabilidad. Si las partículas 146 S purificadas y concentradas son divididas artificialmente en ARN viral y proteína, los cápsides, cuando tratados por los métodos disponibles, se desintegran en capsómeros y de esa forma pierden su actividad inmunizante.

## 3. Los capsómeros

Las subunidades 12 S que se encuentran en cultivos de virus no fraccionados tienen las mismas características de las partículas proteicas obtenidas por cuidadosa división de las unidades 146 S ó 75 S. Son obtenidas de tejidos infectados con virus aftoso por ultracentrifugación, ultracentrifugación fraccionada, electroforesis y centrifugación por gradiente de densidad.

Estas subunidades aparecen en el microscopio electrónico como partículas en forma de coma y son idénticas a los capsómeros de la partícula viral (16). Los capsómeros forman el cápside del virus y consisten en 5-6 unidades estructurales. Su combinación en el cápside es responsable por su estabilidad y esto parece ocurrir debido a que una unidad estructural puede ser un componente de varios capsómeros (9).

Los capsómeros tienen un diámetro de 7-8 nm y un peso molecular de  $2,7 \times 10^5$ . Su densidad es de 1,5; son estables a valores de pH entre 5,25 y 10,5 y tienen una buena termoresistencia (56° C durante 30'). Químicamente están constituidos de 4 polipéptidos con pesos moleculares de  $10^3 \times 34$  (VP<sub>1</sub>), 30 (VP<sub>2</sub>), 26 (VP<sub>3</sub>) y 13,5 (VP<sub>4</sub>). Carecen del componente proteico tripsino-inestable, responsable por la inmunización, que en la partícula intacta del virus está asociada con el VP<sub>1</sub> (5).

Los capsómeros no tienen aptitud para reproducirse, no son infecciosos y no tienen

actividad inmunizante. En su condición de proteína son antigénicos y alergénicos.

Serológicamente, los capsómeros representan el ampliamente conocido antígeno viral soluble, llamado antígeno S. Estimula la formación de anticuerpos precipitantes y fijadores de complemento pero no de anticuerpos neutralizantes (2). Químicamente los anticuerpos correspondientes al antígeno S pertenecen a las globulinas IgG (2, 5).

En contraste con el antígeno inmunizante de las partículas 146 S y 75 S el antígeno del capsómero no es de tipo específico exclusivamente. Reacciona específicamente frente a homo y hétérotipos pero con predominancia de la parte homotípica (2). El antígeno S se comporta en forma similar con respecto a la potencia alergénica (12).

En la inmunización activa contra la fiebre aftosa el antígeno del capsómero no tiene importancia. Tiene mucha importancia para la patogenicidad y sobre todo en el diagnóstico serológico. Pero en el diagnóstico de tipo de virus debe tenerse en cuenta su actividad heterotípica.

#### 4. El ácido nucleico del virus

El ácido nucleico del virus posee todas las características genéticas del virus aftoso. Contiene la información para la formación de la proteína y la construcción del cápside nuclear. Cuando se rompe la envoltura de la proteína es liberado en forma biológicamente activa. Hay varios métodos para dividir el virus con el propósito de liberar el ácido nucleico (2, 4, 9, 15, 16, 17).

El ácido nucleico del virus aftoso es un ácido ribonucleico (ARN) con una tasa de sedimentación de 37 S. Es de cadena simple y tiene un peso molecular de  $2,2 \times 10^6$ . Su densidad es 1,67. Es estable a valores de pH entre 3,5 y 11,5 en un medio libre de ribonucleasas celulares.

En el microscopio electrónico aparece con un aspecto filiforme. Los filamentos varían en tamaño, de 0,1 a 5,0  $\mu$ . El tamaño proba-

ble del ARN nativo es de cerca de 2  $\mu$ . Las informaciones acerca del tamaño, forma y aspecto del ARN difieren un poco debido a los diferentes métodos para aislarlo del virión, por ejemplo, ligera acidulación, incubación con 8 M de urea, extracción con fenol, etc. (15).

Se ha demostrado por medio de hibridación que las secuencias de polinucleótidos de los virus de tipos O, A y C se combinan a grandes distancias (6). El ARN del virus aislado artificialmente puede reproducirse por si mismo, bajo ciertas condiciones de laboratorio, en sistemas celulares adecuados y crear partículas de virus completas. Sin embargo, no es infeccioso bajo condiciones naturales. En el estado aislado no es inmunogénico, ni antigénico, ni alergénico.

En la práctica, los estudios con ARN aislado dan información sobre todo acerca de las estrechas relaciones entre subtipos y mutantes del virus aftoso. La clasificación serológica de los subtipos del virus aftoso no siempre coincide con la clasificación basada en las características inmunológicas. Con la ayuda de las experiencias de hibridación es posible obtener más información acerca de las relaciones genéticas entre los subtipos del virus aftoso. A este respecto, son importantes los estudios hechos con ARN aislado para la producción de vacunas y para la subtipificación.

#### Resumen

El virus aftoso, con sus 7 serotipos, representa un género separado de la familia de los *Picornaviridae*. Las diferencias más importantes de los otros virus Picorna se refieren a su isodensidad de 1,43, la tasa de sedimentación de 146 S y su marcada inestabilidad al medio ácido.

Desde el punto de vista estructural y funcional, en el virus aftoso se pueden distinguir 4 unidades: 1. el virión (146 S), 2. el cápside vacío (75 S), 3. los capsómeros (12 S) y 4. el ARN viral de cadena simple (37 S).

Se discuten las características morfológicas, físico-químicas y biológicas de las 4 unidades estructurales y se explican resultados de importancia en cuanto a su aplicación práctica, especialmente con respecto a la patogenicidad, el diagnóstico y la inmunoprofilaxis. †

CUADRO 1. Clasificación de la familia Picornaviridae

Propiedades comunes:	Diferenciación de los géneros por:
ARN (cadena simple)	Densidad (CsCl g/ml)
Cápside cúbico sin envoltura	Estabilidad ácida
32 capsómeros	Coficiente de sedimentación (S)
Resistente al cloroformo	Biología
Diámetro del virión: 24 - 30 nm	
(excepto los calcivirus: 35 - 40 nm)	

Género	Especie/Subgénero	Propiedades
Enterovirus	Polio (humano, porcino, ratón)	Densidad: 1,34
	Coxsackie A y B	Estable al pH 3
	Virus huérfanos (humanos y animal)	Cofic. sedimentación 160 S
Cardiovirus	Columbia SK; ME; MM;	Densidad: 1,34
	Mengovirus	Inestable al pH 3 Cofic. sedimentación 160 S
Calicivirus	Picornavirus de los felinos	Densidad: 1,37
	Exantema vesicular del cerdo A, D, E	Inestable al pH 3 Cofic. sedimentación 154 S
Rinovirus	Rinovirus (humano, bovino, felino)	Densidad: 1,40 Inestable al pH 5 Cofic. sedimentación 156 S Resistente a la tripsina
	Rinovirus equino	Densidad: 1,45 Inestable al pH 5 Cofic. sedimentación 150 S Resistente a la tripsina
Virus aftoso	Virus aftoso (7 serotipos)	Densidad: 1,43 Inestable al pH 6,5 Cofic. sedimentación 146 S Sensible a la tripsina

CUADRO 2. *Estructura y funciones de los 3 antígenos específicos más importantes del virus aftoso*

Tipo de antígeno	Asociado con	Actividad inmunizante	Anticuerpos correspondientes		
			Neutralizantes	Fijación complemento	Precipitantes
Antígeno tripsino-sensible del cápside	Unidades 146 S y 75 S	+	+	+	+
Antígeno tripsino-estable del cápside	Unidades 146 S y 75 S	-	+	+	+
Antígenos de los capsómeros	Unidades 12 S	-	-	+	+

CUADRO 3. *Propiedades físicas, químicas y biológicas del virión aftoso, del cápside vacío, de los capsómeros y del ARN*

Parámetro, unidades	Virión	Cápside vacío	Capsómeros	ARN
Coefficiente de sedimentación S	146	75	12	37
Diámetro, configuración (nm)	23 ± 2	21 - 22	7 - 8	cadena simple tamaño de la cadena 0,1-5 u
Peso molecular	6,9 x 10 <sup>6</sup>	ca. 4,7 x 10 <sup>6</sup>	2,7 x 10 <sup>5</sup>	2,2 x 10 <sup>6</sup>
Densidad (CsCl g/ml)	1,43	1,31	1,5	1,67
Estabilidad al pH	< 7 inestable	< 6 inestable	5,25 - 10,5 estable	3,5 - 11,5 estable
Resistencia térmica	30' 56° C estable	?	30' 56° C sensible	5' 100° C table parcialmente
Composición química	31% ARN 69% proteína	4 poli-péptidos	4 poli-péptidos <sup>a)</sup>	Composición 22 U 28 C 26 A 24 G
Replicación	+	0	0	+
Infectividad	+	0	0	0
Inmunogenicidad	+	+ (fijada por formaldehido)	0	0
Alergenicidad	+	+	+	0

a) Sin unidad proteica inmunogénica tripsino-sensible.



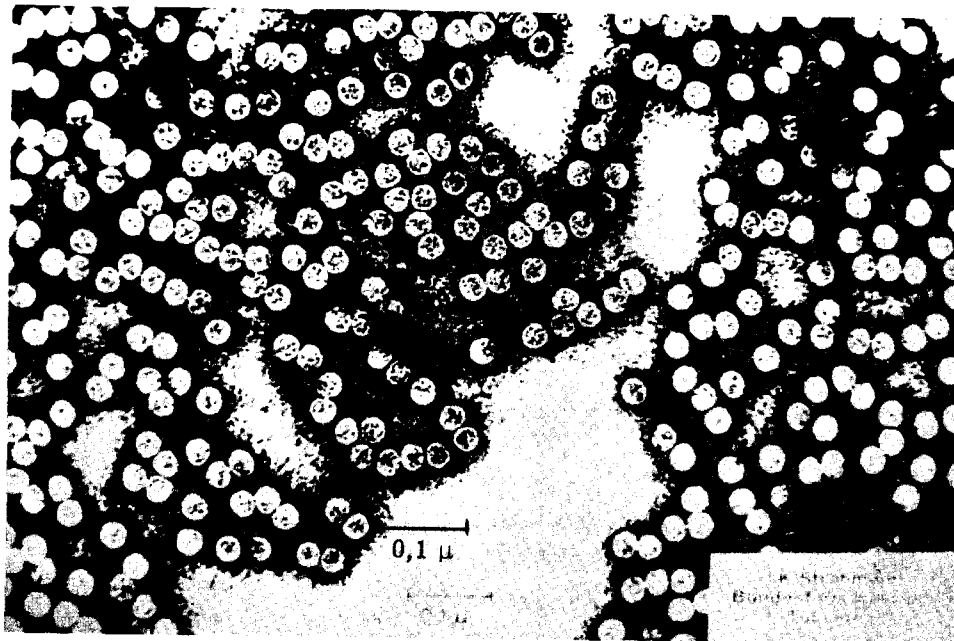


FIGURA 1. Partículas de virus aftoso purificadas, completas e infecciosas (partículas 146 S)

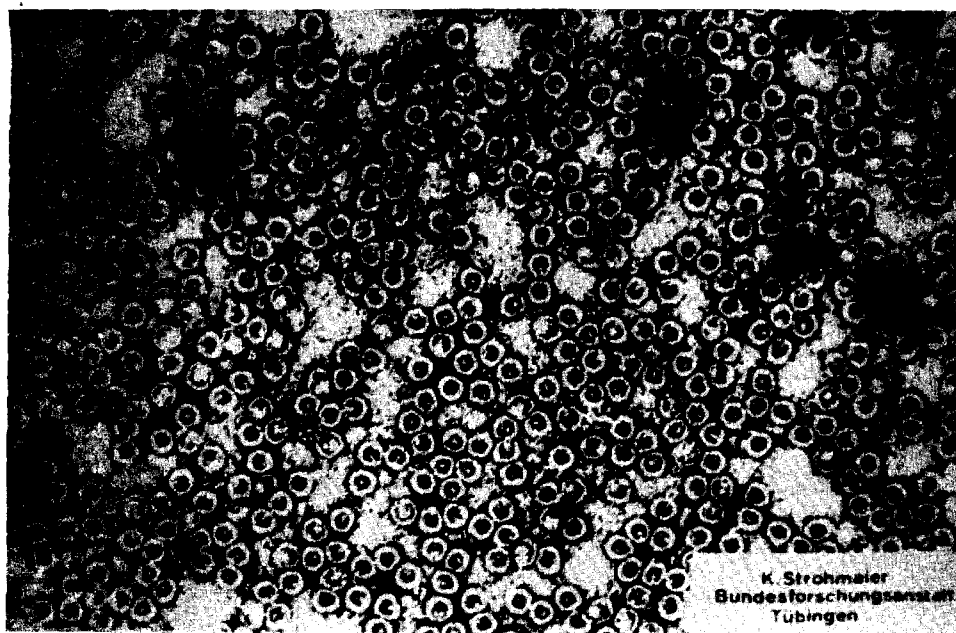


FIGURA 2. Cápsides vacíos del virus aftoso (partículas 75 S)

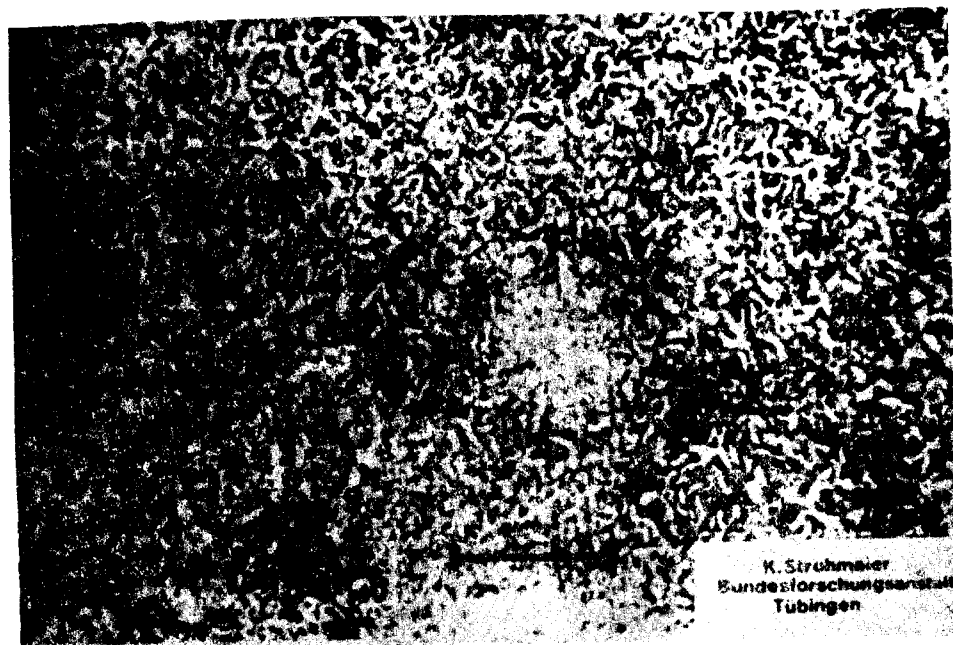


FIGURA 3. Capsómeros purificados del cápside del virus aftoso (partículas 12 S)

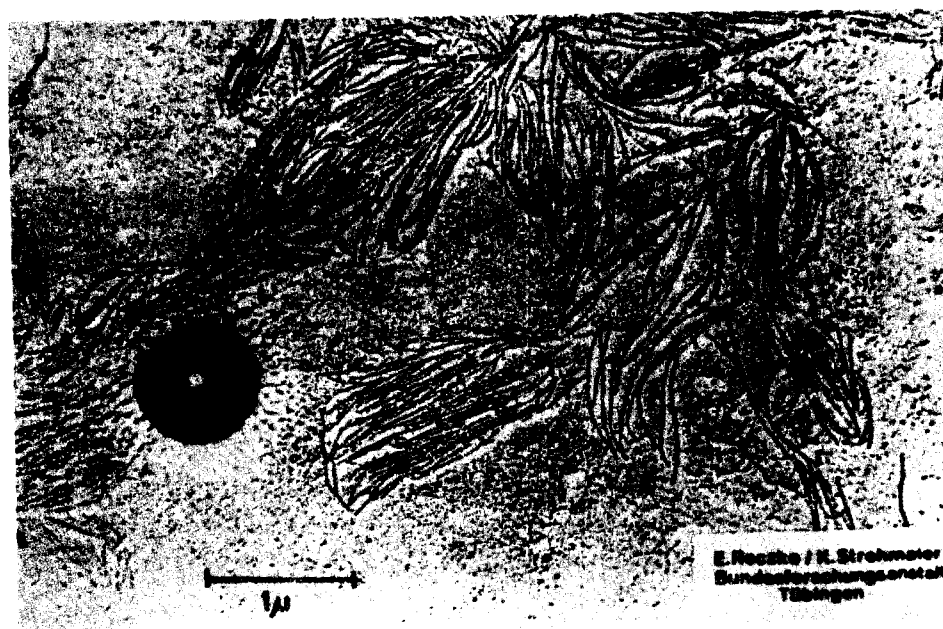


FIGURA 4. Filamentos del ácido ribonucleico después de disolver el virión en 4 M de urea



*FIGURA 5. Eczema alérgica postvacunal de tipo tardío en bovino después de repetida vacunación con vacunas antiaftosas no purificadas*



*FIGURA 6. Reacción positiva de la prueba intracutánea al alérgeno aftoso en bovinos sensibles*

## BIBLIOGRAFIA

1. AHL, R., 1970: Temperature-dependent interferon of foot-and-mouth disease virus. *Arch. ges. Virusforsch.* 32, 163.
2. BACHRACH, H.L., 1968: Foot-and-Mouth Disease. *Ann. Rev. Microbiol.* 22, 201.
3. BAUER, K., KAADEN, O.R., MUSSGAY, M., 1970: Experimentelle Untersuchungen über Allergien vom Spättyp nach der Schutzimpfung von Rindern mit Maul-und-Klauenseuche-Vaccinen. *Berl. Münch. Tierarztl. Wschr.* 83, 292.
4. BROWN, F., HULL, R., 1973: Comparative virology of the small RNA virus. *J. gen. Virol.* 20, 43.
5. BROWN, F., SMALE, C.J., 1970: Demonstration of three specific sites on the surface of foot-and-mouth disease virus by antibody complexing. *J. gen. Virol.* 7, 115.
6. DIETZSCHOLD, B., KAADEN, O.R., TOKIU, T., BÖHM, H.O., 1971: Polynucleotide sequence homologies among the RNAs of foot-and-mouth disease virus types A, C and O. *J. gen. Virol.* 13, 1.
7. JOUBERT, L., MACKOWJAK, C., 1968: La fièvre aphteuse: le virus aphteux. V. Fondation Mérieux, Expansion Scientifique Française.
8. KAADEN, O.R., DIETZSCHOLD, B., MATHEKA, H.D., TOKUI, T., 1971: Konzentrierung und Reinigung von Maul-und Klauenseuche (MKS)-Virus durch Polyäthylenglykol. *Arch. ges. Virusforsch.* 3, 104.
9. LIEBERMANN, H., SCHULZE, P., 1971: Struktur des Maul-und Klauenseuche-Virus. *Arch. exp. Vet.Med.* 25, 171.
10. MAYR, A., MUSSGAY, M., 1970: Investigations on complications observed after vaccination of cattle against foot-and-mouth disease. *European Comm. control of FMD*, Rome 1970, 200.
11. MAYR, A., RINGSEISEN, J.I., BALJER, G., BIBRACK, B., WALLNER, J., ZIMMER, H., 1969: Untersuchungen über Art, Umfang und Ursachen von Impfschäden nach der Maul-und Klauenseuche-Schutzimpfung in Bayern in den Jahren 1967-68. *Zbl. Vet.Med. B.*, 16, 487.
12. MAYR, A., THEIN, P., BALJER, G., 1970: Weitere Untersuchungen über die Maul-und Klauenseuche Allergie vom Spättyp. *Zbl. Vet.Med. B.*, 17, 905.
13. McFERRAN, J.B., CLARKE, J.K., CONNOR, T.J., 1971: The size of some mammalian Picornaviruses. *J. gen. Virol.* 10, 279.
14. NEWMAN, F.E., ROWLANDS, D.J., BROWN, F., 1973: A psycho-chemical subgrouping of mammalian Picornaviruses. *J. gen. Virol.* 18, 171.
15. RECZKO, E., STROHMAIER, K., 1970: Electron microscopy of the RNA of foot-and-mouth disease virus. *J. gen. Virol.* 7, 65.
16. STROHMAIER, K., RECZKO, E., 1969: Neue Ergebnisse zur Protein-struktur des MKS-Virus. *Zbl. Bakt. I. Orig.* 212, 435.
17. TALBOT, P., BROWN, F., 1972: A model for foot-and-mouth disease virus. *J. gen. Virol.* 15, 163.
18. WILD, T.F., BURROUGHS, J.N., BROWN, F., 1969: Surface structure of foot and mouth disease virus. *J. gen. Virol.* 4, 313.