

УДК 576.315.42

Искусственные вирусоподобные частицы, полученные *in vitro* из белка оболочки Х-вируса картофеля и чужеродных вирусных РНК

М. В. Архипенко¹, Е. К. Петрова¹, Н. А. Никитин¹, А. Д. Протопопова^{2,3}, Е. В. Дубровин³, И. В. Яминский^{2,3}, Н. П. Родионова¹, О. В. Карпова^{1*}, И. Г. Атабеков^{1,4}

¹Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

²Центр перспективных технологий, 119311, Москва, ул. Строителей, 4, корп. 5

³Физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2

⁴Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

*E-mail: okar@genebee.msu.su

Поступила в редакцию 21.04.2011 г.

РЕФЕРАТ Х-вирус картофеля (ХВК) и ряд других потексвирусов способны к реконструкции *in vitro* из вирусного белка оболочки и РНК. Белок оболочки потексвирусов способен образовывать вирусные рибонуклеопротеиды (вРНП) не только с гомологичной РНК, но и с гетерологичными нуклеиновыми кислотами. В представленной работе изучены структура и свойства вРНП, полученных *in vitro* при инкубации белка оболочки ХВК с РНК вирусов растений и животных, относящихся к различным таксономическим группам. Показано, что при инкубации с белком оболочки ХВК различных чужеродных (гетерологичных) РНК образуются вРНП, морфологически и по трансляционным свойствам подобные гомологичным вРНП (РНК ХВК – белок оболочки ХВК). Можно предположить, что инициация сборки «смешанных» вРНП *in vitro* так же, как и гомологичных, начинается с 5'-концевого района РНК, и при взаимодействии гетерологичных РНК с белком оболочки ХВК образуется белковая оболочка, сходная по структуре с оболочкой гомологичных частиц. По-видимому, образование *in vitro* гетерологичных вРНП с участием белка оболочки ХВК не зависит от специфической нуклеотидной последовательности 5'-конца РНК, и белок оболочки ХВК способен упаковать чужеродный генетический материал различного размера и состава в вирусоподобные искусственные частицы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА вирусы растений, РНК, вирусные рибонуклеопротеиды, трансляционные свойства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ХВК – Х-вирус картофеля; вРНП – вирусный рибонуклеопротеид; ТБ – транспортный белок.

ВВЕДЕНИЕ

Белковый капсид многих фитовирусов состоит из идентичных субъединиц белка оболочки, упакованных на основе спиральной симметрии. Геномная вирусная РНК спирально расположена между витками субъединиц белка оболочки и следует их укладке. Важной особенностью ряда вирусов является возможность обратимой диссоциации вирионов на белки оболочки и РНК с последующей самосборкой вирусных рибонуклеопротеидов (вРНП) *in vitro*. В результате удается восстановить структуру и биологическую активность вируса [1, 2]. Самосборка (ре-

полимеризация) низкомолекулярного белка оболочки может происходить и в отсутствие РНК с образованием частиц, по структуре идентичных вирусным, но не ограниченных по длине [3].

Процедура самосборки позволяет получать «смешанные» вРНП, состоящие из вирусного белка оболочки и ряда гетерологичных РНК [4, 5]. Доступность конструирования вирусов, содержащих чужеродные РНК, открывает определенные перспективы применения «смешанных» искусственных вРНП для доставки чужеродных РНК в клетки-мишени и органы растений и, возможно, животных. Вирусы растений удобны для формирования «смешанных» вРНП, по-

скольку они отличаются высокой стабильностью, полной биологической безопасностью (растения и животные не имеют общих патогенов) и низкой себестоимостью процедуры сборки вРНП. Последнее обусловлено исключительно высоким уровнем накопления ряда вирусов в зараженном растении (4–10 г/кг листьев).

Другое преимущество вРНП состоит в возможности контролируемой активации трансляции РНК, инкапсулированной в белок оболочки. Вирусы и «смешанные» вРНП могут структурно изменяться под воздействием ряда факторов (рН, фосфорилирование, присутствие определенных вирус-специфических белков-активаторов).

При конструировании вРНП наиболее предпочтительны спиральные вирусы растений, весьма стабильные в условиях высоких температур, нефизиологических значений рН среды, а также в присутствии гидролитических ферментов. Кроме того, длина спирального вируса зависит от размера нуклеиновой кислоты, что, в отличие от изометрических вирусов, не накладывает жестких ограничений на длину РНК, включаемой в вРНП при сборке *in vitro*. Несколько опережая развитие событий, логично предположить, что модифицированные и «смешанно» реконструированные спиральные вирусы растений могут служить контейнерами для хранения и доставки в клетки «терапевтических» генов и лекарственных средств [3].

Один из представителей фитовирусов со спиральной структурой – X-вирус картофеля (ХВК), типичный представитель рода *Potexvirus* семейства *Flexiviridae*. Вирионы ХВК представляют собой гибкие нитевидные частицы длиной 515 нм и диаметром 13.5 нм. Вирусная частица содержит около 1350 идентичных субъединиц белка оболочки, упакованных в виде спирали, между оборотами которой заключена вирусная РНК [6]. Оборот первичной спирали ХВК состоит из 8.9 субъединиц белка оболочки. Геном ХВК представлен одноцепочечной «плюс» РНК длиной 6345 н. [7]. Геномная РНК содержит на 5'-конце кеп, а на 3'-конце – поли(А)-последовательность [8]. РНК ХВК кодирует пять белков: вирусную репликазу массой 165 кДа и четыре белка, ответственных за межклеточный и системный транспорт инфекционного материала – три транспортных белка (ТБ1, ТБ2, ТБ3 – продукты «тройного блока генов», с массами 25, 12 и 8 кДа соответственно) и белок оболочки массой 25 кДа [8].

Ранее было показано, что белок оболочки потексвирусов способен *in vitro* образовывать вРНП не только с гомологичной РНК, но и с некоторыми гетерологичными РНК [9, 10].

Цель настоящей работы состояла в изучении особенностей структуры и свойств вРНП, получен-

ных *in vitro* при инкубации белка оболочки ХВК с РНК ряда вирусов растений и животных, принадлежащих к различным таксономическим группам. В качестве гетерологичных РНК использовали РНК потексвирусов (ВМН – вирус мозаики нарцисса, ВАМК – вирус аукуба мозаики картофеля, ВМАльт – вирус мозаики альтернантеры), тобамовируса (ВТМ – вирус табачной мозаики), бромовируса (ВМК – вирус мозаики костра) и пикорнавируса Менго (вирус животных).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выделение препарата ХВК, белка оболочки и РНК ХВК и ТБ1

Препарат ХВК (Русский штамм) выделяли из зараженных растений *Datura stramonium* L. согласно Атабекову и соавт. [11]. Белок оболочки ХВК получали методом солевой депротеинизации [12]. РНК выделяли фенольным методом [13] с некоторыми модификациями. Рекомбинантный белок ТБ1 получен как описано ранее [14].

Получение вРНП *in vitro*

Для получения вРНП смешивали РНК и белок оболочки в весовом соотношении (w/w) РНК : белок оболочки = 1 : 10. Инкубацию проводили в стандартных условиях [15]: в 20 мкл 0.01 М Трис-НСl-буфера рН 7.5 при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали, добавляя бромфеноловый синий или перенося инкубационную смесь на лед (0°C).

Трансляция *in vitro*

Трансляцию РНК в бесклеточной белоксинтезирующей системе из экстракта зародышей пшеницы проводили, как описано ранее [14], в присутствии ³⁵S-метионина в течение 60 мин при 25°C. Количество РНК в пробе составляло 40 мкг/мкл (в случае РНК вируса Менго – 25 мкг/мкл). Рекомбинантный ТБ1 для трансляционной активации РНК в составе вРНП добавляли в молярном соотношении ХВК : ТБ1 = 1 : 100, т.е. на 1 мкг РНК (20 мкг вируса) 1.4 мкг ТБ1.

Просвечивающая электронная микроскопия

Образцы (15 мкл) сорбировали на медных сетках для электронной микроскопии, покрытых формваровой пленкой (при нанесении пленки использовали 0.5% раствор формвара в дихлорэтаноле) в течение 15–20 с, после чего образцы на сетках контрастировали 2% раствором уранилацетата и просматривали на электронном микроскопе JEOL JEM-1011 («JEOL», Япония) при 80 кВ. Изображения получали с помощью цифровой камеры Gatan Erlangshen ES500W

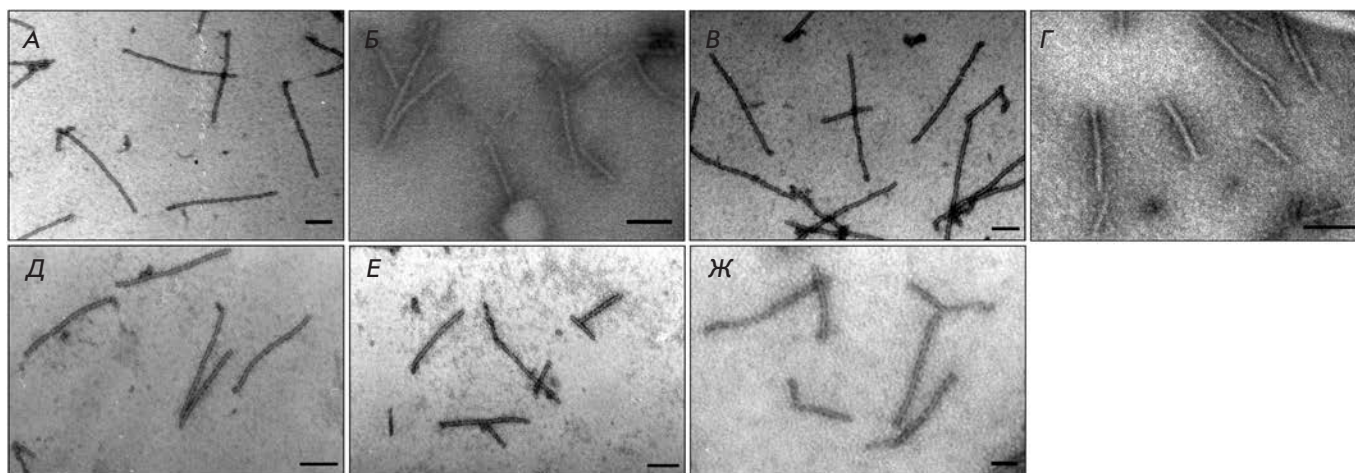


Рис. 1. Электронная микрофотография вРНП, собранных *in vitro* при инкубации белка оболочки ХВК и гомологичной и гетерологичных РНК. А – РНК ХВК; Б – РНК ВМН; В – РНК ВАМК; Г – суммарная РНК ВМК; Д – РНК вируса Менго; Е – РНК ВТМ; Ж – РНК ВМАльт. Весовое соотношение РНК : белок оболочки = 1 : 10. Образцы обрабатывали 2% уранилацетатом. Масштабные отрезки 100 нм.

с использованием программного обеспечения «Gatan Digital Micrograph»™.

Атомно-силовая микроскопия (АСМ)

Сканирование проводили на микроскопах Nanoscope 3a («Digital Instruments», Santa Barbara, США) и SmartSPM («Аист-НТ», Россия) в резонансном режиме на воздухе. Типичная скорость сканирования – 1 Гц. Использовали кантилеверы fpN01S с резонансной частотой 118–190 кГц, жесткостью 5.3 Н/м и гарантированным радиусом закругления иглы 10 нм (НИИФП им. Ф.В. Лукина, Россия). Для обработки и представления АСМ-изображений использовали программу ФемтоСкан Онлайн (ЦПТ, Россия). Для приготовления образцов на свежесколотую слюду или высокоориентированный пиролитический графит на 5–10 мин наносили 5–10 мкл препарата требуемой концентрации. Затем образец 2 раза промывали в капле дистиллированной воды и высушивали на воздухе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом сборки *in vitro* получен ряд вРНП из белка оболочки ХВК и РНК вирусов, принадлежащих к различным таксономическим группам. В качестве гетерологичных использовали РНК вирусов, перечисленных выше: четырех потексвирусов (ХВК, ВМН, ВАМК, ВМАльт), тобамовируса (ВТМ), бромовируса (ВМК, икосаэдрический вирус с функционально фрагментированным геномом) и пикорнавируса Менго (вирус животных). В качестве контроля использовали гомологичную РНК ХВК.

Известно, что белок оболочки ХВК не способен сформировать вирусоподобные агрегаты в отсутствие РНК [16]. Из рис. 1 следует, что при инкубации белка оболочки ХВК с гетерологичными РНК различных вирусов в соотношении РНК : белок оболочки = 1 : 10 (w/w) в просвечивающем электронном микроскопе (ПЭМ) можно наблюдать частицы (рис. 1Б–Ж), морфологически неотличимые от частиц, полученных при реконструкции белка оболочки ХВК с гомологичной РНК ХВК (рис. 1А). Ранее мы показали, что гомологичные вРНП «РНК ХВК – белок оболочки ХВК», образованные при инкубации РНК и белка оболочки ХВК, идентичны по своей структуре нативным вирионам ХВК [15].

Морфологию вРНП анализировали с применением высокоразрешающей АСМ. Методом АСМ были исследованы частицы вРНП, содержащие гомологичные и гетерологичные РНК. Изображения вРНП, полученных при инкубации белка оболочки ХВК с гетерологичными РНК (рис. 2Б–Е), идентичны изображениям гомологичных вРНП (рис. 2А). По данным АСМ средняя высота гомологичного комплекса составила 10.0 ± 0.6 нм, гетерологичных – 9.9 ± 0.9 нм (рис. 3). В пределах погрешности эти значения совпадают между собой и соответствуют высоте нативного ХВК (данные не приведены). Как отмечалось выше, диаметр вириона ХВК равен 13.5 нм [6]. Результаты определения высоты гомологичных комплексов методом АСМ согласуются с этой величиной [17]. Однако высота и ширина вирусной частицы, определенные методом АСМ, могут варьировать в зависимости от типа использованного зонда, способа приго-

товления образца и величины силового воздействия. Как правило, при измерениях на воздухе высота вирионов ХВК оказывается заниженной и составляет 10–11 нм. Это связано с тем, что в ходе сканирования зонд микроскопа оказывает давление на образец и слегка сплюсчивает его [18].

Ранее с применением ПЭМ и АСМ [15] были выявлены «однохвостые частицы» (single tailed particles, STPs) с 3'-концом РНК ХВК, свободным от белка обо-

лочка, и палочковидными «головками», сформированными в результате спиральной упаковки белка оболочки на 5'-концевом фрагменте РНК.

Соотношение РНК : белок оболочки = 1 : 10 (w/w) в инкубационной смеси при сборке вРНП гарантирует отсутствие избытка свободного белка оболочки на поверхности образцов. С другой стороны, этого количества белка оболочки недостаточно для инкапсидации всей РНК. В результате АСМ выявляет частицы, у которых часть молекулы РНК в составе вРНП остается свободной от белка оболочки (рис. 2А,Б,Е). Следует отметить, что свободные «хвосты» РНК имеют не все короткие вРНП (рис. 2В–Д). Это может быть следствием гидролиза свободного от белка оболочки 3'-конца РНК рибонуклеазами в растворе или при помещении суспензии частиц на поверхность слюды перед анализом.

В процессе самосборки РНК с вирусным белком оболочки образуется гетерогенный по длине набор вРНП (рис. 3). Частицы, содержащие полностью инкапсидированную РНК, не выявлены даже при анализе гомологичного варианта (рис. 3А). Длина наиболее полно реконструированных вРНП ХВК достигала 300 нм, в то время как модальная длина нативных вирионов составляет 515 нм. По-видимому, уменьшение длины вРНП обусловлено недостатком белка оболочки в инкубационной среде (соотношение РНК : белок оболочки составляло 1 : 10 вместо 1 : 20, используемого при реконструкции полноразмерных частиц ХВК).

Увеличение количества белка в инкубационной смеси (в расчете на молекулу РНК) приводит к увеличению длины «смешанных» (гетерологичных) частиц. Так при соотношении РНК : белок оболочки = 1 : 10 гетерологичные частицы, образованные после «одевания» белком РНК потексвируса ВМН, ВАМК и тобамовируса ВТМ, имели среднюю длину 200 нм и были аналогичны по длине вРНП ХВК (рис. 3А). Размер РНК этих вирусов сопоставим с размером РНК ХВК. При применении более коротких вирусных РНК (суммарный препарат РНК ВМК состоит из четырех РНК длиной от 800 до 3234 н.) молярное соотношение РНК : белок оболочки уменьшалось, и возрастало количество коротких частиц (80–100 нм) (рис. 3Б). С другой стороны, при инкубации с белком оболочки ХВК РНК вируса Менго (8400 н.) молярное соотношение увеличивалось, и средний размер частиц увеличивался до 400–450 нм (рис. 3В).

Ранее мы показали, что, в отличие от ВТМ и ряда других вирусов, молекула РНК в составе нативных частиц ХВК и гомологичных «однохвостых» вРНП (РНК ХВК – белок оболочки ХВК) недоступна для трансляции. Однако трансляция РНК активируется при фосфорилировании белка оболочки ХВК

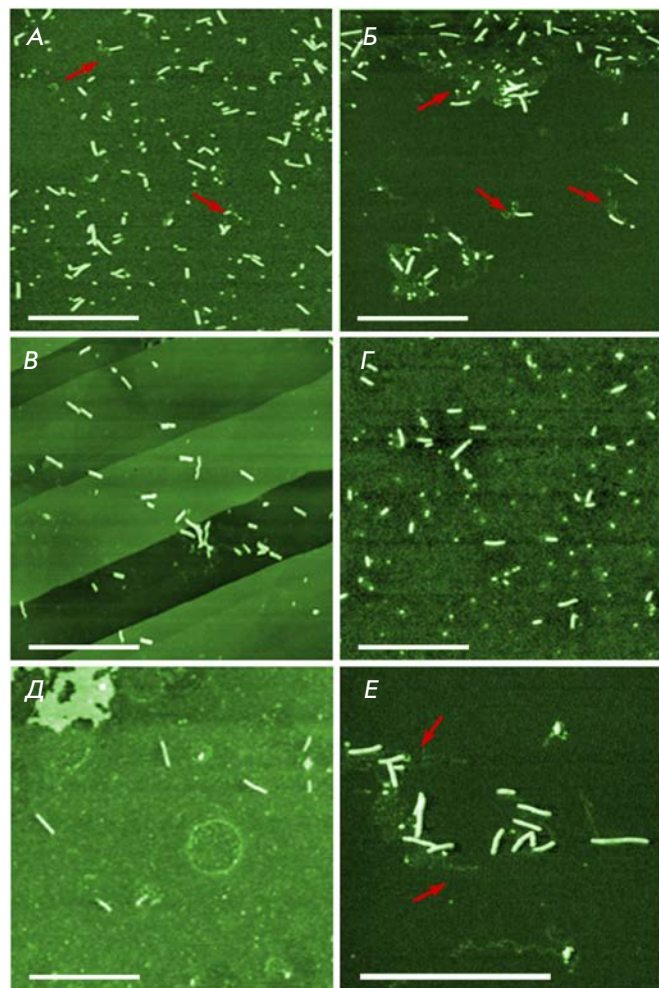
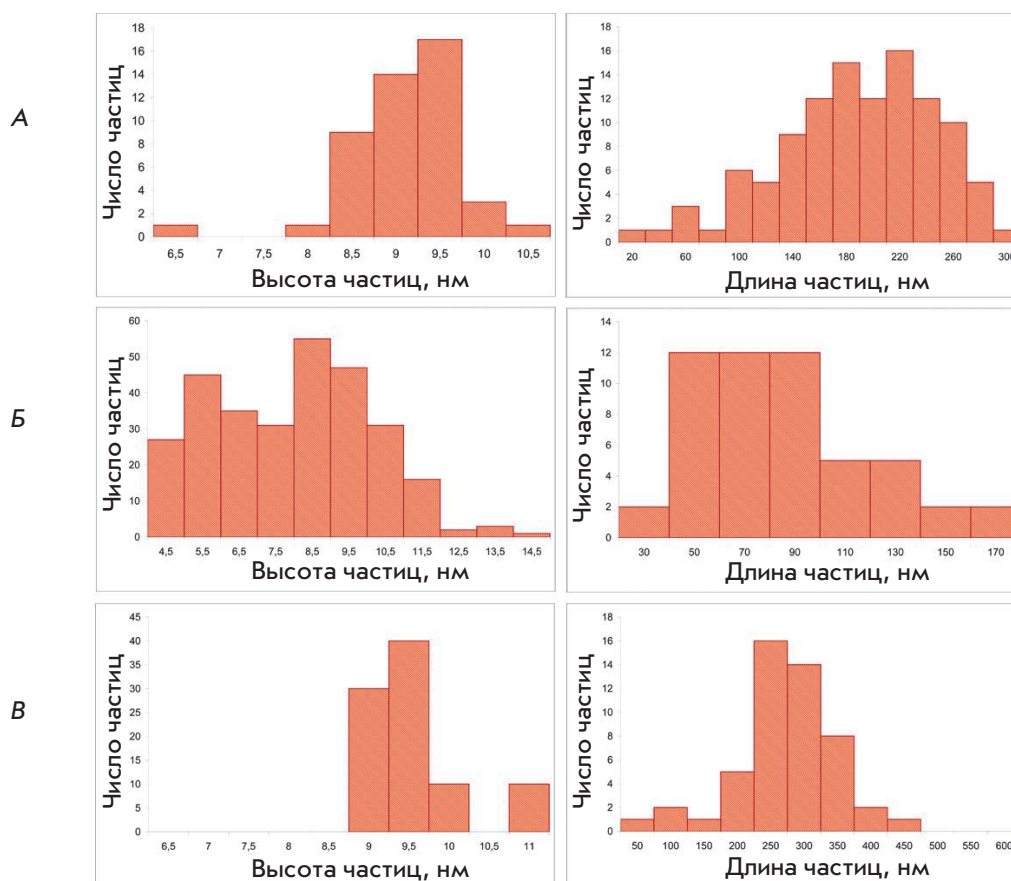


Рис. 2. АСМ-изображения вРНП, собранных *in vitro* при инкубации белка оболочки ХВК с гомологичной и гетерологичными РНК. А – РНК ХВК на слюде; Б – РНК ВТМ на слюде; В – РНК ВМН на графите; Г – суммарная РНК ВМК на слюде; Д – РНК вируса Менго на слюде; Е – РНК ВАМК на слюде. Весовое соотношение РНК : белок оболочки = 1 : 10. Образцы высушивали на воздухе. Частота колебаний консоли 300–350 кГц. Стрелками указаны участки РНК в составе вРНП, свободные от белка оболочки ХВК. Масштабные отрезки 1 мкм.

Рис. 3. Гистограммы распределения высоты и длины полученных вРНП, составленные по данным АСМ. Белок оболочки ХВК инкубировали с РНК при весовом соотношении 10 : 1. **А** — РНК ХВК; **Б** — суммарная РНК ВМК; **В** — РНК вируса Менго.



или при образовании комплекса вириона или вРНП с ТБ1 ХВК [11, 15, 19].

В настоящей работе мы изучали трансляционные свойства и специфичность активации трансляции «смешанных» вРНП с применением ТБ1.

В контрольных опытах было показано, что взаимодействие РНК ХВК с белком оболочки ХВК приводит к ингибированию трансляции РНК в составе вРНП по сравнению со свободной РНК (рис. 4А, 1, 2). Наблюдаемый фоновый уровень трансляции (рис. 4А, 2) можно объяснить присутствием свободной РНК в условиях недостатка белка оболочки при инкубации [15]. При увеличении молярного соотношения РНК : белок оболочки количество свободной РНК уменьшается, и уровень фоновой трансляции падает [15].

С другой стороны, взаимодействие с ТБ1 вРНП, состоящих из гомологичных белков оболочки и РНК, приводит к эффективной активации трансляции инкапсидированной РНК ХВК (рис. 4А, 1, 3).

Важно отметить, что аналогичные результаты получены при анализе трансляционной активности гетерологичных РНК в составе вРНП, реконструиро-

ванных с белком оболочки ХВК (рис. 4Б–Е). При добавлении белка оболочки ХВК к РНК при соотношении 10 : 1 (w/w) в инкубационной смеси наблюдается заметное подавление трансляции РНК ВМК (рис. 4Б, 1, 2), РНК ВМК (рис. 4В, 1, 2), РНК ВМК (рис. 4Г, 1, 2), РНК ВМК (рис. 4Д, 1, 2) и РНК Менго (рис. 4Е, 1, 2) в составе вРНП по сравнению с тем же количеством свободной РНК. Если количество белка оболочки увеличить до соотношения РНК : белок оболочки = 1 : 30, то удастся добиться практически полного подавления трансляции инкапсидированной РНК. На рис. 4 представлены результаты для РНК ВМК (рис. 4Б, 4), ВМК (рис. 4Г, 4) и ВМК (рис. 4Д, 4). При добавлении ТБ1 к «смешанным» вРНП происходит трансляционная активация (рис. 4Б–Е, 3), и эффективность трансляции восстанавливается до уровня свободной РНК (рис. 4Б–Е, 1). Из рис. 4 следует, что набор пептидов, образующихся при трансляции РНК в составе ТБ1-активированных вРНП, идентичен продуктам трансляции свободной РНК. Полученные результаты предполагают, что структура белковой оболочки «смешанных» (гетерологичных) и гомологичных вРНП весьма сходна.

Ранее мы показали, что при ТБ1-зависимой активации трансляции РНК в составе вирусных частиц или гомологичных вРНП решающую роль играют белок-белковые взаимодействия белок оболочки-ТБ1 [15, 20]. Основная роль во взаимодействии белка оболочки с ТБ1, по-видимому, принадлежит С-концевой области белка оболочки ХВК [21].

Результаты трансляционной активации гетерологичных РНК в составе «смешанных» искусственных вРНП служат новым доказательством главной роли белка оболочки в этом феномене.

Специфическое узнавание вирусных РНК структурным белком играет ключевую роль в инкапсидации вирусных РНК-геномов при сборке вирусной частицы. В молекулах РНК ряда вирусов растений (ВТМ, ВМК, вируса морщинистости турнепса) идентифицированы сигналы сборки с белком оболочки (origin of assembly, OAS) [22–25]. В частности, показана важность 5'-концевой области геномной РНК в процессах сборки вируса и репликации РНК потексвирусов [26].

Kwon и соавт. [27] идентифицировали участок инициации сборки ХВК *in vitro* в составе 5'-концевого фрагмента РНК ХВК (51–84 н.), образующего структуру в виде «петли со шпилькой» (stem-loop 1, SL1). Кроме того, регуляторные элементы, необходимые для связывания РНК с белком оболочки, локализованы в области 1–107 н. РНК ХВК [28]. Полученные нами результаты анализа трансляционных свойств гетерологичных вРНП позволяют допустить, что инициация сборки гетерологичных вРНП *in vitro* также начинается с 5'-концевого района РНК и продолжается в 5'–3'-направлении. Этот вывод правомерен для РНК потексвирусов (ВМН, ВМК). Однако сигнал для специфической сборки ВТМ расположен в 3'-концевой области, а у ВМК в инициации сборки играют роль тРНК-подобная 3'-концевая структура и элементы гена полимеразы. РНК вируса Менго (род *Cardiovirus* семейства *Picornaviridae*) длиной 8400 н. содержит на 5'-конце вирус-специфический белок VPg [29], присоединенный к РНК фосфодиэфирной связью, а ее 3'-конец полиаденилирован [30]. Не совсем понятно, какие сайты узнает белок оболочки ХВК при инициации одевания гетерологичных РНК, хотя, исходя из результатов трансляционной активации, наиболее вероятно, что одевание начинается с 5'-конца. Особенно удивительно, что трансляция РНК вируса Менго, которая имеет внутренний сайт инициации трансляции, также ингибируется при связывании с белком оболочки ХВК и активируется при добавлении ТБ1. Таким образом, можно думать, что инициация образования вРНП определяется белком, по крайней мере, в случае белка оболочки ХВК и, вероятно,

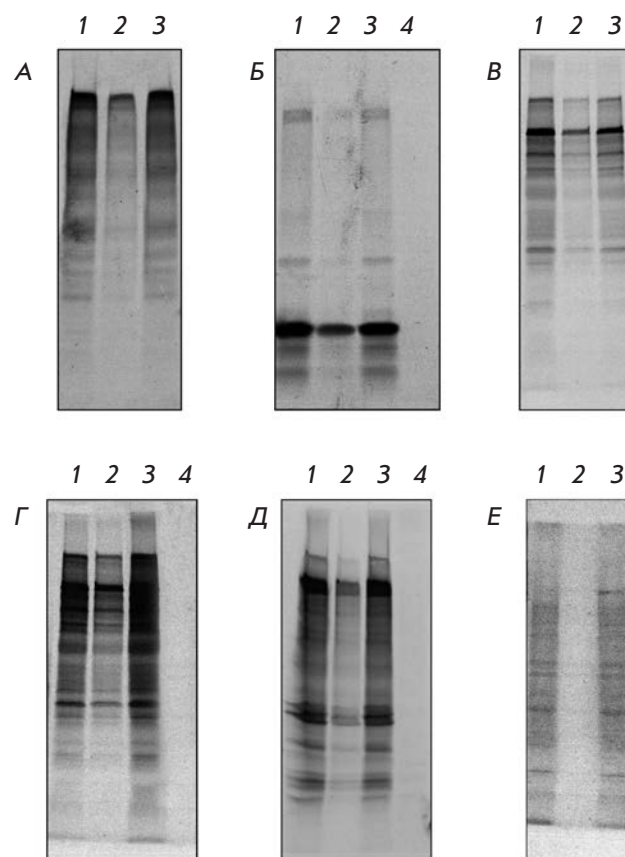


Рис. 4. Трансляционная активация РНК в составе вРНП *in vitro*. вРНП образованы при инкубации белка оболочки ХВК с гомологичной и гетерологичными РНК при весовом соотношении 10 : 1, за исключением дорожки 4 на частях Б, Г, Д, где соотношение белок оболочки : РНК = 30 : 1. Электрофоретический анализ в 8–20% денатурирующем полиакриламидном геле меченных ³⁵S продуктов трансляции в экстракте из зародышей пшеницы. А – РНК ХВК; Б – суммарная РНК ВМК; В – РНК ВМК; Г – РНК ВМК; Д – РНК ВТМ; Е – РНК вируса Менго. 1 – РНК; 2 – РНК + белок оболочки ХВК; 3 – (РНК + белок оболочки ХВК) + ТБ1 ХВК.

белка оболочки вируса мозаики папайи по данным Abouhaidar и Bancroft [31]. Сборка белка оболочки ХВК и гетерологичных РНК начинается с участков, значительно отличающихся по локализации и составу от сайтов инициации сборки в том случае, когда РНК взаимодействует с собственным белком.

Можно предположить, что в условиях нашего эксперимента белок оболочки ХВК узнает не специфическую нуклеотидную последовательность в молекуле РНК, а определенную структуру 5'-концевого района РНК, инициирующую образование вРНП.

ВЫВОДЫ

Показано, что при инкубации с белком оболочки ХВК различных чужеродных гетерологичных РНК *in vitro* образуются вРНП, которые по своей морфологии и трансляционным свойствам подобны гомологичным вРНП (РНК ХВК – белок оболочки ХВК). Можно предположить, что при взаимодействии гетерологичных РНК с белком оболочки ХВК образуется белковая оболочка, сходная по структуре с оболочкой гомологичных частиц. По-видимому, образование гетерологичных вРНП *in vitro* с участием белка оболочки ХВК инициируется на 5'-конце молекулы РНК и не зависит от специфической нуклеотидной последовательности 5'-концевого района РНК. В результате белок оболочки ХВК способен упаковать чужеродный генетический материал различного размера в вирусоподобную искусственную частицу. В составе вРНП гетерологичная РНК так же, как и гомологичная, недоступна для рибосом. Однако она становится трансляционно активной при инкубации полученных вРНП с ТБ1 ХВК. Связывание ТБ1 с одним из концов вириона ХВК индуцирует конформационные изменения в терминальных субъединицах белка оболочки,

что приводит к дестабилизации (ремоделированию) и переходу белковой спирали в метастабильное состояние. Последующая ТБ1-зависимая трансляционная разборка частиц ХВК происходит быстро и, вероятно, кооперативно с высвобождением свободной РНК и субъединиц белка на ранних стадиях трансляции [20]. Весьма вероятно, что подобный механизм реализуется в описанных выше примерах трансляционной активации «смешанных» вРНП с участием ТБ1.

Белки оболочки вирусов растений со спиральной структурой в перспективе, вероятно, могут применяться для создания и введения в органы-мишени искусственных «гибридных» наночастиц (вРНП), способных разбираться *in vivo* под контролем различных факторов. ●

Работа частично поддержана грантами РФФИ (№ 10-04-000-89а) и Министерства образования и науки РФ (ГК № 02.740.11.0789). Выражаем благодарность компании AIST-NT и лично М. Савватееву за анализ образцов методом АСМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Butler P.J.G. // Philos. Trans. R. Soc. London. B. 1999. V. 354. P. 537.
- Klug A. // Philos. Trans. R. Soc. London B. 1999. V. 354. P. 531.
- Атабеков И.Г. // Российские нанотехнологии. 2008. Т. 3. № 1–2. С. 130–139.
- Atabekov J.G., Novikov K., Vishnichenko K., Kaftanova A.S. // Virology. 1970. V. 41. P. 519.
- Fraenkel-Conrat H., Singer B. // Philos. Trans. R. Soc. London. B. 1999. V. 354. P. 583.
- Tollin P., Wilson H.R. // The Filamentous Plant Viruses in the Plant Viruses 4 / Ed. Milne R.C. New York: Plenum Press, 1988. P. 51–83.
- Skryabin K.G., Morozov S.Yu., Kraev A.S., Rozanov M.N., Chernov B.K., Lukasheva L.I., Atabekov J.G. // FEBS Lett. 1988. V. 240. P. 33–40.
- Morozov S.Yu., Miroshnichenko N.A., Zelenina D.A., Fedorkin O.N., Solovyev A.G., Lukasheva L.I., Karasev A.V., Dolja V.V., Atabekov J.G. // J. Gen. Virol. 1991. V. 72. P. 2039–2043.
- Новиков В.К., Кимазев В.З., Атабеков И.Г. // ДАН. 1972. Т. 204. С. 1259–1262.
- Erickson J.W., Bancroft J.B. // Virology. 1978. V. 90. P. 60–66.
- Atabekov J.G., Rodionova N.P., Karpova O.V., Kozlovsky S.V., Poljakov V.Y. // Virology. 2000. V. 271. № 2. P. 259–263.
- Goodman R.M., Horne R.W., Hobart J.M. // Virology. 1975. V. 68. P. 299–308.
- Fraenkel-Conrat H., Singer B., Tsugita A. // Virology. 1961. V. 14. P. 54–58.
- Karpova O.V., Ivanov K.I., Rodionova N.P., Dorokhov Yu.L., Atabekov J.G. // Virology. 1997. V. 230. P. 11–21.
- Karpova O.V., Zayakina O.V., Arkhipenko M.V., Sheval E.V., Kiseleva O.I., Poljakov V.Yu., Yaminsky I.V., Rodionova N.P., Atabekov J.G. // J. Gen. Virol. 2006. V. 87. № 9. P. 2731–2740.
- Kaftanova A.S., Kiselev N.A., Novikov V.K., Atabekov J.G. // Virology. 1975. V. 65. P. 283–287.
- Kiseleva O.I., Yaminsky I.V., Karpova O.V., Rodionova N.P., Kozlovsky S.V., Arkhipenko M.V., Atabekov J.G. // J. Mol. Biol. 2003. V. 332. № 2. P. 321–325.
- Никитин Н.А., Сушко А.Д., Архипенко М.В., Родионова Н.П., Карпова О.В., Яминский И.В. // Коллоидн. журн. 2011. Т. 73. № 4. С. 512–519.
- Карпова О.В., Архипенко М.В., Заякина О.В., Никитин Н.А., Киселева О.И., Козловский С.В., Родионова Н.П., Атабеков И.Г. // Молекуляр. биология. 2006. Т. 40. № 4. С. 703–710.
- Rodionova N.P., Karpova O.V., Kozlovsky S.V., Zayakina O.V., Arkhipenko M.V., Atabekov J.G. // J. Mol. Biol. 2003. V. 333. № 3. P. 565–572.
- Zayakina O., Arkhipenko M., Kozlovsky S., Nikitin N., Smirnov A., Susi P., Rodionova N., Karpova O., Atabekov J. // Mol. Plant. Pathol. 2008. V. 9. № 1. P. 37–44.
- Butler P.J. // J. Gen. Virol. 1984. V. 65. № 2. P. 253–279.
- Choi Y.G., Rao A.L. // J. Virol. 2003. V. 77. № 18. P. 9750–9757.
- Miller E.D., Plante C.A., Kim K.H., Brown J.W., Hemenway C. // J. Mol. Biol. 1998. V. 284. № 3. P. 591–608.
- Qu F., Morris T.J. // J. Virol. 1997. V. 71. № 2. P. 1428–1435.
- Sit T.L., Leclerc D., AbouHaidar M.G. // Virology. 1994. V. 199. № 1. P. 238–242.
- Kwon S.J., Park M.R., Kim K.W., Plante C.A., Hemenway C.L., Kim K.H. // Virology. 2005. V. 334. № 1. P. 83–97.
- Lough T.J., Lee R.H., Emerson S.J., Forster R.L., Lucas W.J. // Virology. 2006. V. 351. № 2. P. 455–465.
- Lee Y.F., Nomoto A., Detjen B.M., Wimmer E. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. № 1. P. 59–63.
- Yogo Y., Wimmer E. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1972. V. 69. № 7. P. 1877–1882.
- Abouhaidar M.G., Bancroft J.B. // Virology. 1980. V. 107. № 1. P. 202–207.