مقاله علمی مروری

مجله دوفصل نامه

مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی

ISSN 2588-5073 چاپی

ISSN 2588-5081 الکترونیکی

دوره ۱۰، شماره ۲، پاییز وزمستان ۱۴۰۰

صفحه ۳۲۰-۳۱۱

https://dorl.net/dor/20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4

DOR:20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 10, Number 2
2022

http://gebsj.ir/

https://ecc.isc.ac/showJournal/23064

بسته‌بندی ژنوم در ویروس‌های گیاهی

Genome Packaging in Plant Viruses

احسان حسنوند[۱]، سمیرا پاکباز[۲*]

Ehsan Hasanvand[1], Samira Pakbaz[2*]

۱- دانشجوی دکترای بیماری شناسی گیاهی، گروه گیاهپزشکی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

۲- استادیار گروه گیاهپزشکی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

1. Ph.D. student of Plant Pathology, Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture and Natural Resources, Lorestan University, Khorramabad, Iran
2. Assistant Professor of Department of Plant Pathology, Faculty of Agriculture and Natural Resources, Lorestan University, Khorramabad, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: *Corresponding Author, Email:
samira.pakbaz@gmail.com

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۲۴)

چکیده

ویروس‌ها ذرات شگفت‌انگیزی در طبیعت هستند که برای تکثیر با حداقل مجموعه ژنتیکی طراحی شده‌اند. این فرآیند حیاتی بسیار پیچیده، نیازمند زمان و همکاری هماهنگ تعدادی از پروتئین‌های ویروس و میزبان است. به‌منظور بسته‌بندی ژنوم، زیرواحدهای پروتئینی تکرارشونده ویروسی با یکدیگر و با اسیدهای نوکلئیک ویروسی ارتباط برقرار می‌کنند. اصل کلی حاکم بر بسته‌بندی، برهم‌کنش بین ساختار پروتئین پوششی (Coat Protein) و یک سیگنال خاص در اسیدنوکلئیک است. تکثیر ویروس‌های ssRNA+ و مونتاژ نوکلئوکپسید آن‌ها در سیتوپلاسم رخ می‌دهد و به برهمکنش‌های پروتئین-پروتئین و پروتئین-RNA نیاز دارد. فرآیند بسته‌بندی در آن‌ها خودبه‌خودی بوده و به ATP نیاز ندارد. برهم‌کنش بین زیرواحدهای پروتئین پوششی و RNA ژنومی توسط یک ساختار منحصربه‌فرد در توالی که تمایل بسیار زیادی برای برهم‌کنش با پروتئین پوششی دارد، کنترل می‌شود. وجود این ساختارهای خاص در اسیدنوکلئیک ویروس که سیگنال بسته‌بندی (Packaging signal) یا OAS (Origin of assembly sequence) نام دارند، سبب تمایز اسیدنوکلئیک‌های ویروسی از سایر مولکول‌های RNA سلولی موجود در ناحیه‌ای که مونتاژ در آن روی می‌دهد، می‌شود. دانش کلی از سازوکارهای دقیق ویروسی، شکل‌گیری پیکره و اجتماع ویروس‌ها و بسته‌بندی ژنوم آن‌ها که منجر به تشکیل ساختارهای پایدار ویروسی می‌شوند یک پیش نیاز مهم برای درک زیست‌شناسی کلی ویروس‌ها می‌باشد.

واژه‌های کلیدی

اسیدنوکلئیک،
بسته‌بندی،
پروتئین پوششی،
مونتاژ،
ویروس

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 10, Number 2, 2022

Abstract

Viruses are the amazing particles in nature that is designed to reproduce with a minimal genetic set. This vital process is very complex and requires the time and coordinated activities of a number of virus and host proteins. In order to the genome packaging, the virus protein subunits interact with each other and with viral nucleic acids. The general principle in packaging is the interaction between the structure of coat protein and a specific signal in RNA. Replication of +ssRNA viruses and their nucleocapsid assembly occurs in the cytoplasm and requires Pro-Pro and Pro-RNA interactions. The packaging process in them is spontaneous and does not require ATP. The interaction between the coat protein subunits and the genomic RNA is controlled by a unique structure in the sequence that is highly desired to interaction with the coat protein. The presence of these unique structures in the viral nucleic acid, called the packaging signal or OAS (origin of assembly sequence), causes viral nucleic acid to be distinguished from other cellular RNA molecules in the region which assembly takes place. General knowledge of the precise mechanisms of viruses, the configuration and aggregation of viruses, and the packing of their genomes that lead to the formation of stable viral structures is an important prerequisite for understanding the overall biology of viruses.

Keywords: Assembly, Coat protein, Nucleic acid, Packaging, Virus.

مقدمه

همه ویروس‌ها انگل اجباری درون سلولی‌اند و نیازمند یک میزبان مناسب که در آن تکثیر و گسترش یابند. ویروس‌ها استراتژی‌های متنوعی جهت تکثیر در سلول میزبان دارند و فضای سلول را جهت ساخت پیکره خود اشغال می‌کنند. به این ترتیب پیش‌سازها به صورت ویروس آلوده‌کننده درون سلولی بسته‌بندی می‌شوند. پوشش‌دار شدن و مونتاژ ژنوم در ویروس‌های گیاهی و ویروس-های آلوده‌کننده جانوران و سایر یوکاریوت‌ها، یک مرحله اصلی از چرخه آلودگی ویروس بوده و فرآیندی اساسی، پیچیده، نیازمند زمان و همکاری هماهنگ تعدادی از پروتئین‌های ویروسی و میزبان است با این حال، جزئیات آن به طور کامل شناخته نشده و اطلاعات موجود بر اساس به کارگیری اشعه X، فن‌آوری Yeast two hybrid و میکروسکوپ الکترونی در دسترس قرار گرفته است (Wang *et al.* 2015). به طور کلی هر ویروس گیاهی شامل اسیدنوکلئیک آلوده‌کننده یا ژنوم است که درون پوشش پروتئینی (Coat Protein, CP) قرار گرفته است (نوکلئوکپسید). در واقع پوشش پروتئینی مانند حفاظی، اسیدنوکلئیک ویروس را در بر می‌گیرد. در اغلب گروه‌های ویروس‌های گیاهی، ژنوم که حاوی اطلاعات لازم جهت همانندسازی ویروس است از نوع اسید ریبونوکلئیک (RNA) است، ولی اسید دئوکسی ریبونوکلئیک (DNA) نیز در ویروس‌های گروه‌های *Nanoviridae*، *Caulimoviridae* و *Geminiviridae* وجود دارد. مسیرهای مونتاژ در بیشتر ویروس‌ها متفاوت است، اما ویژگی‌های مشترک در گروه‌های خاص مشاهده می‌شود (Matthews, 1979). در این مقاله به توضیح انواع سازوکار بسته‌بندی ژنوم در گروه‌های مختلف ویروس‌های گیاهی و مسیرهای سیگنالی آن‌ها پرداخته می‌شود و هدف ترسیم یک الگوی کلی از بسته بندی ژنوم ویروس‌هاست که می‌تواند به درک بهتر این مرحله اساسی از چرخه آلودگی ویروسی کمک کند.

مکانیسم بسته‌بندی در ویروس‌های گیاهی با ژنوم RNA

خصوصیات عمومی مونتاژ نوکلئوکپسید: مونتاژ ویروس‌های بیماری‌زا یک فرآیند است که به زیرواحدهای پروتئینی کوچک، مشابه و تکرارشونده نیاز دارد که با دقت و نظم بالایی با یکدیگر و با اسیدهای نوکلئیک ویروسی ارتباط برقرار کنند. بنابراین اصل کلی حاکم بر بسته‌بندی RNA، برهم‌کنش بین ساختار پروتئین پوششی (CP) و یک سیگنال خاص از RNA است. اگرچه سازوکارهایی که بسته‌بندی انتخابی ژنوم‌های ویروسی و پوشش-

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

دار شدن ویروس‌های بیماری‌زا را کنترل می‌کنند، ممکن است تحت تأثیر عواملی غیر از پروتئین پوششی و توالی خاصی از اسیدنوکلئیک باشند. به طور مثال درگیری احتمالی پروتئین‌های رپلیکاز، یک نمونه از آن است (Rao, 2006). بسته‌بندی RNA به عوامل مختلفی بستگی دارد: ۱) یک یا چند سیگنال بسته‌بندی، ۲) همانندسازی RNA، ۳) ترجمه، ٤) کارخانه‌های ویروس‌سازی (سلول میزبان)، ۵) خصوصیات فیزیکی RNA. سهم نسبی هر یک از این عوامل در بسته‌بندی برای هر ویروس متفاوت است. مونتاژ نوکلئوکپسید و تکثیر ویروس‌های ssRNA+ در سیتوپلاسم رخ می‌دهد. به طور تقریبی در همه ویروس‌های ssRNA+، پوشش‌دار شدن ژنوم به بسته‌بندی RNA ژنومی (gRNA) در سلول آلوده نیاز دارد (Wang *et al.* 2015). یکی از جالب‌ترین ویژگی‌های ویروس‌های ssRNA+ از نظر مونتاژ این است که برخلاف ویروس‌های dsDNA (double-stranded DNA)، مونتاژ و بسته‌بندی RNA فرآیندهای خودبه‌خودی هستند و به ATP نیاز ندارند. آن‌ها بسته به برهم‌کنش‌های پروتئین–RNA و پروتئین–پروتئین به یکدیگر متصل می‌شوند. این مدل، با مونتاژ ویروس‌های رشته‌ای DNA و RNA دورشته‌ای بسیار متفاوت است (Cadena-Nava *et al.* 2012).

در ویروس‌های RNA تک‌رشته‌ای منفی Negative single strand RNA virus (NSRV) نیز، مونتاژ نوکلئوکپسید به کمک پروتئین پوششی و RNA ژنومی ویروس انجام می‌شود. زیر واحدهای پروتئین پوششی در امتداد طول RNA ژنومی تک‌رشته‌ای، به آن متصل می‌شوند. این روند یا فرآیند پوشش‌دار شدن ژنوم، هم‌زمان با همانندسازی ژنومی اتفاق می‌افتد. در نوکلئوکپسید یک فضای خالی در پروتئین وجود دارد که RNA ویروسی از آن قسمت جدا می‌شود. در پیکره ویروسی، RNA به منظور در معرض قرار دادن توالی الگو جهت رونویسی و تکثیر، باید به طور موقت از پوشش پروتئینی جدا شود. برهم‌کنش‌های مولکولی متقابلی بین زیرواحدهای پروتئینی به صورت خطی در امتداد نوکلئوکپسید وجود دارد تا ساختار آن حفظ شود. آنچه که ویروس‌های RNA تک‌رشته‌ای منفی (ssRNA-) را از بقیه ویروس‌ها جدا می‌کند این است که ژنوم آن‌ها به عنوان الگو برای ساخت RNA ویروسی و آلوده‌کننده عمل می‌کند. ویژگی‌های مشترک پوشش‌دار شدن RNA، تنها رابطه تکاملی ویروس‌های RNA تک‌رشته‌ای منفی را ترسیم نمی‌کند، بلکه درک سازوکار تکثیر آن‌ها را نیز فراهم می‌کند (Green *et al.* 2014).

مکانیسم بسته‌بندی ژنوم: مونتاژ در ویروس‌ها به کپی‌های متعددی از یک محصول ژنی (پروتئین پوششی یا کپسید) و یک نسخه RNA ژنومی (gRNA) نیاز دارد و این شرایط برای اکثر ویروس‌های گیاهی صدق می‌کند (Rao *et al.* 2006). ویروس‌هایی وجود دارند که ژنوم خود را به چند بخش تقسیم می‌کنند. این ویروس‌ها ژنوم تقسیم شده خود را در یک یا چند پیکره بسته‌بندی می‌کنند. به عنوان مثال ژنوم‌های ویروس پیسک سبزرد نخودفرنگی (*Cowpea chlorotic mottle virus*, CCMV) و ویروس موزائیک جاروی علفی (*Brome mosaic virus*, BMV) هر دو از خانواده *Bromoviridae* به سه قطعه gRNA تقسیم می‌شوند. علاوه‌براین، یک مولکول RNA اضافی به نام RNA زیرژنومی (subgenomic RNA, sgRNA) نیز در پیکره بسته‌بندی می‌شود. RNAهای یک و دو در کپسیدهای مختلف بسته‌بندی می‌شوند، درحالی‌که RNAهای سه و چهار (RNA زیرژنومی، sgRNA) در یک کپسید با نسبت یک به یک بسته‌بندی می‌شوند. سادگی ساختار برخی ویروس‌های گیاهی و باکتریوفاژها این امکان را داده است که در شرایط آزمایشگاهی آن‌ها را از اجزای خالص شده به ذرات آلوده‌کننده مونتاژ کنند. روش‌های درون شیشه (invitro) برای درک اصول فیزیکی کنترل مونتاژ کپسید‌های خالی، نوکلئوکپسیدها و همچنین بسته‌بندی RNA بسیار با اهمیت هستند. پژوهش‌ها نشان داده است که: ۱) مونتاژ ویروس‌های ssRNA+ به برهمکنش‌های پروتئین–پروتئین و پروتئین–RNA نیاز دارد. ۲) این روند خودبه‌خودی است. ۳) کپسید مونتاژ شده و RNA به یکدیگر متصل می‌شوند. علاوه‌براین، آزمایشات این امکان را دادند که از ویروس‌ها به عنوان ابزارهای بیوتکنولوژی در علوم زیستی، شیمی و نانوپزشکی استفاده شود (Tapia-Moreno *et al.* 2017).

آزمایشات انجام شده برای درک مونتاژ و بسته‌بندی هم در حضور و هم در عدم حضور برهم‌کنش‌های خاص پروتئین–RNA بسیار مفید بوده‌اند. مطالعه‌ای که روی ویروس کوتولگی سبزرد

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

نخودفرنگی (*Cowpea chlorotic dwarf virus*, CpCDV) انجام گرفت نشان داد که صرف‌نظر از برهم‌کنش‌های خاص پروتئین-RNA، طول RNA بسته‌بندی شده نیز به شدت به فرآیند بسته-بندی کمک می‌کند. از طرفی، پژوهشگران نشان دادند که در ویروس وابسته نکروتیک توتون (Satellite *Tobacco necrotic virus*, STNV)، بسته‌بندی انتخابی gRNA بستگی به برهم‌کنش-های خاص پروتئین-RNA ژنومی دارد. این برهم‌کنش‌ها توسط یک‌سری عناصر RNA مشابه PS (Packaging Signal) یا سیگنال بسته‌بندی که در gRNA توزیع می‌شوند، کنترل می‌شوند. سیگنال بسته‌بندی به طور معمول به عنوان یک ساختار منحصربه‌فرد در توالی RNA ژنومی تعریف می‌شود که در مقایسه با طول ژنوم بسیار کوتاه است و از تمایل بسیار زیادی برای برهم‌کنش با پروتئین پوششی برخوردار است. در پژوهشی با استفاده از روش-های آزمایشگاهی و ریاضیات نشان دادند که در بعضی موارد بسته‌بندی انتخابی نه تنها به سیگنال بسته‌بندی ابتدایی یا استاندارد، بلکه به یک‌سری عناصر مشابه PS نیاز دارد که الگوی آن را به طور کامل تغییر دهد. مفهوم اصلی سازوکار اتصال با میل بالا بین سیگنال بسته‌بندی و پروتئین پوششی همیشه با برخی از داده‌های درون شیشه (invitro) و درون موجود زنده (invivo) سازگار نیست (Comas-Garcia *et al.* 2019). پیشنهاد شده است که سیگنال بسته‌بندی می‌تواند به عنوان هسته یا کلید ساختاری عمل کند. به‌غیر از سیگنال بسته‌بندی و یا عناصر شبیه آن عوامل دیگری نیز وجود دارند که باید مورد توجه قرار گیرند. داده‌های بیوشیمیایی، ویروسی و ساختاری نشان می‌دهد که بسته‌بندی RNA بسیار پیچیده‌تر از مدلی است که به طور خاص به حضور سیگنال بسته‌بندی بستگی داشته باشد. به عنوان مثال، تنها وظیفه و عملکرد RdRp (RNA dependent RNA Polymerase) سنتز RNA ویروسی نیست (Chatel-Chaix *et al.* 2014). پژوهشی نشان داد که ژن RdRp به همراه ژن پروتئین حرکتی در بروز علایم و سیستمیک شدن ویروس برگ بادبزنی مو (*Grapevine fanleaf virus*, GFLV) نقش دارد (Pakbaz *et al.* 2016). هم-چنین ساخت سازه سنجاق‌سری حاوی ژن RdRp ویروس برگ بادبزنی مو و القای آن در گیاه توتون تراریخته سبب شد آلودگی و علایم ویروسی در گیاهان بروز نکند و یا با تأخیر ظاهر شود (Pakbaz *et al.* 2018).

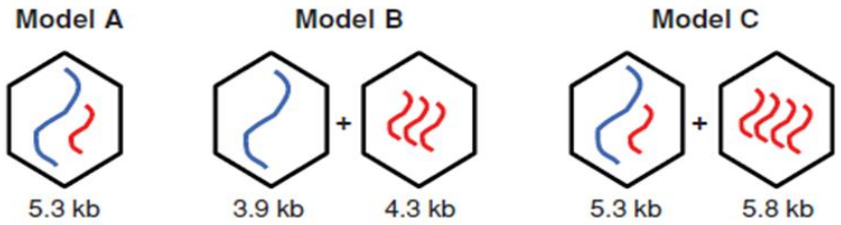
علاوه‌براین، آنزیم RdRp و یا برخی از زیرواحدهای آن می‌توانند اندام‌ها و غشاهای مختلف را بازسازی کنند. بازسازی غشاء با تشکیل وزیکول‌ها، RNA ژنومی را از فضای داخلی شبکه آندوپلاسمی زبر جدا می‌کند. به نظر می‌رسد این تفکیک برای ویروس‌های *Flaviviridae* بسیار مهم است. این تفکیک در BMV ابتدا در یک سیستم مبتنی بر مخمر مشاهده شد (Diaz *et al.* 2015). با این حال پژوهشگران در سال ۲۰۱٤ نشان دادند که نقش RdRp در بسته‌بندی انتخابی RNA ویروس BMV به دلیل تقسیم‌بندی RNA ژنومی نیست، بلکه به دلیل برهم‌کنش مستقیم بین RdRp و پروتئین پوششی است (Chaturvedi *et al.* 2014).

تکثیر و ترجمه به فرآیند بسته‌بندی کمک می‌کنند؟ در شرایط آزمایشگاهی، مونتاژ BMV به سیگنال بسته‌بندی نیاز دارد که در موقعیت 3'UTR در هر چهار RNA ویروس BMV قرار دارد. این یک توالی بسیار محافظت‌شده با طول ۲۰۰ نوکلئوتید است که می‌تواند در یک ساختار شبه tRNA (tRNA like structure, TLS) جمع شود. حذف این توالی، مونتاژ آزمایشگاهی را در هر یک از چهار RNA ویروس BMV مختل و مهار می‌کند. جالب اینجاست که افزودن TLS (به عنوان یک مولکول جداگانه) باعث انجام مونتاژ آزمایشگاهی می‌شود. حتی افزودن tRNAهای غیرویروسی برای مونتاژ مؤثر پیکره کافی است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که انتهای '۳ در UTR (TLS) در واقع یک سیگنال بسته-بندی است (Choi and Roa, 2003). شاید جالب‌ترین نتیجه این است که بسته‌بندی مؤثر RNA زیرژنومی (sgRNA) نه تنها به همانندسازی RNA بستگی دارد، بلکه به ترجمه نیز بستگی دارد (Annamalai and Roa, 2006). آنزیم RdRp با افزایش تعداد RNAهای ویروسی به بسته‌بندی انتخابی کمک می‌کند. علاوه-براین، پژوهشگران نشان دادند که جهت بسته‌بندی ژنوم به برهم-کنش‌های فیزیکی و مستقیم بین پروتئین‌های RdRp و پروتئین پوششی نیاز است که در BMV برای فرآیند بسته‌بندی ضروری است. بنابراین مشخص شد که سیگنال بسته‌بندی برای اکثر ویروس‌ها لازم است، اما کافی نیست و جهت ایجاد RNA

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

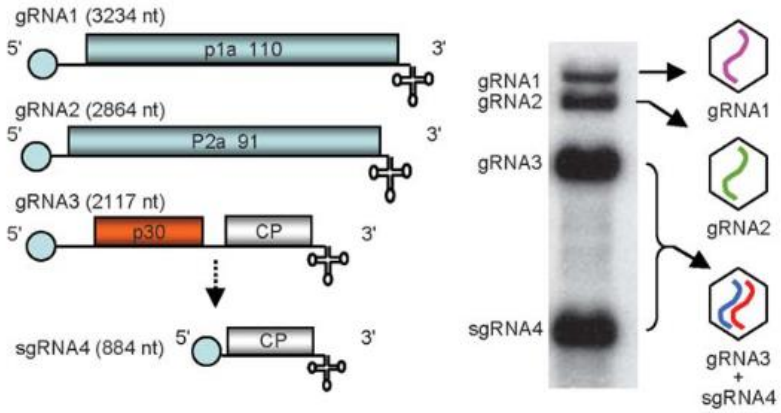
ویروسی مناسب برای بسته‌بندی به تکثیر و یا ترجمه نیاز است (Chaturvedi *et al.* 2014).

پیکربندی ژنوم: ویروس‌ها طیف گسترده‌ای از پیکربندی ژنوم را نشان می‌دهند و ژنوم یک ویروس گیاهی از نوع RNA می‌تواند به صورت یک‌پارچه و یا قطعه قطعه شده و چندبخشی باشد. جنس‌های *Tymovirus*، *Luteovirus*، *Sobemovirus* و *Tombusvirus* دارای ژنوم تک بخشی هستند که این ژنوم در یک پیکره قرار می‌گیرد و RNA زیرژنومی (sgRNA) این ویروس‌ها در پیکره دیگری قرار می‌گیرد. ژنوم دوبخشی شامل جنس‌های *Comovirus*، *Nepovirus* و *Dainthovirus* بوده که برخی مانند *Nepovirus* و *Comovirus* داخل دو پیکره و برخی مانند *Dainthovirus* در یک پیکره قرار می‌گیرند (شکل ۱) (Rao, 2006). ژنوم سه بخشی شامل جنس‌های *Bromovirus*، *Cucumovirus* و *Alfamovirus* می‌باشد که gRNA و sgRNA در پیکره‌های مختلف قرار می‌گیرند. به طور مثال gRNA در جنس-های *Bromovirus* و *Cucumovirus* در دو پیکره جداگانه و sgRNA در پیکره سوم قرار می‌گیرد (شکل ۲). در این نوع ژنوم پیکره‌های مونتاژ شده از نظر اندازه و ظاهری ناهمگون هستند. در جنس *Alfamovirus* سه تا gRNA در پیکره‌های ایزومتریک جداگانه و sgRNA در پیکره چهارم که باسیلی شکل است قرار می‌گیرند. هم‌چنین gRNA و RNAهای ثانویه مثل sgRNA و satRNA (satellite RNA) و DI-RNAs (Defective Intrerfering RNA) جهت شروع آلودگی ضروری نیستند، اما در تکثیر و بسته‌بندی ویروس حضور دارند و تاکنون نقش آن‌ها در بسته‌بندی به صورت مستقل یا همراه با gRNA مشخص نشده است (Simon *et al.* 2004).



شکل ۱- طرح‌های مختلف بسته‌بندی RNAهای ژنومی دوبخشی در ویروس‌ها. مدل A) فقط یک نوع پیکره که شامل یک کپی از هر RNA است و با هم در یک پیکره قرار می‌گیرند. مدل B) دو نوع پیکره، یکی با یک کپی از RNA1 و دیگری با سه نسخه از RNA2. مدل C) ترکیبی از مدل‌های A و B، دو نوع پیکره که یکی با یک کپی از هر یک از RNA1 و RNA2 و دیگری با چهار نسخه از RNA2. در شکل RNA1 با رنگ آبی و RNA2 با رنگ قرمز نمایش داده شده است.

Fig1. Various schemes for the packaging of bipartite genomic RNAs into virions. Model A) displays only one virion type containing a copy of each RNA together in a single virion. Model B) displays two virion types: one with a single copy of RNA1 and the other with three copies of RNA2. Model C) a hybrid of Models A and B, displays two virion types: one with a copy of each of RNA1 and RNA2 and the other with four copies of RNA2. RNA1: Blue and RNA2: Red.



شکل ۲- تصویر شماتیک از سازماندهی ژنومی و پروفایل بسته‌بندی پیکره ویروس در ویروس سه بخشی BMV. دایره پر شده در انتهای '۵ ساختار کلاهک و یک برگ شبدر در انتهای '۳ نشان دهنده TLS است.

Fig2. Schematic illustration of genome organization and virion packaging profile representing configuration of tripartite virus (BMV). The filled circle at the 5′ end represents cap structure and a 3′ clover leaf represents TLS.

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

برهم‌کنش مولکولی

چهار نوع برهم‌کنش به بسته‌بندی و مونتاژ ژنوم ویروس کمک می‌کند:

۱) برهم‌کنش پروتئین-پروتئین: نقش مهمی در مونتاژ پیکره دارد. جنس‌های *Tymovirus* و *Comovirus* اغلب از طریق این برهم-کنش به‌وجود می‌آیند. در این نوع برهم‌کنش کپسید در غیاب RNA می‌تواند شکل بگیرد.

۲) برهم‌کنش پروتئین-RNA: جنس‌های *Bromovirus*، *Cucuomovirus* و *Alfamovirus* اغلب از طریق این برهم‌کنش به‌وجود می‌آیند. در این ویروس‌ها شکل‌گیری کپسید نیازمند وجود RNA به عنوان هسته اصلی است و کپسیدهای خالی داخل محیط زنده (invivo) پیدا نمی‌شوند. این برهم‌کنش منحصراً تضمین‌کننده پیکره ویروس‌های دارای RNA است. دیگر پروتئین‌های رمزگذاری شده مانند رپلیکاز در این فرآیند شرکت می‌کنند (Annamalai *et al.* 2006).

۳) برهم‌کنش پروتئین-RNA مستقل از توالی: جهت تثبیت RNAهای محصور شده با کپسید است .N-terminal ARM (Argenine-arch RNA-binding Motif) در پروتئین پوششی چندین ویروس با ژنوم از نوع RNA دیده شده است، هرچند توسط میکروسکوپ الکترونی در ساختار کپسید مشاهده نشده، اما در برهم‌کنش با RNA درون کپسید مؤثر است. در طی فرآیند پوشش‌دار شدن ژنوم، برهم‌کنش بین باقیمانده ناحیه N-ARM و فسفات‌های RNA، مونتاژ پیکره‌های آلودگی را تثبیت می‌کند (Johnson, 2003).

٤) برهم‌کنش پروتئین-RNA وابسته به توالی: این برهم‌کنش جهت شروع فرآیند مونتاژ ویروس حیاتی است. هم‌چنین برهم-کنش وابسته به توالی یا توالی خاص بین RNA و پروتئین پوششی پیش‌بینی شده است تا اطمینان حاصل شود که اکثر پیکره‌های مونتاژ شده منحصراً حاوی RNA ویروسی هستند (Venter *et al.* 2005).

سیگنال‌های بسته‌بندی: در حین بسته‌بندی، اسیدهای نوکلئیک ویروسی باید از سایر مولکول‌های RNA سلولی موجود در ناحیه‌ای که مونتاژ در آن روی می‌دهد، متمایز شوند. چنین فرآیندی نتیجه شناخت توالی‌ها یا ساختارهای منحصربه فردی از اسیدنوکلئیک ویروس است که اغلب OAS (Origin of assembly sequence) یا سیگنال بسته‌بندی نامیده می‌شود. در ویروس‌های دارای RNA و آلوده کننده یوکاریوت‌ها، مشخص-ترین سیگنال بسته‌بندی مربوط به ویروس موزائیک توتون (*Tobacco mosaic virus*, TMV) است که یک ویروس RNA گیاهی است که در آن برهم‌کنش ویژه بین پروتئین پوششی و یک ناحیه ٦٩ نوکلئوتیدی از ژن پروتئین حرکتی (Movement Protein, MP) منجر به عمل مونتاژ پیکره می‌شود. در بین ویروس‌های RNA گیاهی با تقارن بیست وجهی (Icosahedral)، عناصری که به عنوان سیگنال‌های بسته‌بندی خاص عمل می‌کنند، فقط در مدل تک بخشی مثل ویروس چروکیدگی شلغم (*Turnip crinkle virus*, TCV) و سه بخشی مثل BMV شناسایی شده‌اند. با این حال، وجود سیگنال بسته‌بندی به تنهایی ضمانت کننده بسته‌بندی RNA ویروس‌ها نیست. چندین فاکتور از خصوصیات سیگنال بسته‌بندی مانند ساختار ثانویه، موقعیت ژنومی و محل آن (سیس یا ترانس) نیز بر بازده بسته‌بندی تأثیر می‌گذارد (Choi *et al.* 2003).

یکی از شناخته‌ترین سیگنال‌های بسته‌بندی و فرآیندهای مونتاژ، ویروس موزائیک توتون (TMV) است. در صورت عدم وجود اسیدنوکلئیک و تحت شرایط غیرفیزیولوژیکی، پروتئین پوششی در TMV می‌تواند در شرایط آزمایشگاهی به ساختاری شبیه کپسید مونتاژ شود. این نشان می‌دهد که نه حضور سیگنال بسته-بندی و نه RNA یک نیاز مطلق برای مونتاژ کپسید آزمایشگاهی نیست. بنابراین این یک واقعیت است که کپسیدها می‌توانند بدون حضور RNA تحت شرایط محلول که بسیار متفاوت از فیزیولوژیکی است، مونتاژ شوند. در نتیجه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین باید برای غلبه بر عدم وجود یک الگوی هسته‌ساز مثل سیگنال بسته‌بندی و RNA تغییر کند. TMV را می‌توان در حضور RNA هترولوگ مونتاژ کرد، با این حال این فرآیند در حضور RNA همولوگ TMV کارآمدتر است. نتایج مشابهی هنگام مقایسه مونتاژ پروتئین پوششی در TMV در حضور Pol I و PolyA و RNA همولوگ مشاهده شد. این نتایج با سازوکاری که

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

در آن سیگنال بسته‌بندی به عنوان یک هسته برای مونتاژ کپسید است، مطابقت دارد. در حقیقت اختلال در سیگنال‌های بسته‌بندی برای جلوگیری از مونتاژ آزمایشگاهی کافی می‌باشد. به عنوان مثال اتصال مولکول‌های آلی کوچک به سیگنال‌های بسته‌بندی برای جلوگیری از این فرآیند کافی است. این پدیده مهار با واسطه دارو از فرضیه‌ای پشتیبانی می‌کند که در آن مونتاژ آزمایشگاهی TMV بسیار وابسته به وجود سیگنال‌های بسته‌بندی باشد (Gao *et al.* 2012).

پژوهشگران از آزمایشات جداسازی برای شناختن سیگنال بسته-بندی TCV استفاده کردند و دریافتند که سیگنال بسته‌بندی این ویروس یک توالی RNA کوچک در ژن پروتئین پوششی است. آن‌ها سیگنال بسته‌بندی TCV را در gRNA ویروس کوتولگی بوته انبوهی گوجه‌فرنگی (*Tomato bushy stunt virus*, TBSV) وارد کردند (که به آن chimeric RNA گویند) تا بتوانند آزمایشات رقابت بین این دو ویروس را در پروتوپلاست انجام دهند. این آزمایشات نشان داد که قرار دادن سیگنال بسته‌بندی TCV درون gRNA ویروس TBSV، باعث بسته‌بندی RNA غیرهم‌جنس TBSV توسط پروتئین پوششی TCV می‌شود. آن‌ها هم‌چنین نشان دادند که بازده بسته‌بندی chimeric RNA نیز به طول RNA بستگی دارد. با نزدیک شدن طول chimeric RNA به wild-type (WT) بازده بسته‌بندی افزایش می‌یابد (Comas-Garcia *et al.* 2012).

مکانیسم بسته‌بندی در ویروس‌های گیاهی با ژنوم DNA : در خانواده‌های ویروسی *Caulimoviridae* و *Geminiviridae* که آلوده‌کننده گیاهان هستند، اسیدنوکلئیک از نوع دئوکسی ریبونوکلئیک (DNA) است (Matthews, 1979). مسیرهای مونتاژ ویروس‌ها با هم متفاوت است، اما در برخی گروه‌ها، ویژگی های مشترک دیده می‌شود. به عنوان مثال در ویروس‌های dsDNA علی‌رغم تفاوت‌های آشکار آن‌ها، مسیرهای مشترکی وجود دارد. آلودگی سلول میزبان در نهایت منجر به سنتز پروتئین‌های کپسید می‌شود که به صورت مجتمع هستند. هم‌زمان DNA ویروس تولید نسخه‌های متعددی از ژنوم ویروس می‌کند. در مونتاژ یک ویروس آلوده‌کننده، ژنوم باید در ناحیه منحصربه فردی از پروکپسید خالی، بسته‌بندی شود. این فرآیند، نشان‌دهنده تقاطعی از مسیرهای سنتز کپسید و DNA است که مرحله ضروری در مونتاژ ویروس می‌باشد. در این موارد DNA ویروس مثل Concatomer خطی از ژنوم ویروس تکثیر می‌یابد. کنکتومر در واقع یک مولکول DNA طویل است که از چند نسخه توالی DNA مشابه که به صورت پشت سرهم قرار گرفته‌اند ایجاد شده است که در نتیجه همانندسازی به روش دایره غلتان ساخته می-شود. مونتاژ یک ویروس به طور هم‌زمان نیازمند ژنوم‌های منحصربه فرد است که از برش ژنوم کنکتومر ایجاد شده‌اند و در کپسید خالی بسته‌بندی می‌شوند. مانند ساخت یک کاردستی که برش‌های مختلف روی کاغذ ایجاد می‌شود و سپس با کنار هم قرار گرفتن و بسته‌بندی برش‌ها یک طرح به دست می‌آید. آنزیم Terminase به طور معمول در این ویروس‌ها نقش مستقیمی در بسته‌بندی ژنوم دارد. این آنزیم از زیرواحدهای کوچک ۲۱–۱۸ کیلودالتون و زیرواحدهای بزرگ ۷۲–۴۹ کیلودالتون تشکیل شده است (Catalano, 2005; Johnson, 2003).

بسته‌بندی ویروس‌هایی با ژنوم از نوع DNA از طریق اتصال ویژه پروتئین‌های ترمیناز به محل آغاز بسته‌بندی روی کنکتومر ویروس انجام می‌شود. تشخیص ویژه ژنوم DNA با زیرواحد کوچک ترمیناز انجام می‌گیرد. پس از مونتاژ یک هسته فعال متمرکز در زیرواحد بزرگ، دو رشته را می‌برد و یک ژنوم نهایی بالغ آماده-سازی شده جهت بسته‌بندی DNA تشکیل می‌شود. سپس این نوکلئوکپسیدها به یک درگاه حلقه‌ای شکل متصل می‌شوند که در یک رأس کپسید مستقر می‌گردد و با ایجاد شکافی، DNA وارد کپسید می‌شود. جزئیات این برهم‌کنش‌ها مبهم است. در این نوع ویروس‌ها بسته‌بندی با هیدرولیز ATP تأمین انرژی می‌کند. توسعه و ایجاد کپسیدی با ساختار زاویه‌دار نیازمند سازماندهی پروتئین‌های کپسید می‌باشد و پیوند فیزیکی متقابل بین زیرواحدهای پروتئینی کپسید سبب تثبیت، استحکام و نیز ایجاد یک ساختار ایده‌آل می‌شود. در واقع یک موتور بیولوژیکی منجر به بسته‌بندی DNA به صورت فشرده می‌شود. ترمیناز دوباره دو رشته را برش می‌زند تا ژنوم فرآیند بسته‌بندی را کامل کند و کپسید پر از DNA (کمپلکس ترمیناز–کنکتومر) می‌شود. فعالیت نوکلئازی زیرواحد بزرگ ترمیناز یک روش مؤثر جهت پر شدن

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

فضای کپسید است. اضافه کردن پروتئین‌های پایان، مونتاژ یک ویروس آلوده را کامل می‌کند و آغازی برای تکرار چرخه بسته-بندی DNA است (Catalano, 2005; Johnson, 2003).

کاربرد بسته‌بندی ژنوم و نوکلئوکپسیدها: سطح داخلی پوشش پروتئینی ویروس بار مثبت دارد و می‌تواند به طور مستقیم برای بسته‌بندی و کپسوله کردن مولکول‌هایی با بار منفی استفاده شود. علاوه‌براین، سطح داخلی کپسید می‌تواند از طریق طراحی‌های پروتئینی و مهندسی ژنتیک تغییر کند و در حالی‌که توانایی مونتاژ را حفظ می‌کند، بار منفی خالصی را ارائه دهد. بر اساس این اصول، مولکول‌ها و داروهایی که بار مثبت دارند نیز می‌توانند درون کپسید ویروس بسته‌بندی شوند (Singh *et al.* 2006; Costello *et al.* 2013). ویروس‌ها به طور معمول مواد ژنتیکی خود را درون کپسید بسته‌بندی می‌کنند. اما اصولی که برای بسته-بندی RNA و DNA ویروسی استفاده می‌شود، می‌تواند برای بسته‌بندی محموله یا بارهای وظیفه‌دار نیز استفاده شود. پیکره‌های ویروسی به‌خاطر داشتن مزایایی از جمله سازگاری زیستی، قابلیت حل در آب و کارایی بالا می‌توانند به‌عنوان سیستم‌های ناقل پروتئین عمل کنند. بنابراین می‌توان از پوشش پروتئینی چند بعدی ویروس‌های میله‌ای یا ایزومتریک به عنوان نانوذرات زیستی در داروسازی استفاده کرد (Khot *et al.* 2012; Alishiri *et al.* 2015). از نانوذرات ویروسی می‌توان برای رساندن محموله‌های دارویی سمی به تومورها در سلول‌های سرطانی استفاده کرد که به دلیل تجمع دارو در داخل تومور، سبب کاهش عوارض جانبی و سیستمیک می‌شوند. بدین منظور، در صورت استفاده از PVX (*Potato virus X*)، سازوکارهای فعال هدف‌گیری و تجمع نانوذرات در تومورها از طریق فرآیندهای غیرفعال افزایش می-یابد. PVX با ساختار رشته‌ای انعطاف‌پذیر به عنوان یک نانوذره مبتنی بر پروتئین، به دلیل ابعاد بزرگتر در مقایسه با نانو ذرات کروی، توانایی بالاتری در مهار تومور دارد و می‌تواند محموله‌های زیادی را حمل کنند و به جهت خواص عملکردی منحصربه فرد، در پزشکی بسیار مناسب‌تر از نانومواد مصنوعی عمل می‌کند. علاوه‌براین، نانوذرات PVX دارای سمیت بسیار کمی در داخل بدن هستند (Roder *et al.* 2019). هرچند که ساختار رشته‌ای PVX باعث افزایش کارایی انتقال در تحویل دارو می‌شود، اما پژوهش‌ها نشان داده است که کپسید ذرات ویروسی بیست وجهی مانند ویروس موزائیک لوبیا چشم بلبلی (*Cowpea mosaic virus*, CPMV) تحریک‌کننده سیستم ایمنی بوده و گزینه امیدوارکننده‌ای برای درمان‌های ایمنی و تولید واکسن هستند. ویروس‌های گیاهی مزایای سیستم‌های انتقال ویروسی و غیرویروسی را با هم دارند، زیرا در سیستم‌های جانوری و انسانی بیماری‌زا نیستند، تکثیر نمی‌شوند، در ژنوم ادغام نمی‌شوند و در نهایت ایمنی بیشتری ایجاد می‌کنند (Wen *et al.* 2020). بنابراین از آنجا که ذرات ویروسی در ساختار، پتانسیل و نحوه عمل تفاوت‌های زیادی دارند، لذا مطالعه و ارزیابی جزئیات کپسید و پیکره این نانوذرات زیستی و سازوکارهای بسته‌بندی آن‌ها می-تواند اطلاعاتی مفیدی را فراهم نماید تا در جهت استفاده صحیح از آن‌ها در نیازمندی‌های دارویی و افزایش کارایی انتقال مورد استفاده قرار گیرد (Yildiz *et al.* 2011).

نتیجه‌گیری

ژنوم ویروس‌های ssRNA+، یک اسیدنوکلئیک منحصربه‌فرد است، از این جهت که ۱) حاوی حداقل اطلاعات ژنتیکی مورد نیاز برای چرخه آلودگی است. ۲) الگویی برای تکثیر RNA است. ۳) یک mRNA است. ٤) می‌تواند به عنوان داربست در هنگام مونتاژ پیکره عمل کند. ۵) باید بتواند ساختارهای مختلف RNA را برای تنظیم فرآیندها در طی چرخه آلودگی ارائه دهد. همچنین از یک طرف باید با RNAهای سلولی معماری مشابه داشته باشد تا بتواند ترجمه شود و از پاسخ سلولی حفاظتی در برابر dsRNA فرار کند و با عوامل سلول میزبان برهم‌کنش داشته باشد. از طرفی دیگر باید آن قدر از RNAهای سلولی متفاوت باشد که توسط RdRp شناسایی و در حین مونتاژ به صورت انتخابی بسته‌بندی شود. بسته‌بندی ویروس‌هایی با ژنوم از نوع DNA از طریق اتصال ویژه پروتئین‌های ترمیناز به محل آغاز بسته‌بندی روی کنکتومر ویروس انجام می‌شود و این فرایند به نیاز به انرژی دارد. لازم به ذکر است که بسته‌بندی و مونتاژ اسیدنوکلئیک ویروس در حضور جمعیت زیاد و متنوعی از RNAهای سلولی و مشتق شده از ویروس‌های مختلف رخ می-دهد، با این حال فقط ژنوم ویروس موردنظر بسته‌بندی می‌شود

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

(Twarock *et al.* 2018). اصولی که برای بسته‌بندی RNA و DNA ویروسی استفاده می‌شود، می‌تواند برای بسته‌بندی مولکول‌ها یا بارهای وظیفه‌دار نیز استفاده شود. بنابراین پیکره‌های ویروسی ایزومتریک و میله‌ای با ساختار هندسی منظم و منحصربه‌فرد، می‌توانند به عنوان نانوذرات زیستی در رشته‌های مختلف از جمله داروسازی مورد استفاده قرار گیرند. عدم سازگاری مطلوب زیستی و سمیت نانوذرات شیمیایی سبب شده است که امروزه استفاده از نانوذرات زیستی مورد توجه قرار گیرد. در این بین، نانوذرات ویروسی با منشاء گیاهی، احتمال بیماری-زایی و نیز عوارض جانبی کمتری برای انسان و محیط زیست دارند که از آن جمله می‌توان به PVX با کارایی بالا در تحویل دارو و CPMV جهت تحریک سیستم ایمنی و تولید واکسن اشاره کرد (Alishiri *et al*. 2015; Wen *et al*. 2020). بنابراین مطالعه هرچه بیشتر جزئیات و سازوکارهای بسته‌بندی و ارزیابی پیکره این نانوذرات زیستی، کارایی و استفاده مفید از آن‌ها را در علوم مرتبط افزایش می‌دهد.

منابع

Alishiri A, Rakhshandehroo F, Zamanizadeh H. 2015. Using viruses as carriers for drug delivery. New cellular & melecular biotechnology journal 5 (17): 57-68. (In Farsi with English Abstract).

Annamalai P, Rao ALN. 2006. Packaging of *Brome mosaic virus* subgenomic RNA is functionally coupled to replication-dependent transcription and translation of coat protein. Journal of Virology 80: 10096–10108.

Borodavka A, Tuma R, Stockley PG. 2012. Evidence that viral RNAs have evolved for efficient, two-stage packaging. National Academy of Sciences of the United States of America 109: 15769–15774.

Cadena-Nava RD, Comas-Garcia M, Garmann RF, Rao AL, Knobler CM, Gelbart WM. 2012. Self-assembly of viral capsid protein and RNA molecules of different sizes: Requirement for a specific high protein/ RNA mass ratio. Journal of Virology 86: 3318–3326.

Catalano EC. 2005. Viral Genome Packaging Machines: Genetics, Structure and Mechanism. Plenum Publishers, chapter 1.

Chatel-Chaix L, Bartenschlager R. 2014. Dengue virus and hepatitis c virus-induced replication and assembly compartments: The enemy inside caught in the web. Journal of Virology 88: 5907–5911.

Chaturvedi S, Rao AL. 2014. Live cell imaging of interactions between replicase and capsid protein of *Brome mosaic virus* using bimolecular fluorescence complementation: Implications for replication and genome packaging. Virology: 464–465.

Choi YG, Rao AL. 2003. Packaging of *Brome mosaic virus* RNA3 is mediated through a bipartite signal. Journal of Virology 77: 9750–57.

Comas-Garcia M, Cadena-Nava RD, Rao AL, Knobler CM, Gelbart WM. 2012. In vitro quantification of the relative packaging efficiencies of single-stranded RNA molecules by viral capsid protein. Journal of Virology 86: 12271–12282.

Comas-Garica M. 2019. Packaging of Genomic RNA in Positive-Sense Single-Stranded RNA Viruses: A Complex Story. Viruses 11: 253.

Costello DA, Hsia CY, Millet Y, Porri T, Daniel S. 2013. Virus-like proteoliposomes and proteinaceous supported bilayers for drug delivery and screening applications. AlchE Annual meeting November 3-8. Hilton San Francisco Union Square, San Francisco, CA.

Damayanti TA, Tsukaguchi S, Mise K, Okuno T. 2003. Cis-acting elements required for efficient packaging of *Brome mosaic virus* RNA3 in barley protoplasts. Journal of Virology 77: 9979–9986.

Diaz A, Zhang J, Ollwerther A, Wang X, Ahlquist P. 2015. Host escrt proteins are required for *bromovirus* RNA replication compartment assembly and function. PLOS Pathogens 11, e1004742.

Gao S, Zhang R, Yu Z, Xi Z .2012. Antofine analogues can inhibit *Tobacco mosaic virus* assembly through small-molecule-RNA interactions. ChemBioChem. 13: 1622–1627.

Green TJ, Cox R, Tsao J, Rowse M, Qiu S, Luo M. 2014. Common mechanism for RNA encapsidation by negative-strand RNA viruses. Journal of Virology. Apr: 88(7): 3766-75.

Johnson JE. 2003. Virus particle dynamics. Advances in Protein Chemistry 64: 197–218.

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.

Matthews REF. 1979. Plant virology, Academic Press. Pp. 1. 897.

Pakbaz S, Pazhouhandeh M, Eini Gandomani O and Sokhandan N. 2018. Induction of Resistance to *Grapevine fanleaf virus* (GFLV) by RNA Silencing Method. Journal of Cellular and Molecular Research 31(2): 137-150. (In Farsi with English Abstract).

Pakbaz S, Pazhouhandeh M, Eini Gandomani O. 2016. A method for Evaluation of RNA Silencing Suppression Activity in Plants Using to Proteins of *Grapevine fanleaf virus*, Genetic Engineering and Biosafety Journal 4(2): 135-144. (In Farsi with English Abstract).

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]
[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]

Rao ALN. 2006. Genome Packaging by Spherical Plant RNA Viruses. Annual Review of Phytopathology 44: 3.1-3.27.

Roder J, Dickmeis C, Commandeur U. 2019. Small, Smaller, Nano: New Applications for Potato Virus X in Nanotechnology. Front. Plant Sci. 10:158. doi: 10.3389/fpls.2019.00158.

Simon AE, Roossinck MJ, Havelda Z. 2004. Plant virus satellite and defective interfering RNAs: new paradigms for a new century. Annual Review Phytopathology 42: 415–37.

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

Tapia-Moreno A, Juarez-Moreno K, Gonzalez-Davis O, Cadena-Nava RD, Vazquez-Duhalt R. 2017. Biocatalytic virus capsid as nanovehicle for enzymatic activation of tamoxifen in tumor cells. Biotechnology Journal 12.

Twarock R, Bingham RJ, Dykeman EC, Stockley PG. 2018. A modelling paradigm for RNA virus assembly. Current Opinion in Virology 31, 74–81.

Venter PA, Krishna NK, Schneemann A. 2005. Capsid protein synthesis from replicating RNA directs specific packaging of the genome of a multipartite, positive-strand RNA virus. Journal of Virology 79: 6239–48.

Wang X, Ren J, Gao Q, Hu Z, Sun Y, Li X, Rowlands DJ, Yin W, Wang J, Stuart DI. 2015. Hepatitis a virus and the origins of picornaviruses. Nature 517: 85–88.

Wen AM, Lee KL, Steinmetz NF. 2020. Plant Virus-Based Nanotechnologies. In: Norris, P., Friedersdorf, L. (eds) Women in Nanotechnology. Women in Engineering and Science. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-19951-7_5

Yildiz I, Shukla S, Steinmetz NF. 2011. Applications of viral nanoparticles in medicine. Current opinion in biotechnology 22(6): 901-908.

[Downloaded from gebsj.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.25885073.1400.10.2.12.4]