مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی
دوره ۵، شماره ۲، پاییز و زمستان ۱۳۹۵
صفحه ۲۲۴-۲۱۱

کاربرد ویروس‌های گیاهی در بیونانوتکنولوژی

Applications of plant viruses in bionanotechnology

سعیده ابراهیمی [۱] و امید عینی گندمانی [۲*]

Saeideh Ebrahimi[1] and Omid Eini Gandomani* [2]

۱- کارشناسی ارشد ۲- عضو هیئت علمی گروه بیماری‌شناسی گیاهی دانشگاه زنجان

1. M.Sc., 2. Assistant Professor, Department of Plant Protection, School of Agriculture, University of Zanjan, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: omid.eini@znu.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۹۵/۹/٤ – تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/٦)

چکیده

مطالعه ویروس‌های گیاهی تنها از منظر بیماری‌زایی باعث کم شدن توجه و درک دانشمندان از سایر جنبه‌های ویروس‌ها شده است. در سال‌های اخیر مطالعات ویروس‌ها در راستای استفاده مفید از آن‌ها، و فارغ از فنوتیپ بیماری‌زایی صورت گرفته است. کپسید ویروس‌های گیاهی به عنوان قالب‌های زیستی، حامل‌های دارو و نیز نانودستگاه در علوم کاربردی مختلف مورد استفاده قرار گرفته است. با شناسایی ویژگی‌های ظاهری، ژنتیکی، شکل فضایی، نحوه تکثیر و استراتژی مونتاژ پروتئین پوششی ویروس‌ها، می‌توان با دستکاری در ژنوم و پروتئین‌های ویروسی در زمینه‌های مختلف از آن‌ها بهره برد. مهمترین کاربرد ویروس‌های گیاهی در علم نانوپزشکی است که در روش‌های تشخیص و درمان بیماری‌ها موثر است. یکی از مهمترین مزایای استفاده از نانوذرات ویروس گیاهی، سمیت کم برای انسان و تاثیر اختصاصی آن‌ها می‌باشد. در این مقاله به بررسی کاربرد ویروس های گیاهی در حوزه بیونانوتکنولوژی پرداخته شده است.

واژه‌های کلیدی

بیونانوتکنولوژی،
قالب زیستی،
نانوپزشکی،
نانوذرات ویروسی،
ویروس‌های گیاهی

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

مقدمه

به ذراتی که ابعادی کمتر از ۱۰۰ نانومتر داشته باشند، نانومواد گفته می‌شود. توسعهٔ فناوری نانو در رابطه با بیوتکنولوژی به طور قابل توجهی دامنهٔ کاربرد نانومواد را در زمینه‌های مختلف گسترش داده است (Khot *et al.* 2012).

بیونانوتکنولوژی و یا نانوبیوتکنولوژی (مترادف هستند) زیربخشی از فناوری نانو است. نانوبیوتکنولوژی شامل بهره‌برداری از نانومواد، دستگاه‌ها وروش‌ها درمقیاس نانو می‌باشد که به دلیل ویژگی چندشاخه‌ای آن باعلوم مختلف از قبیل شیمی، زیست شناسی، فیزیک، علم مواد، مهندسی و پزشکی در ارتباط است. نانوبیوتکنولوژی را می‌توان به دو بخش اصلی تقسیم کرد. اول استفاده از دستگاه‌های نانوفناوری برای بررسی و درک سیستم‌های بیولوژیکی و دوم بهره‌برداری از مواد زیستی در ساخت نانومواد جدید، که در رابطه با دومین بخش می‌توان به استفاده از ویروس-های گیاهی به منظور نانومواد اشاره کرد (Steinmetz and Evans 2007).

مطالعه سیستماتیک بیماری‌زایی ویروس‌های گیاهی قدمتی ۱۳۳ ساله داشته و در تمام این سال‌ها تاکید بیشتر بر مواردی شامل درک و کنترل بیماری‌های ناشی از ویروس ها، مکانیسم بیماری‌زایی و مطالعه چگونگی تعامل آن‌ها با میزبان گیاهی بوده است (Eini *et al.* 2009; García and Pallás 2015; Nicaise 2014). نگرش به ویروس‌های گیاهی تنها از منظر بیماری‌زایی باعث دور شدن توجه و درک دانشمندان از سایر جنبه‌های آن‌ها شد. در سال‌های اخیر مطالعات ویروس‌ها در راستای استفاده مفید از آن‌ها، مستقل از فنوتیپ بیماری‌زایشان صورت گرفته که این تغییر همزمان با ارتباط بین ویروس‌شناسی با سایر علوم و پیشرفت ابزارهای زیستی مولکولی در ۳۸ سال اخیر همراه شده است. بررسی‌های وسیعی در مورد کاربرد ویروس-های گیاهی در بیوتکنولوژی از قبیل بهبود محصولات کشاورزی و سیستم‌های تولید پروتئین نوترکیب انجام شده است (Young *et al.* 2008; Eini and Behjatnia 2016).

ویروس‌ها به عنوان قالب‌های زیستی

ویروس‌ها به عنوان قالب‌هایی جهت دستکاری مصنوعی مواد از قبیل داروها به کار برده می‌شوند. مهمترین مزیت ویروس‌ها در این مورد اندازه آن‌ها است. ویروس‌ها در اندازه‌های ۱۸ تا ۵۰۰ نانومتر با ساختارهای چندوجهی و طول کمتر از دو میکرومتر با ساختار میله‌ای و رشته‌ای وجود دارند. ذرات ویروسی درواقع قالب‌های پروتئینی قوی با اندازه‌های نانومتری هستند که دارای یکنواختی قابل توجهی برای ساخت مواد در مقیاس نانو می‌باشند (Young *et al.* 2008).

ساختار، اندازه، خواص فیزیکی و استراتژی‌های تولید بسیاری از ویروس‌های گیاهی، آن‌ها را به نانوداربست، ظروف نانو و نانوبلوک‌هایی ایده‌آل بر پایهٔ پروتئین تبدیل نموده که برای استفاده در زمینه کاربردی علوم مختلف از جمله زیست‌پزشکی، شیمی دارویی، علوم تجزیه‌ای، شیمی کاتالیزوری، کنترل آفات زراعی و تولید زیست‌مواد مناسب ساخته است (Grasso *et al.* 2013).

کپسید ویروس‌های گیاهی در گروه نانوقالب‌ها قرار می گیرد زیرا معمولا ابعاد آن‌ها از ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر متغیر می باشد. ویژگی‌های بارز تمام ویروس‌ها شامل توانایی آلوده-سازی سلول میزبان، تکثیر، بسته‌بندی اسید نوکلئیک آن و خروج از سلول می‌باشد. در این فرآیند، ویروس‌ها به گونه‌ای تکامل یافته‌اند تا در طیف گسترده‌ای از محیط‌های شیمیایی پایدار بمانند. ویروس‌ها در تکثیرشان، انعطاف-پذیری قابل‌توجهی را نشان می‌دهند، ازجمله ساختار نیمه پایدار ویریون‌ها، که در شرایط سخت خارج سلولی زنده می‌مانند درحالی که اسید نوکلئیک‌های ژنوم خود را در داخل سلول آزاد می‌کنند، همچنین حرکت درحال تکثیر و توانایی تحویل نوکلئیک اسید به مکان‌های اختصاصی از

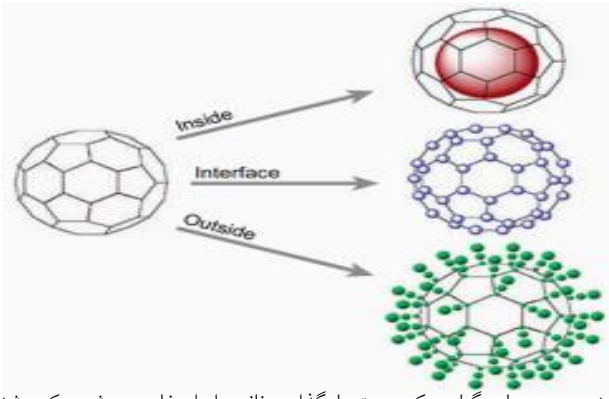
[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

دیگر ویژگی‌های تکثیرویروس‌ها می‌باشند (Young *et al.* 2008).

تنوع در کپسیدها ایجاد مجموعه قالب‌هایی می‌کند که با توجه به کاربردهای مختلف بر اساس اندازه، شکل و ثبات قابل انتخاب هستند. همه ویروس‌ها ماده ژنتیکی ویروسی را تولید، بسته‌بندی و منتقل می‌کنند، با این حال بسیاری به پیکره‌های غیربیماری‌زای عاری از ماده ژنتیکی، چه به صورت طبیعی و چه به صورت دستکاری ژنتیکی، تبدیل می گردند. این امر اجازه جابجایی ماده طبیعی ویروسی را با طیف وسیعی از محموله‌های مصنوعی به ویروس می-دهد. ساختار زیرواحدها می‌تواند به صورت شیمیایی، ژنتیکی و یا هردو حالت دستکاری شده، بدون اینکه کل ساختار تحت تاثیر قرار گیرد. با توجه به خواص ویروس-ها و امکان ایجاد عملکرد جدید برپایهٔ کپسید پروتئینی با تغییرات شیمیایی و ژنتیکی، دستاوردهای این نانومواد توسعه یافته است (Young *et al.* 2008).

به طور معمول کپسیدها مجتمع از زیرواحدهای تکرارشونده هستند که ساختار بسیار متقارنی را تشکیل می‌دهند. از نقطه نظر مصنوعی، کپسیدها می‌توانند به عنوان مجموعه‌ای از قطعات مولکولی تطبیق‌پذیر توصیف شوند، که ساختار بسیار همگنی دارند. ساختار دقیق اتمی برای چندین ویروس گیاهی موجود است که اطلاعات لازم برای تغییر ساختار کپسید و ایجاد عملکرد جدید را فراهم می‌سازد. اگر کپسیدهای ویروسی را به عنوان ظروف مولکولی درنظر بگیریم سه محل اتصال خارجی، داخلی و میانی زیرواحدهای پروتئینی تشکیل‌دهنده این ظروف وجود خواهد داشت (شکل۱) (Douglas and Young 2006).

پوشش ویروسی توسط سطح خارجی با محیط خارج ارتباط برقرار می‌کند. با ایجاد تغییر در سطوح خارجی ویروس‌ها توسط مولکول‌های کوچک می‌توان آن‌ها را به سمت ارتباط اختصاصی با سطوح زنده و یا غیر زنده هدایت کرد. سطوح خارجی تکرارشونده کپسیدها به عنوان قالب‌های چندظرفیتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. از مزیت‌های قالب چندظرفیتی نسبت به تک ظرفیتی، افزایش تمایل و امکان ارتباط‌های ممکن است. با استفاده از روش زیست تقلید، سلول‌های ویروسی به سمت کاربردهای درمانی هدایت شده‌اند، در همین راستا تغییرات فراوانی در مکان‌های اتصال سطح خارجی ویروس‌ها از نظر ژنتیکی یا مصنوعی صورت گرفته است. به این ترتیب که با تلفیق پادتن‌ها و پپتیدهای هدف با سطح خارجی کپسید ویروسی می‌توان موجب هدف‌گیری یک سلول خاص برای تحویل ماده دارویی و یا عکس‌برداری شد (Suci *et al.* 2007).



شکل۱- سه سطح از ساختار کپسید ویروس‌های گیاهی که جهت بارگذاری نانومواد استفاده می شود. کپی شده با اجازه از (Douglas and Young 2006).

Figure 1. Three surfaces of plant viral capsid architectures, which can be used for uploading nanomaterials . Reprinted with permission from (Douglas and Young 2006).

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

ابزار زیست‌شناسی مولکولی امکان مهندسی زیرواحدهای پروتئین پوششی ویروس‌ها را فراهم کرده است به طوری که این تغییرات آمینواسیدها را به نقاط تعیین شده درون این ساختار قفس مانند هدایت می‌کند.

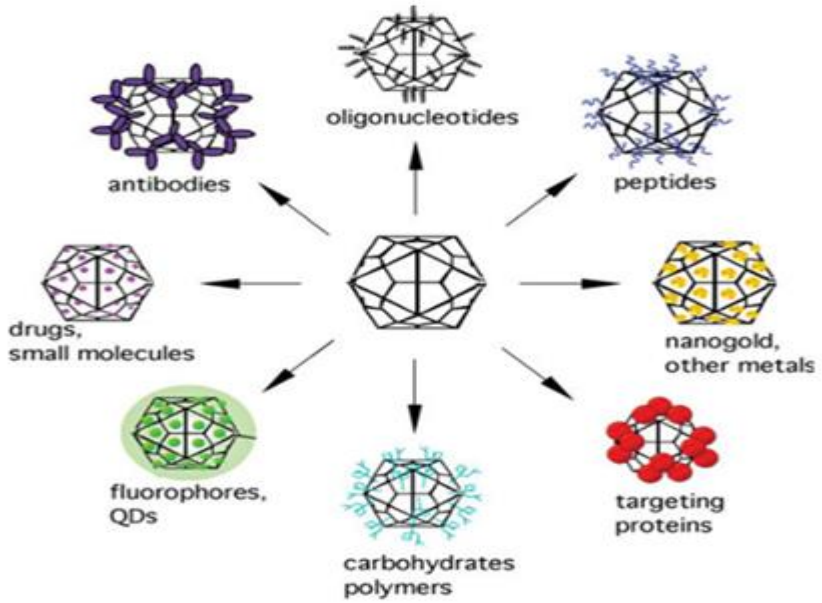
همچنین به گروه‌های عملکردی با اشکال فضایی مشخص امکان اتصال شیمیایی لیگاندها را می‌دهد. آمینواسیدهای موجود در سطح برای اتصال اختصاصی مولکول‌های کوچک مانند، نانوذرات طلا، مواد فلورسنت، کربوهیدرات، نوکلوئیک‌اسید و پپتیدها به کار می‌روند. با کمک سنتزهای شیمیایی می‌توان سطوح وسیعی برای اتصال این مولکول-های کوچک ایجاد کرد (Young *et al.* 2008). سطح داخلی کپسیدهای ویروسی نیز مکان مناسبی ازنظر اندازه برای اتصال نانومواد می‌باشد. ویروس‌ها ماده ژنتیکی خود را داخل این ساختار پوششی بسته‌بندی می‌کنند، دانش ما نسبت به این روند باعث استفاده از ویروس‌ها در راستای هدایت محموله‌های غیرویروسی به داخل این پوشش می-شود (Douglas and Young 1998).

به طور کلی دو روش برای وارد کردن مولکول‌های مهمان به داخل کپسید ویروسی وجود دارد. اولین حالت به دام افتادن این مولکول‌ها در طی فرایند مونتاژ شدن کپسید ویروسی در اطراف ژنوم و دومین حالت وارد شدن مولکول‌های مهمان در کپسید تازه مونتاژ شده است. ساختار اتمی ویروس‌ها امکان شناسایی یا تغییر اسیدهای آمینه در کپسید ویروس جهت اتصال زیستی را به محققان می‌دهد. با دستکاری ژنتیکی به راحتی می‌توان ویروس‌های جهش یافته‌ای را تولید کرد که لیزین، تیروزین یا سیستئین را در مناطق قابل دسترس کپسید ویروس قرار داده و امکان اتصال شیمیایی مولکول‌ها به اسیدهای آمینه در داخل و خارج کپسید را فراهم نمایند (Singh *et al.* 2006). ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی (*Cowpea chlorotic mottle virus*, CCMV) و ویروس موزاییک جارو (*Brome mosaic virus*) هر دو از اعضای جنس *Bromovirus* و *Tobacco mosaic virus* از *Tobamovirus* نمونه‌هایی هستند که برای انتقال مواد در درون کپسید مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در اولین مطالعاتی که با CCMV صورت گرفت ثابت شد که می‌توان از این ویروس‌ها به عنوان ظروف واکنش جهت تولید نانومواد استفاده کرد (Douglas and Young 1998).

نانوذرات ویروسی

در طول سال‌های اخیر مجموعه‌ای از نانوذرات زیستی طبیعی مانند قالب‌های پروتئینی و طیف گسترده‌ای از نانوذرات ویروسی (Virus nanoparticles; VNP) به عنوان قالب برای ساخت نانومواد مورد استفاده قرار گرفته است. به ذرات فاقد ژنوم، ذرات ویروس مانند (VLP; virus-like particles) گفته می‌شود که می‌توانند به عنوان یک زیر کلاس از نانوذرات ویروسی درنظر گرفته شوند. نانوذرات ویروسی گیاهی و باکتریایی با ارزش هستند زیرا آن‌ها نه تنها زیست‌سازگار و قابل تجزیه هستند، بلکه برای انسان و سایر پستانداران، غیر بیماری‌زا و بی خطر می-باشند (Kaiser *et al.* 2007). نانوذرات ویروسی ساختارهای با اندازه‌های یکسان هستند که می‌توانند در مقادیر زیاد تولید شوند. این‌ها بر اساس ساختارهای بسیار متقارن‌شان، می‌توانند به عنوان یکی از پیشرفته‌ترین نانومواد‌طبیعی با قابلیت حرکت محسوب شوند به طوری که حفره‌های داخلی آن‌ها را می‌توان با مولکول‌های دارویی، مواد تصویربرداری و نانوذرات دیگر پرکرد، در حالی که سطح خارجی را می‌توان با مکان‌های اتصال هدف طراحی کرد تا به سلول‌های خاص متصل شوند (شکل۲). نانوذرات ویروسی را علاوه بر سیستم‌های بیان هترولوگ می‌توان در غلظت‌های بالا در میزبان طبیعی آن‌ها تولید کرد. نانوذرات ویروس گیاهی مانند ویروس موزاییک جارو (BMV)، ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی (CCMV)، ویروس موزاییک لوبیا چشم‌بلبلی، ویروس ایکس سیب‌زمینی و ویروس موزائیک توتون و تنباکو را می‌توان در مقادیر بالا در حد گرم در گیاهان میزبان تولید کرد (Schneemann and Young 2003).

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]



شکل ۲- نحوه آراسته شدن کپسید ویروسی توسط مولکول‌های کوچک و لیگاندها. اتصال متنوع مواد به ذرات ویروسی بیانگر قابلیت بالای این ذرات در کاربردهای متفاوت است. کپی شده با اجازه از (Singh *et al.* 2006).

Figure 2. The arrangement of small molecules and ligands on the viral capsids. Attachment of a wide range of molecules to the VNP indicates their potential in various applications. Reprinted with permission from (Singh *et al.* 2006).

تمایل به خودمونتاژی ویروس‌ها به نانوذراتی با شکل و اندازه مشخص و با درجهٔ بالایی از تقارن و حالت چند-ظرفیتی، آن‌ها را تبدیل به نانوذرات منحصربه‌فردی کرده است. در بسیاری از ویروس‌ها، در شرایط آزمایشگاهی عملکرد خودمونتاژی از زیرواحدهای پروتئین پوششی (CP)، در حضور و عدم حضور اسیدنوکلئیک، به تشکیل ذرات شبه ویروسی پایدار و سالم منجر شده است (Steinmetz and Evans 2007). ویروس‌ها دارای استراتژی‌های مونتاژ مختلفی هستند. فعل و انفعالات مختلفی که درزیرواحدهای کپسید ویروسی رخ می‌دهد، زمینهٔ مناسبی را برای دستکاری ساختار و ثبات قفس ویروسی فراهم می‌آورد. کپسید ویروس‌های گیاهی با یکدیگر تفاوت داشته که توانایی مونتاژ شدن به ساختارهای مختلف به صورت طبیعی و یا دستکاری شیمیایی و ژنتیکی را به ویروس می‌دهد (Young *et al.* 2008).

ویروس‌ها در واقع نشان‌دهنده گروه‌های ابرمولکولی با معماری سه‌بعدی هستند، که می‌توانند در بازده و خلوص بالا جداسازی شوند. ویروس‌های مهندسی شده می‌توانند نانوداربست‌های دو بعدی و سه بعدی تشکیل دهند که عملکردهای مختلفی از سلول‌ها را تنظیم کنند. به طور مثال از نانوداربست‌های ویروسی در تمایز هدفمند سلول های بنیادی استفاده شده است (Zhao, *et al.* 2015).

از کپسیدهای ویروسی به عنوان نانوراکتورها نیز استفاده می‌شود. اخیرا مطالعه آنزیم‌ها در سطح مولکولی، خصوصیات جدیدی از آن‌ها را مشخص ساخته است. برای این منظور آنزیم‌ها باید به شیوه فیزیکی یا شیمیایی به سطوح مختلفی متصل باشند که این امر به دلیل احتمال واسرشتگی آن‌ها مناسب نیست. بنابراین از کپسیدهای ویروسی به عنوان نانوراکتورهای تک آنزیمی استفاده می-شود که امکان انجام آزمون‌های تک آنزیمی دریک محیط فضایی بسته را ایجاد می‌کند(Comella-Aragones et al, 2007)،

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

از مزایای بیوشیمیایی نانوذرات ویروسی، تنوع در روش-های اصلاح قالب پروتئینی به منظور ایجاد یک عملکرد جدید می‌باشد. در سال‌های اخیر تمایل به استفاده‌های مفید از ویروس‌های گیاهی به عنوان قالب‌های زیستی افزایش یافته و انواع کاربردهای مختلف از واکسن‌سازی تا محصولات الکترونیک را شامل شده است. این پیشرفت‌ها به دلیل ویژگی‌های ویروس‌های گیاهی از قبیل اصلاح ژنتیکی و شیمیایی ویروس جهت طراحی یک عملکرد جدید، سیستم بیان هترولوگ که امکان تولید بالا و بادوام این نانوذرات را می‌دهد و همچنین امکان تفکیک توانایی بیماری‌زایی و حرکت ویروس از مونتاژ کپسید در حین تکثیر وجود دارد (Young *et al.* 2008).

نانوذرات ویروسی میله‌ای شکل در تهیه نانوسیم، نانولوله و نانوباتری

۱. ویروس موزاییک توتون *Tobacco mosaic virus* (TMV)

ویروس موزاییک توتون یک ویروس گیاهی میله‌ای شکل است. این ویروس در بیش از ۳۵۰ گونهٔ گیاهی ایجاد بیماری می‌کند. علایم بیماری بسته به میزبان شامل موزاییکی شدن، لکه‌لکه شدن، کوتولگی و پیچیدگی برگی می‌باشد. ساختار ویروس موزاییک توتون با اشعهٔ ایکس مشخص شده است. پیکره این ویروس متشکل از ۲۱۳۰ زیر واحد پروتئینی یکسان است که در یک الگوی مارپیچ در اطراف یک مولکول تک رشته RNA مرتب شده‌اند. ویژگی‌های مختلف سطوح داخلی و خارجی این ویروس، به علت داشتن اسیدآمینه‌های مختلف، امکان وجود فضای کنترل شده و مختلف را برای نانومواد مختلف ایجاد می-کند (Steinmetz and Evans 2007). سطح داخلی کپسید میله‌ای شکل ویروس موزاییک توتون در سنتز نانوسیم مفید بوده است که این امر به دلیل شکل منحصربه‌فرد و ثبات پیکره‌های ویروسی می‌باشد. همچنین تنوع ویروس موزاییک توتون به عنوان یک قالب زیستی برای ساخت طیف وسیعی از مواد معدنی نانولوله‌ای اثبات شده است (Klug 1999; Shenton *et al*, 1999).

علاوه براستفاده از ویروس موزاییک توتون به عنوان قالبی برای کانی‌سازی، این ویروس به عنوان یک داربست برای اتصال انتخابی رنگ‌های فلورسنت و دیگر مولکول‌های کوچک استفاده شده است (Schlick *et al.* 2005; Yi *et al*, 2005). همچنین مطالعاتی بر خواص جذب ویروس موزاییک توتون در سطوح مختلف طلا، میکا (طلق) ، شیشه و سیلیکون انجام شده است (Knez *et al.* 2004). استفاده از TMV به عنوان یک قالب برای فناوری نانو به سرعت در حال رشد است، و برنامه‌های کاربردی درجهت ساخت دستگاه‌های الکترونیکی نانو بر پایهٔ این ویروس در حال مطالعه است. به طور مثال می توان به تولید یک دستگاه حافظه دیجیتال بر اساس ویروس موزاییک توتون متالیزه شده با نانوذرات پلاتین اشاره کرد (Tseng *et al.* 2006). از کاربردهای دیگر این ویروس تهیه باتری‌های میکروالکترومکانیکی (نانوباتری یا نیکل-روی میکروباتری) است که به دلیل ساختار استوانه‌ای ویروس جهت افزایش ناحیه الکترود فعال است (Gerasopoulos *et al.* 2008).

نانوذرات ویروسی کروی شکل در نانوبیوتکنولوژی

۱- ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی *Cowpea chlorotic mottle virus* (CCMV)

ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی دارای ژنوم RNA تک رشته ای و از خانواده *Bromoviridae* است. مطالعه ساختار این ویروس توسط اشعه ایکس نشان می‌دهد که ذرات آن دارای تقارنی ۲۰ وجهی و با قطر ۲۸ نانومتر هستند. کپسید این ویروس از ۱۸۰ زیر واحد پروتئین پوششی یکسان تشکیل شده که به شکل یک پوستهٔ کروی بسته ۲۰ وجهی با تقارن سه طرفه ($T = 3$) می‌باشد. قطر حفره داخلی آن حدود ۲۰ نانومتر تعیین شده است (Steinmetz and Evans 2007). ذرات ویروسی در میزبان طبیعی، گیاه ماش (*Vigna unguiculata*) در غلظت‌های

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

بالایی تولید می‌شوند، معمولا یک تا دو میلی‌گرم از ذرات ویروسی در هر گرم از بافت آلوده برگ را می‌توان به دست آورد. همچنین این ویروس در سیستم‌های بیان هترولوگ، با بازده بالایی به دست می‌آید، به عنوان مثال، تولید ذرات شبه ویروسی در ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی در مخمر (*Pichia pastoris*) نیم میلی‌گرم در هر گرم از توده سلولی مرطوب می‌باشد. جهش در سطح داخلی کپسید ویروسی، به علت تغییر زیرواحد پوشش پروتئینی، تولید ذرات ویروسی در گیاه را مختل می‌کند، اما با استفاده از سیستم بیان مخمر در مقادیر زیاد تولید می‌شوند(Brumfield *et al.* 2004). علاوه بر آن، مشخص شده که مونومرهای پوشش پروتئینی می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی خودرا به ذرات خالی و دست نخورده ویروس مونتاژ کنند (Zhao, Xiaoxia *et al.* 1995).

در این ویروس، کپسیدهای خالی (عاری از RNA ویروسی) در آلودگی‌های طبیعی یافت نمی‌شوند. در مقابل، در شرایط آزمایشگاهی مونتاژ پروتئین پوششی خالص و یا بیان پروتئین پوششی این ویروس در سیستم‌های بیان هترولوگ می‌تواند منجربه تولید کپسیدهای عاری از RNA ویروسی شود. نانوذرات در اندازه و شکل، تابع ابعاد داخلی ساختار پروتئین پوششی ویروس هستند. سطح خارجی کپسید این ویروس دارای تعداد زیادی اسید آمینهٔ انتخابی می‌باشد که امکان آرایش و اتصال مختلف مولکول‌ها را به آن می‌دهد (Brumfield *et al.* 2004).

کانی‌سازی درون کپسیدهای ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی با قرار دادن ذرات خالی ویروس به همراه یون‌های پیش‌ساز در اسیدیته معمولی توسط مواد یونی که به فرم پلی‌اوکسومتالیت (Polyoxometalate) درآمده‌اند، انجام شده است. در اسیدیته‌های بالای شش ونیم، ذرات به فرم متورم باز هستند که باعث انتشار آزاد یون‌ها به درون محفظه ویروسی می‌شود. با پایین آمدن اسیدیته به عدد پنج الیگومرهای وابسته به اسیدیته گونه‌های معدنی به شکل پلی‌اکسومتالیت‌هایی درمی‌آیند که به راحتی به نمک آمونیوم متبلور می‌شوند، همچنین ساختار قفس ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی از حالت متورم به غیرمتورم تغییر می‌کند که در نتیجه باعث به دام انداختن مواد معدنی درفضای داخلی ویروس می‌شوند (شکل۳) (Douglas and Young 1999). ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی همچنین دارای نقش محل‌های اتصال فلزات در مجاورت زیرواحدهای پروتئین پوششی است. در محل‌های اتصال، یون‌های تربیومIII (Terbium) و گادولینیومGd^{3+} III (Gadolinium) به طور طبیعی متصل می‌شوند. ویژگی‌های مغناطیسی گادولینیومIII کپسید ویروس مورد مطالعه قرار گرفته است که انتظار می‌رود بتوان از این ذرات پارامغناطیس ویروس در کاربردهای پزشکی چون ام‌آرآی (Magnetic resonance imaging) بهره برد (Allen *et al.* 2005; Liepold *et al*, 2007).

ذرات ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی به طور طبیعی دارای لیزین، کربوکسیلات مشتق شده از آسپارتیک و گلوتامیک اسید در کپسید خود می‌باشند که این آمینواسیدها و کربوکسیل به صورت انتخابی برای اتصال رنگ‌های فلورسنت استفاده می‌شوند (Gillitzer *et al.* 2002). همچنین می‌توان از VLPها به عنوان داربستی برای اتصال اپی‌توپ‌ها (شاخص آنتی ژنیک) به منظور استفاده در واکسن‌ها بهره برد. برای مثال از شبه ذرات CCMV در ساخت داربست‌هایی برای اتصال اپی‌توپ انتخابی از ویروس آنفولانزا A، ویروس بیماری‌های دهان و پا استفاده شده است (Hassani-Mehraban *et al.* 2015).

۲- ویروس موزاییک جارو Brome mosaic virus (BMV)

ویروس موزاییک جارو دارای ژنوم RNA تک رشته‌ای مثبت از خانواده *Bromoviridae* است. پیکره این ویروس در وضوح اتمی شناخته شده است. کپسید این ویروس دارای یک تقارن ۲۰ وجهی با قطر ۲۸ نانومتر است. کپسید توسط ۱۸۰ کپی مشابه از زیرواحدهای پروئین پوششی با تقارن سه بعدی تشکیل شده است. ذرات ویروس

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

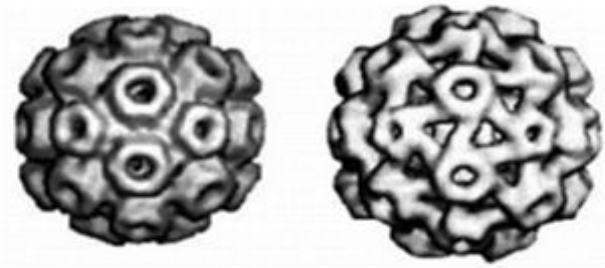
موزاییک جارو را می‌توان در گیاهان یا در یک سیستم بیان هترولوگ مخمری (*Saccharomyces cerevisiae*) تولید کرد. علاوه بر این، مونومرهای پروتئین پوششی در شرایط آزمایشگاهی به ذرات شبه ویروسی دست نخورده مونتاژ می‌شوند (Cuillel *et al.* 1983). تلفیق نانوذرات طلا و نانوکریستال‌های نیمه رسانا با کاربرد صنعتی به داخل ذرات BMV مطالعه شده است. این روند در شرایط آزمایشگاهی توسط خودمونتاژی کپسید BMV درحضور نانوذرات انجام می‌گیرد. درواقع اگر به اندازه کافی ذرات کوچک (۵/۳ نانومتر) طلا یا نقاط کوانتومی موجود باشند با ذرات شبه ویروسی ملحق می‌شوند. ذراتی با اندازه حداکثر ۱٦ نانومتر می‌توانند به کپسید BMV ملحق شوند که تقریبا هم اندازه قطر داخلی کپسید ویروس (۱۷-۱۸نانومتر) هستند (Chen *et al.* 2006).

۳- ویروس موزاییک نکروتیک شبدرقرمز *Red clover necrotic mosaic virus (*RCNMV*)*

ویروس موزاییک نکروتیک شبدرقرمز دارای ژنوم RNA تک رشته ای و از خانواده *Tombusviridae* است. پیکره ویروس دارای تقارن ۲۰ وجهی و قطر حدود ۳٦ نانومتر است. فرآیند خودمونتاژی کپسید ویروس به خوبی شناخته شده است، با استفاده از استراتژی مونتاژ کپسید این ویروس می‌توان با ایجاد یک منبع مصنوعی از نانوذرات طلا در محل مونتاژ، نانوذرات ویروسی طلایی را در شرایط آزمایشگاهی به دست آورد. با استفاده از این استراتژی، پوشش پروتئینی این ویروس می‌تواند طیفی از اندازه‌های ذرات طلا را پوشش‌دار کند. نانوذرات ویروسی که ذرات طلا را پوشش‌دار کرده‌اند دارای اندازه ای بین پنج تا ۱۵ نانومتر می باشند (Loo *et al.* 2006).

٤- ویروس موزائیک لوبیا چشم‌بلبلی *(Cowpea mosaic virus (*CPMV

ویروس موزائیک لوبیا چشم‌بلبلی عضو جنس *Comovirus* وخانواده *Secoviridae*است. همچنین این ویروس به دلیل وجود شباهت در ساختار، سازمان ژنوم و استراتژی تکثیر با ویروس پیکورنای حیوانات(Picorna viruses) به عنوان ویروس پیکورنای گیاهی، شناخته شده است (Lin and Johnson 2003). ساختار CPMV در سطح نزدیک به اتمی بررسی شده است.



شکل ۳- تصویر بازسازی شده میکروسکوپی از کپسید ویروس لکه کلروتیک لوبیا چشم‌بلبلی که به فرم غیرمتورم در شرایط اسیدیته پایین(سمت چپ)و به فرم متورم باز در شرایط اسیدیته بالا(سمت راست). کپی شده با اجازه از (Douglas and Young 1998).

Figure 3. Reconstructed microscopic images for capsid of *cowpea chlorotic mottle virus* in normal and swollen forms in low (left image) and high (right panel) pH, respectively. Reprinted with permission from (Douglas and Young 1998).

ویریون‌ها تقارن ۲۰ وجهی دارند و قطر ذرات ۲۸ نانومتر می‌باشد. این ویروس در لوبیاچشم‌بلبلی ایجاد بیماری می کند، که به راحتی می‌توان آن را به میزان ۰/۸ الی یک میلی گرم به ازای هر گرم از برگ گیاه خالص سازی کرد (Porta *et al.* 2003). ژنوم ویروس دوبخشی است که هر بخش یک RNA تک رشتهٔ مثبت را پوشش‌دار کرده است. این ویروس در طیف گسترده‌ای از دما، pH، و بافر پایدار است که این قالب را برای روش‌های مختلف اتصال زیستی و کاربردهای نانوفناوری ایده‌آل می‌سازد (Wang *et al.* 2002).

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

جدول ۱- خلاصه ای از مشخصات ویروس‌های گیاهی مورد استفاده در نانوبیوتکنولوژی نشان می‌دهد.

Table 1. A brief description of some plant viruses used in nanotechnology

نام ویروس	ساختار ژنوم	ساختار اتمی	تولید VNP / VLP	کاربرد در بیونانوتکنولوژی
Tobacco mosaic virus	ssRNA	میله‌ای شکل ۲۱۳۰زیر واحد پروتئینی یکسان		نانومیله- نانوسیم دستگاه‌های الکترونیکی نانو قالب کانی‌سازی
Cowpea chlorotic mottle virus	ssRNA سه جزئی	تقارن ۲۰ وجهی قطر۲۸ نانومتر کپسید متشکل از۱۸۰زیر واحد پروتئین پوششی یکسان	میزبان طبیعی سیستم بیان هترولوگ مخمر *Pichia pastoris* خودمونتاژی گیاهان	تولید ذرات پارامغناطیس عکسبرداری بازآوایی مغناطیسی محل اتصال رنگ های فلورسنت
Brome mosaic virus	ssRNA	تقارن ۲۰ وجهی قطر ۲۸ نانومتر کپسید متشکل از۱۸۰زیر واحد پروتئین پوششی یکسان	سیستم بیان هترولوگ *Saccharomyces cerevisiae*	نانوذرات طلا نقاط کوانتومی روشن
clover Red necrotic mosaic virus	ssRNA دو بخشی	تقارن ۲۰ وجهی قطر حدود ۳٦ نانومتر	خودمونتاژی	نانوذرات طلا
Cowpea mosaic virus	ssRNA دو بخشی	تقارن ۲۰ وجهی قطر ۲۸ نانومتر پایدار در طیف گسترده ای از دما، pH و بافر	میزبان طبیعی	دستگاه های نانو نانوذرات طلا ساختارهای دو و سه بعدی

سطح خارجی این ویروس به طور گسترده به عنوان داربستی جهت سنتز مواد استفاده می‌شود. با تغییرات در محل سیستئین سطح کپسید می‌توان دستگاه‌های نانو مانند حسگرها و یا مدارهای الکترونیک را روی آن طراحی کرد. سیستئین و یا هیستیدین موجود در سطح کپسید ویروس موزائیک لوبیا چشم‌بلبلی می‌تواند زنجیره S-Au و یا ترکیب Ni-nitrilotriacetic acid را ایجاد کند که برای اتصال نانوذرات به محل‌های خاص مناسب می‌باشند (Chatterji *et al.* 2005). همچنین ویروس موزائیک لوبیا چشم‌بلبلی تغییر یافته به عنوان بلوک‌های ساختمانی مولکولی برای ساختارهای جهت‌دار سه بعدی و دو بعدی استفاده شده‌اند که ما را به سمت استفاده کاربردی از نانوابزار سوق می‌دهند (Young et al. 2008).

استفاده از نانوذرات ویروسی در پزشکی

از مهمترین کاربردهای نانوذرات ویروسی استفاده آن در زمینه نانوپزشکی می‌باشد. نانوپزشکی به استفاده پزشکی از نانوتکنولوژی، به ویژه توسعهٔ نانومواد جدیدی که می‌تواند برای تشخیص و درمان بیماری موثر باشد، گفته می‌شود. بنابراین ویروس‌ها می‌توانند به صورت ایده‌آلی جهت حمل داروهای مختلف به نقطهٔ هدف و یا مواد تصویربرداری از بافت خاص مورد استفاده قرار گیرند (Yildiz *et al.* 2011).

از مزایای استفاده از نانوذرات در درمان هدف‌گیری دقیق نقطه اثر دارو، رها شدن دقیق و کنترل شده دارو، افزایش قابلیت حل شدن داروها، کاهش عوارض جانبی و سمیت دارویی، جذب بهتر دارو، افزایش هدف‌گیری اختصاصی بافت‌ها، طولانی بودن مدت زمان تاثیرداروها، کاهش

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

دفعات تجویز دارو، کاهش سمیت دارویی به دلیل نیاز کمتر به مصرف دارو و کاهش هزینه‌های درمانی می باشد (Douglas and Young 2006)

درمیان نانوذرات کاربردی در علم پزشکی، نانوذرات زیستی نسبت به نانوذرات شیمیایی از اهمیت بیشتری برخوردار هستند. در این میان نانوذرات مشتق شده از گیاهان احتمال بیماری‌زایی کمتری برای انسان داشته، عوارض جانبی آن‌ها نسبت به نانوذرات مشتق شده از حیوانات کمتر است. از مزایای استفاده از نانوذرات ویروسی به جای نانوذرات شیمیایی در پزشکی و درمان، امکان اتصال مولکول‌ها با دقت بالا و مقیاس کم با پروتئین کپسید این ذرات است. استفاده از نانوذرات ویروسی میله-ای شکل به دلیل دارا بودن سطح محیطی بیشترنسبت به ذرات چندوجهی و همچنین ظرفیت بالا برای جایگاه اتصال از توجه ویژه‌ای برخوردار بوده و بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است. در این دسته از ویروس‌ها به علت شکل ظاهری و مسطح پیکره ویروسی، پیوندها به روش موثرتری صورت می‌گیرد ودر نتیجه حساسیت اتصال اختصاصی بیشتر می‌شود (Singh *et al.* 2006).

۱- تولید واکسن بر پایهٔ نانوذرات ویروسی

ویروس‌ها منبع خوبی را برای تهیه واکسن‌های جدید فراهم کرده‌اند. آن‌ها به دلیل داشتن ساختار پروتئینی تکرارشونده، طبیعت ذره‌ای و الگوی مولکولی مرتبط با بیمارگر (PAMPs)، ایمن‌زایی را افزایش می‌دهند. چندین واکسن برای بیماری‌های عفونی پستانداران بر پایه ذرات شبه ویروسی موجود و در حال حاضر نیز در کلینیک‌ها استفاده می‌شود. برای مثال نانوذرات ویروسی در تهیه واکسنهای هپاتیت بی و آنفلوانزا بکار رفته اند (Peek *et al.* 2008). همینطور کارهای مشابه در رابطه با پیشگیری از سرطان نیز در حال توسعه است (McKee 2013). استفاده از سیستم انتقال ژن ابتدا با ناقل‌های ویروسی انسانی شناخته شد ولی امروزه به دلیل بی خطر بودن باکتریوفاژها و ویروس‌های گیاهی نانوذرات ویروسی و شبه ویروسی مورد توجه قرار گرفته است. این ادعا با ارزیابی سمیت احتمالی نانوذرات CPMV، CCMV، Qb و M13 در موش و در نتیجه عدم ایجاد سمیت، تایید شده است (Yildiz *et al.* 2011).

سه استراتژی اصلی جهت تهیه واکسن با استفاده از نانوذرات ویروسی به کار گرفته شده است که عبارتند از، ۱)نانوذرات ویروسی که توسط مواد شیمیایی غیر عفونی شده‌اند.۲) نانوذرات شبه ویروسی فاقد ژنوم و غیرعفونی که در سیستم بیان هترولوگ تولید شده‌اند. ۳) نانوذرات شبه ویروسی نوترکیب که توسط مهندسی ژنتیک ساخته شده‌اند. در دو نوع اول ساختار ویروس اصلی شکل می گیرد اما در نوع سوم فقط پپتیدهای ایمونوژنیک ویروس بیماریزا به سطح خارجی ویروس گیاهی اتصال داده می شود (Plummer and Manchester 2011). اگرچه ایجاد ایمنی در میزبان، پایه و اساس کاربرد واکسن است، اما این امر روی نانومواد به کاربرده شده در عکس‌برداری و داروها اثر منفی می‌گذارد. بنابراین تلاش‌هایی جهت محافظت از نانوذرات در برابر سیستم ایمنی بدن صورت گرفته است. از مهمترین اقدامات صورت گرفته در این راستا، اتصال زنجیره پلی اتیلن گلیکول (Polyethylene glycol) به سطح خارجی نانوذرات می‌باشد که باعث کاهش اثرمتقابل اختصاصی و ایمنی در برابر این نانوذرات می‌شود (Steinmetz and Manchester 2009).

۲- تحویل هدفمند دارو

نانوذرات هدفمند شده برای روش‌های تشخیص و درمان بسیار مناسب می‌باشند. آن‌ها با ارسال دقیق دارو به نقطهٔ اثر، تاثیر داروها را افزایش و اثرات جانبی و مضر را کاهش می‌دهند. در چند سال گذشته، چندین فرمولاسیون از نانوذرات ویروسی هدفمند شده برای سلول‌های سرطانی مهندسی شده است. به طور مثال می‌توان به استفاده از CPMV، HCSRV وRCNMV در این زمینه اشاره کرد (Ruoslahti *et al.* 2010). از ذرات ویروس موزاییک لوبیاچشم بلبلی همراه شده با لیگاندهای پپتید

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

برای هدف قرار دادن تومور در داخل بدن در شرایط آزمایشگاهی استفاده شده است. این کار با مهندسی ذرات ویروسی که پپتید F56 در سطحشان قرار گرفته انجام شده است. این پپتید به طور اختصاصی به گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGFR-1) متصل می‌شود. فرمولاسیون این ویروس قادر به عبور از لایهٔ اندوتلیال بوده و در داخل تومور متمرکز می‌شود (Brunel *et al.* 2010).

از فرمولاسیون ویروس موزاییک لوبیا چشم بلبلی که با رنگ فروسرخ و پپتیدهای بومبسین (Bombesin) به صورت کووالانسی اصلاح شده نیز برای هدف قرار دادن گیرنده‌های پپتید گاسترین آزاد که در سلول‌های سرطان پروستات افزایش بیان دارند، استفاده می‌شود (Steinmetz *et al.* 2011). این تحقیقات نشان می‌دهد که نانوذرات ویروسی بافت‌های بیمار را به صورت موثر و دقیقی هدف‌گیری می‌کنند و راه را برای توسعهٔ عکس‌برداری از بافت های خاص و دارورسانی اختصاصی فراهم می‌کنند.

۳- نانوذرات ویروسی درمانی و حامل‌های ارسال ژن

نقش طبیعی ویروس‌ها در انتقال اسیدهای نوکلئیک به سلول‌ها، آن‌ها را به عنوان ناقلین ژن درمانی مناسبی تبدیل کرده است. بدین منظور چندین ویروس جانوری در مطالعات بالینی بررسی شده است که به دلیل خطرات ایمنی، تمایل به استفاده از ویروس‌های گیاهی در مقایسه با آن‌ها رو به افزایش است (Yildiz *et al.* 2011). داروهایی مانند دوکسوروبیسین (Doxorubicin)، پاکلیتاکسل (Paclitaxel)، هیگرومایسین و سایر سیتوتوکسین‌ها که داروهایی ضدسرطانی بوده و با مهار فاکتور رشد از تقسیم سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند، با فرمولاسیون‌های هدفمند شده RCNMV، HCRSV، MS2 و M13 بارگیری شده‌اند. در همه موارد سلول‌های سرطانی تیمار شده به طور اختصاصی کشته شده‌اند (Acosta-Ramírez *et al.* 2008).

٤- نانوذرات ویروسی در تصویربرداری

نانوذرات ویروسی می‌توانند از طریق پیوند کوالانسی به مواد عکس‌برداری مختلفی متصل شوند، و در عکس-برداری‌های پزشکی به کار روند. به عنوان مثال، حسگر فلورسنت تهیه شده با ویروس موزاییک لوبیا چشم بلبلی امکان تصویربرداری از رگ‌ها و جریان خون موش زنده و جنین جوجه تا عمق ۵۰۰ میلی متر به مدت ۷۲ ساعت را می‌دهد (Lewis *et al.* 2006). حسگرهای ویروس موزاییک لوبیا چشم بلبلی به طور اختصاصی به سلول‌های اندوتلیال به دلیل وجود ویمنتین (Vimentin) در سطح این سلول‌ها متصل می‌شود و باعث افزایش جذب اندوتلیوم تومور می‌شود (Koudelka *et al.* 2009). از این ویژگی خاص CPMV جهت عکس‌برداری عروقی تومور استفاده می‌کنند (Leong *et al.* 2010). توانایی عکس‌برداری از تومور و سلول‌های سرطانی در مطالعات نشان می‌دهد که این نانوذرات می‌توانند با انواع لایه‌های سلول‌های سرطانی انسان تعامل داشته باشند و در شرایط محیطی بر روی تومورها مستقر شوند (SteinmetzCho *et al.* 2011).

همچنین نانوذرات ویروسی در تکنیک‌های عکس‌برداری پیش رفته از قبیل MRI و برش‌نگاری (Pet scan) به کار برده شده‌اند. مواد هم‌سنجی MRI از ذرات ویروسی از قبیل CPMV، CCMV و MS2 متصل به گادولینیوم تشکیل شده است (Datta *et al.* 2008). در این دستاورد مفید، سطح وسیع نانوذرات بسته به تعداد زیر واحد پروتئینی و تعداد سایت‌های باند شونده در هر زیر واحد، بارگذاری صدها یون گادولینیوم را امکان پذیر می‌سازد.

جمع بندی نهایی

فناوری نانو اصطلاحی کلی برای طیف گسترده‌ای از فناوری‌های نسبتا تازه و نو است. ویروس‌های گیاهی ابزارهای ارزشمندی هستند که به بیونانوتکنولوژی امکان سنتز مواد جدید، حسگرها و دستگاه‌ها را در مقیاس نانو

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

داده، در برنامه‌های کاربردی پزشکی، از تصویربرداری تا تحویل داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند. ویروس‌های گیاهی مختلفی در این راستا مورد مطالعه قرار گرفته، براساس ساختار و عملکردشان، کاربردهای گوناگونی داشته اند. مهمترین موفقیت استفاده از نانوذرات ویروسی در علم نانوپزشکی و درمان بیماری‌ها می‌باشد.

امروزه داروهای فراوانی بر پایهٔ نانوذرات ویروسی تولید و به صورت تجاری مورد استفاده قرار می‌گیرد. به طور کلی می‌توان گفت حوزه نوین علم بیونانوتکنولوژی به سرعت در حال پیشرفت بوده و علمی میان رشته‌ای است که شامل همکاری میان ویروس‌شناسان، شیمی‌دانان، فیزیک‌دانان، دانشمندان علوم مواد و پزشکان می‌باشد.

منابع

Acosta-Ramírez E, Pérez-Flores R, Majeau N, Pastelin-Palacios R, Gil-Cruz C, Ramírez-Saldaña M, Manjarrez-Orduño N, Cervantes-Barragán L, Santos-Argumedo L, Flores-Romo L. 2008. Translating innate response into long-lasting antibody response by the intrinsic antigen-adjuvant properties of papaya mosaic virus. Immunology 124: 186-197.

Allen M, Bulte JW, Liepold L, Basu G, Zywicke HA, Frank JA, Young M, Douglas T. 2005. Paramagnetic viral nanoparticles as potential high-relaxivity magnetic resonance contrast agents. Magnetic Resonance in Medicine 54: 807-812.

Brumfield S, Willits D ,Tang L, Johnson JE, Douglas T, Young M. 2004. Heterologous expression of the modified coat protein of Cowpea chlorotic mottle bromovirus results in the assembly of protein cages with altered architectures and function. Journal of General Virology. 85: 1049-1053

Brunel FM, Lewis JD, Destito G, Steinmetz NF, Manchester M, Stuhlmann H, Dawson PE. 2010. Hydrazone ligation strategy to assemble multifunctional viral nanoparticles for cell imaging and tumor targeting. Nano Letters 10: 1093-1097.

Chatterji A ,Ochoa WF, Ueno T, Lin T, Johnson JE. 2005. A virus-based nanoblock with tunable electrostatic properties. Nano letters 5: 597-602.

Chen C, Daniel M-C, Quinkert ZT, De M, Stein B, Bowman VD, Chipman PR, Rotello VM, Kao CC, Dragnea B. 2006. Nanoparticle-templated assembly of viral protein cages. Nano letters 6: 611-615

Comellas-Aragonès M, Engelkamp H, Claessen VI, Sommerdijk NAJM, Rowan AE, Christianen PCM, Maan JC, Verduin BJM, Cornelissen JJLM, Nolte RJM. 2007. A virus-based single-enzyme nanoreactor. Nature Nanotechnology 2: 635 – 639.

Cuillel M, Zulauf M, Jacrot B. 1983. Self-assembly of brome mosaic virus protein into capsids: Initial and final states of aggregation. Journal of Molecular Bbiology 164: 589-603.

Datta A, Hooker JM, Botta M, Francis MB, Aime S, Raymond KN. 2008. High Relaxivity Gadolinium Hydroxypyridonate-Viral Capsid Conjugates: Nanosized MRI Contrast Agents1. Journal of the American Chemical Society 130: 2546-2552.

Douglas T, Young M. 1998. Host–guest encapsulation of materials by assembled virus protein cages. Nature 393: 152-155.

Douglas T, Young M. 1999. Virus particles as templates for materials synthesis. Advanced Materials 11: 679-681.

Douglas T, Young M. 2006. Viruses: making friends with old foes. Science 312: 873-875.

Eini O, Behjatnia SAA. 2016. The minimal sequence essential for replication and movement of Cotton leaf curl Multan betasatellite DNA by a helper virus in plant cells. Virus Genes 52: 679-689.

Eini O, Dogra S, Selth LA, Dry IB, Randles JW, Rezaian MA. 2009. Interaction with a host ubiquitin-conjugating enzyme is required for the pathogenicity of a geminiviral DNA β satellite. Molecular Plant-Microbe Interactions 22: 737-746.

García JA, Pallás V. 2015. Viral factors involved in plant pathogenesis. Current Opinion in Virology 11: 21-30.

Gerasopoulos K, McCarthy M, Royston E, Culver JN, Ghodssi R. (2008). Nanostructured

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

nickel electrodes using the Tobacco mosaic virus for microbattery applications. Journal of Micromechanics and Microengineering 18: 104003-104012.

McKee S. 2013. RHDV VLP Mediated Delivery of α-Galactosylceramide for Immunotherapy (Doctoral dissertation, University of Otago).

Gillitzer E, Willits D, Young M, Douglas T. 2002. Chemical modification of a viral cage for multivalent presentation. Chemical Communications 20: 2390-2391.

Grasso S, Lico C, Imperatori F, Santi L. 2013. A plant derived multifunctional tool for nanobiotechnology based on Tomato bushy stunt virus. Transgenic Research 22: 519-535.

Hambly E, Suttle CA. 2005. The viriosphere, diversity, and genetic exchange within phage communities. Current Opinion in Microbiology 8: 444-450.

Hassani-Mehraban A, Creutzburg S, Heereveld LV, Kormelink R. 2015. Feasibility of Cowpea chlorotic mottle virus-like particles as scaffold for epitope presentations. BMC Biotechnology 15: 80-97.

Kaiser CR, Flenniken ML, Gillitzer E, Harmsen AL, Harmsen AG, Jutila MA, Douglas T, Young MJ. 2007. Biodistribution studies of protein cage nanoparticles demonstrate broad tissue distribution and rapid clearance in vivo. International Journal of Nanomedicine 2: 715.

Khot LR, Sankaran S, Maja JM, Ehsani R, Schuster EW. 2012. Applications of nanomaterials in agricultural production and crop protection: a review. Crop Protection 35: 64-70.

Klug A. 1999. The tobacco mosaic virus particle: structure and assembly. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences 354: 531-535.

Knez M, Sumser M, Bittner A, Wege C, Jeske H, Hoffmann D, Kuhnke K, Kern K. 2004. Binding the tobacco mosaic virus to inorganic surfaces. Langmuir 20: 441-447.

Koudelka KJ, Destito G, Plummer EM, Trauger SA, Siuzdak G, Manchester M. 2009. Endothelial targeting of *cowpea mosaic virus* (CPMV) via surface vimentin. Plos Pathogens 5: e1000417.

Leong HS, Steinmetz NF, Ablack A, Destito G, Zijlstra A, Stuhlmann H, Manchester M, Lewis JD. 2010. Intravital imaging of embryonic and tumor neovasculature using viral nanoparticles. Nature Protocols 5: 1406 - 1417

Lewis JD, Destito G, Zijlstra A, Gonzalez MJ, Quigley JP, Manchester M, Stuhlmann H. 2006. Viral nanoparticles as tools for intravital vascular imaging. Nature Medicine 12: 354-360.

Liepold L, Anderson S, Willits D, Oltrogge L, Frank J A, Douglas T, Young M. 2007. Viral capsids as MRI contrast agents. Magnetic Resonance in Medicine 58: 871-879.

Lin T, Johnson JE. 2003. Structures of picorna-like plant viruses: implications and applications. Advances in Virus Research 62: 167-239.

Loo L, Guenther RH, Basnayake VR, Lommel SA, Franzen S. 2006. Controlled encapsidation of gold nanoparticles by a viral protein shell. Journal of the American Chemical Society 128: 4502-4503.

Nicaise V. 2014. Crop immunity against viruses: outcomes and future challenges. Frontiers in Plant Science 5: 1-18.

Peek LJ, Middaugh CR, Berkland C. 2008. Nanotechnology in vaccine delivery. Advances in Drug Delivery Review 60:915-928.

Plummer EM, Manchester M. 2011. Viral nanoparticles and virus-like particles: platforms for contemporary vaccine design. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology 3: 174-196.

Porta C, Spall VE, Findlay KC ,Gergerich RC, Farrance CE, Lomonossoff GP. 2003. Cowpea mosaic virus-based chimaeras: effects of inserted peptides on the phenotype, host range, and transmissibility of the modified viruses. Virology 310: 50-63.

Ruoslahti E, Bhatia SN, Sailor MJ. 201 .٠ Targeting of drugs and nanoparticles to tumors. The Journal of Cell Biology 188: 759-768.

Schlick TL, Ding Z, Kovacs EW, Francis MB. 2005. Dual-surface modification of the tobacco mosaic virus. Journal of the American Chemical Society 127: 3718-3723.

Schneemann A, Young MJ. 2003. Viral assembly using heterologous expression systems and cell extracts. Advances in Protein Chemistry 64: 1-36.

Shenton W, Douglas T, Young M, Stubbs G, Mann S. 1999. Inorganic–organic nanotube composites from template mineralization of tobacco mosaic virus. Advanced Materials 11: 253-256**.**

Singh P, Gonzalez MJ, Manchester M. 2006. Viruses and their uses in nanotechnology. Drug Development Research 67: 23–41.

Steinmetz NF, Ablack AL, Hickey JL, Ablack J, Manocha B, Mymryk JS, Luyt LG, Lewis JD. 2011. Intravital imaging of human prostate cancer using viral nanoparticles targeted to gastrin-releasing peptide receptors. Small 7: 1664-1672.

Steinmetz NF, Cho C-F, Ablack A, Lewis JD, Manchester M. 2011. Cowpea mosaic virus nanoparticles target surface vimentin on cancer cells. Nanomedicine 6: 351-364.

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]

Steinmetz NF, Evans DJ. 2007. Utilisation of plant viruses in bionanotechnology. Organic and Biomolecular Chemistry 5: 2891-2902.

Steinmetz NF, Manchester M. 2009. Pegylated viral nanoparticles for biomedicine: the impact of PEG chain length on VNP cell interactions in vitro and ex vivo. Biomacromolecules 10: 784-792.

Suci PA, Varpness Z, Gillitzer E, Douglas T, Young M. 2007. Targeting and photodynamic killing of a microbial pathogen using protein cage architectures functionalized with a photosensitizer. Langmuir 23: 12280-12286.

Tseng RJ, Tsai C, Ma L, Ouyang J, Ozkan CS, Yang Y. 2006. Digital memory device based on tobacco mosaic virus conjugated with nanoparticles. Nature Nanotechnology 1: 72-77.

Wang Q, Kaltgrad E, Lin T, Johnson JE, Finn M. 2002. Natural supramolecular building blocks: wild-type cowpea mosaic virus. Chemistry and Biology 9: 805–811.

Yi H, Nisar S, Lee S-Y, Powers M A, Bentley W E, Payne G F, Ghodssi R, Rubloff G W, Harris M T, Culver J N. 2005. Patterned assembly of genetically modified viral nanotemplates via nucleic acid hybridization. Nano Letters 5: 1931-1936**.**

Yildiz I, Shukla S, Steinmetz NF. 2011. Applications of viral nanoparticles in medicine. Current Opinion in Biotechnology 22: 901-908.

Young M, Debbie W, Uchida M, Douglas T. 2008. Plant viruses as biotemplates for materials and their use in nanotechnology. Annual Review of Phytopathology 46: 361-384.

Zhao X, Fox JM, Olson NH, Baker TS, Young MJ. 1995. In vitro assembly of cowpea chlorotic mottle virus from coat protein expressed in Escherichia coli and in vitro-transcribed viral cdna. Virology 20: 486-494.

Zhao X, Lin Y, Wang Q. 2015. Virus-based scaffolds for tissue engineering applications. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology 7: 534-547.

[Downloaded from gebsj.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1395.5.2.12.9]