

УДК 576.315.42

Картирование заряда на поверхности вирионов и вирусоподобных частиц вирусов растений со спиральной структурой

М. В. Архипенко*, Н. А. Никитин, О. А. Баранов, Е. А. Евтушенко, И. Г. Атабеков, О. В. Карпова
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет,
Москва, 119234 Россия

*E-mail: markhipenko@gmail.com

Поступила в редакцию 12.06.2019

Принята к печати 25.10.2019

DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-73-78

РЕФЕРАТ Особенности формирования вирионов у вирусов растений со спиральной структурой изучены недостаточно. Определенный вклад в понимание молекулярных механизмов сборки вирусных частиц и развития инфекции может внести изучение распределения заряда на поверхности вирионов. До настоящего времени у большинства вирусов определен только общий заряд вириона (изоэлектрическая точка). С целью изучения распределения заряда на поверхности спиральных вирусов растений нами впервые были использованы положительно заряженные магнитные наночастицы. Показано, что заряд у исследуемых вирусов распределен неравномерно, а зона с повышенной плотностью отрицательного заряда находится на одном торце вириона вирусов, принадлежащих к различным таксономическим группам. В формировании этой зоны ключевую роль играет вирусная РНК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА вирусы растений, магнитные наночастицы, картирование поверхностного заряда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ВТМ – вирус табачной мозаики; ХВК – X-вирус картофеля; ВМАльт – вирус мозаики альтернантеры; БО – белок оболочки; ВПЧ – вирусоподобные частицы; вРНП – вирусные рибонуклеопротеиды; МЧ – магнитные наночастицы; МН – микрококковая нуклеаза; ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение физико-химических характеристик вирионов вирусов растений, в том числе распределения заряда на их поверхности, может внести определенный вклад в понимание молекулярных механизмов развития инфекции в первично инфицированной клетке или при перемещении транспортной формы РНК-содержащих вирусов (вирионов/вРНП) в соседние незараженные клетки. В настоящее время существует ряд работ, описывающих особенности формирования поверхностного заряда у икосаэдрических вирусов [1–3], а также определены изоэлектрические точки вирионов с различным типом симметрии [4, 5]. Согласно опубликованным данным, изоэлектрические точки большинства вирусов растений лежат в диапазоне от 3.6 до 6.3. При нейтральных значениях рН эти вирусы обладают суммарным отрицательным поверхностным зарядом [4, 5]. Однако распределение заряда на поверхности вирусных частиц, имеющих спиральную структуру капсида, практически не изучено. По нашим предварительным данным поверх-

ность некоторых вирионов может быть заряжена неравномерно. Трансляционная активация геномной нуклеиновой кислоты РНК-содержащих вирусов растений в ходе инфекции также может быть связана с распределением заряда на поверхности вирусной частицы.

В данной работе предложен способ картирования заряда на поверхности вирионов со спиральной структурой с помощью магнитных наночастиц (МЧ) fluidMAG-DEAE. Изучено распределение заряда на поверхности спиральных вирусов растений, относящихся к различным таксономическим группам (роды *Tobamovirus* – вирус табачной мозаики (ВТМ) и *Potexvirus* – X-вирус картофеля (ХВК) и вирус мозаики альтернантеры (ВМАльт)), а также на вирусоподобных частицах (ВПЧ) и вирусных рибонуклеопротеидах (вРНП), полученных из компонентов вирионов.

Предположение о связи распределения заряда на поверхности вирусов растений и его возможной неоднородности на протяжении всего вириона с до-

ступностью инкапсидированной РНК для взаимодействия с рибосомами и упаковкой РНК в белке оболочки (БО) до сих пор не обсуждалось.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выделение препаратов вирусов, вирусных РНК и белков оболочки

Препараты ХВК и ВТМ выделяли согласно [6] и [7] соответственно; препарат ВМАльт – согласно [8]. РНК выделяли фенольным методом с некоторыми модификациями [9]. Белки оболочки ХВК и ВМАльт получали методом солевой депротеинизации [10]. Белок оболочки ВТМ получали ацетатным методом [11].

Получение реполимеров БО (ВПЧ) ВТМ и ВМАльт, ВРНП ХВК

Для получения реполимеров БО ВТМ и ВМАльт использовали методики, описанные в [11, 12] соответственно, ВРНП ХВК получали согласно [13].

Обработка вирионов и вирусоподобных частиц РНКазой А и микрококковой нуклеазой

Для обработки вирионов и ВПЧ с конечной концентрацией 0.05 мг/мл использовали РНКазу А из расчета 1 мкг на 4 мкг вируса. Инкубацию проводили в течение 30 мин, реакцию останавливали, помещая пробы в лед. При обработке микрококковой нуклеазой (МН) (50 ед. акт. фермента на 1 мкг РНК) в пробу предварительно добавляли 100 мМ CaCl₂. Реакцию останавливали, добавляя 250 мМ EGTA. При выделении РНК из обработанных нуклеазами вирионов в качестве соосадителя использовали тРНК.

Ультразвуковая обработка вирионов ВТМ

Вирусные частицы ВТМ обрабатывали ультразвуком с помощью ультразвукового гомогенизатора Ultrasonic Processor. Обработку осуществляли при концентрации ВТМ 0.05 мг/мл в течение 60 с во льду.

Получение комплексов вирионов/вирусоподобных частиц (ВПЧ) с магнитными наночастицами

Вирионы/ВПЧ инкубировали с магнитными частицами fluidMAG-DEAE (Chemicell, Германия) в водном растворе с конечной концентрацией вирионов или ВПЧ 0.05 мг/мл в течение 20 мин.

Просвечивающая электронная микроскопия и метод анализа траекторий наночастиц

Образцы сорбировали на медных сеточках и контрастировали по методике, описанной в [14]. Анализ проводили с помощью электронных микроскопов

JEOL JEM-1011 и JEOL JEM-1400 (JEOL, Япония) при 80 кВ.

Исследование препаратов в жидкости проводили с помощью метода анализа траекторий наночастиц с использованием прибора NanoSight NS500 и программного обеспечения NanoSight NTA 2.3 (NanoSight, Великобритания). При регистрации видеозаписей броуновского движения частиц и их обработке использовали следующие настройки: 10 повторов по 60 с видеозаписи при чувствительности камеры (Camera level) 14 и пороге выделения частиц (Detection Threshold) 5. Значения среднего гидродинамического диаметра и концентрации частиц представлены в виде 95% доверительного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для картирования зарядов на поверхности вириона был использован гидрозоль магнитных наночастиц (МЧ) fluidMAG-DEAE (Chemicell, Германия) с заявленным гидродинамическим диаметром 50 нм. Данные МЧ состоят из магнитного ядра на основе оксидов железа и оболочки из крахмала, функционализированного диэтиламиноэтиловыми группами. Благодаря положительному заряду этих групп МЧ могут использоваться для картирования отрицательного заряда на поверхности биологических структур. Наличие магнетитового ядра позволяет детектировать положение МЧ в комплексе с вирусными частицами методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

Измеренный методом анализа траекторий наночастиц средний гидродинамический диаметр МЧ составил 72 ± 3 нм. Согласно данным ПЭМ, индивидуальные МЧ собраны в агрегаты, содержащие от 2 до 20 наночастиц.

Сборку комплексов вирионов ВТМ с МЧ проводили в условиях, когда суммарный заряд вирусных частиц имел отрицательные значения. Взаимодействие МЧ с ВТМ в жидкости изучали с помощью анализа траекторий наночастиц. Средний эквивалентный гидродинамический диаметр ВТМ составил 115 ± 3 нм. Добавление МЧ к вирусу приводило к увеличению среднего диаметра до 134 ± 8 нм при неизменной концентрации частиц, составившей $(1.6 \pm 0.1) \times 10^{14}$ и $(1.6 \pm 0.2) \times 10^{14}$ частиц/мл соответственно, что свидетельствовало об образовании комплекса.

Анализ комплексов ВТМ–МЧ с помощью ПЭМ показал, что магнитные частицы эффективно образуют комплексы с ВТМ и связываются только с одним торцом вириона (рис. 1А). Также были детектированы так называемые «паукообразные» комплексы, представляющие собой группу вирионов, одновременно взаимодействующих одним торцом с магнитными наночастицами (рис. 1Б). Комплексы, в которых МЧ

одновременно взаимодействовали с двумя противоположными торцами ВТМ, не обнаружены.

Этот факт (МЧ взаимодействуют только с одним концом частиц ВТМ) обратил на себя наше внимание. В дальнейших исследованиях использовали препарат ВТМ, в котором нативные частицы длиной 300 нм были «поломаны» с помощью ультразвука (ВТМ^{УЗ}). Средняя длина полученных частиц составила 149 ± 83 нм.

Методом ПЭМ показано, что МЧ связываются строго с одним торцом части ВТМ^{УЗ} (рис. 2А), как это наблюдается и в случае нативных вирионов (рис. 1А). При этом определенное количество частиц ВТМ^{УЗ} не взаимодействовало с МЧ (рис. 2Б). Если бы МЧ взаимодействовали с «обломанными» торцами фрагментированных вирионов, то, статистически, в растворе должны были бы встречаться ВТМ^{УЗ}, оба торца которых ассоциированы с МЧ. Однако зафиксировать такой тип взаимодействия не удалось.

Известно, что каждая субъединица БО ВТМ содержит сайт связывания РНК, который взаимодействует с тремя нуклеотидами вирусной РНК. Такое взаимодействие БО–РНК происходит, когда остаток гуанина находится в третьей позиции сайта связывания [15, 16]. В пределах 69 первых нуклеотидов РНК ВТМ остатки гуанина отсутствуют [17]. Таким образом, на протяжении первых 50–60 нуклеотидов взаимодействие между РНК и БО является слабым, и это может повлиять на распределение заряда по поверхности вириона ВТМ.

Для выяснения роли отдельных компонентов вириона в формировании области с повышенным отрицательным зарядом на одном конце вирусной частицы ВТМ были получены реполимеры БО ВТМ (вирусоподобные частицы – ВПЧ), имеющие спиральную структуру, аналогичную структуре вириона, но не содержащие РНК [18]. Анализ комплексов, полученных при инкубации реполимеров ВТМ с МЧ, показал, что МЧ либо не взаимодействуют с ВПЧ ВТМ, либо связываются со всей поверхностью реполимеров (рис. 3А). Образование комплексов МЧ с торцами ВПЧ ВТМ при этом не наблюдалось. Так как связывание реполимеров с МЧ происходило при pH 5.6 (условие образования реполимеров ВТМ), в качестве контроля использовали комплексы ВТМ–МЧ, полученные в тех же условиях. Оказалось, что при pH 5.6 МЧ также взаимодействовали только с одним торцом вирионов ВТМ (рис. 3Б).

Таким образом, отрицательный заряд равномерно распределен на поверхности ВПЧ, полученных при полимеризации БО ВТМ в отсутствие РНК, а не локализован на одном из торцов, как у вириона. Вероятно, существенный вклад в формирование

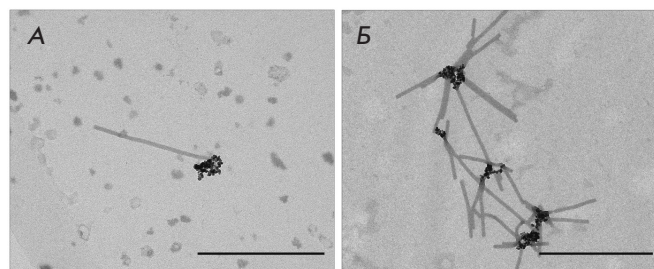


Рис. 1. МЧ образуют комплексы с одним торцом нативного вириона ВТМ. Масштабные отрезки 500 нм

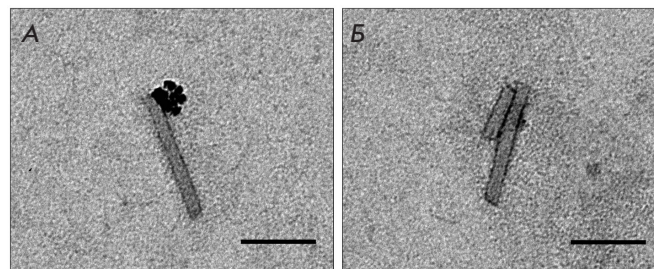


Рис. 2. МЧ образуют комплексы с одним торцом ВТМ, обработанных ультразвуком (ВТМ^{УЗ}). Масштабные отрезки 100 нм

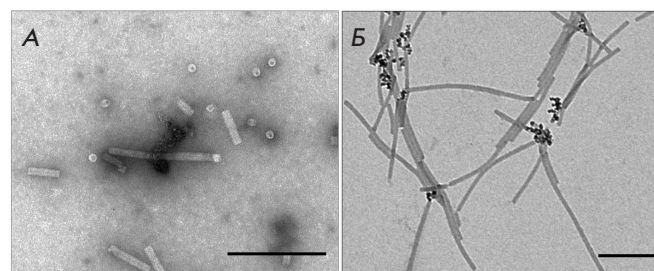


Рис. 3. МЧ не проявляют специфического сродства к торцам реполимеров БО ВТМ. А – образование комплексов нативного ВТМ с МЧ в условиях получения реполимеров БО ВТМ; Б – контроль. Масштабные отрезки 200 нм

зоны с повышенной плотностью отрицательного заряда на одном торце нативного ВТМ вносит РНК.

Для того чтобы оценить вклад вирусной РНК в формирование поверхностного заряда, вирионы ВТМ обрабатывали нуклеазами двух типов – РНКазой А и микрококковой нуклеазой.

Способность РНКаз воздействовать на РНК ВТМ в составе вириона была проанализирована в предварительных экспериментах. Вирионы обрабатывали нуклеазами, затем выделяли РНК и анализировали с помощью электрофореза в 1% агарозном геле. РНКазы А гидролизовала нуклеиновую кислоту

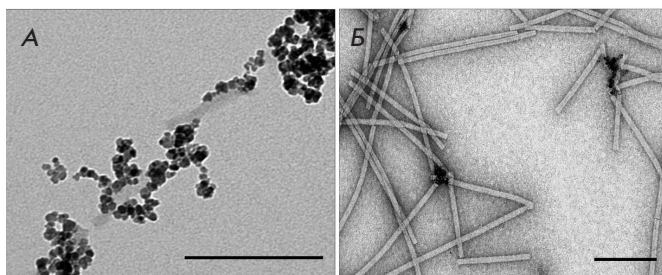


Рис. 4. Анализ взаимодействия МЧ с вирионами ВТМ, обработанными РНКазой А (А) и микрококковой нуклеазой (Б). Масштабные отрезки 200 нм

до фрагментов с электрофоретической подвижностью, сопоставимой с подвижностью тРНК, использованной в качестве соосадителя, и меньше (данные не приведены).

Микрококковая нуклеаза, как показано ранее [19], не гидролизует РНК в составе вириона. Однако нельзя исключить, что на одном из торцов вириона, где фиксируется формирование зоны с повышенной плотностью отрицательного заряда, присутствует менее плотная укладка БО или более слабое взаимодействие БО с РНК на протяжении первых 50–60 нуклеотидов [17, 20], и небольшие фрагменты РНК ВТМ в этих пределах могут подвергаться гидролизу. Использованный метод анализа не позволил нам зафиксировать эти изменения.

Не выявлено преимущественного сродства магнитных наночастиц к торцам вирионов, обработанных РНКазой А, взаимодействие происходило со всей поверхностью вирусных частиц (рис. 4А). Заряд на поверхности вирионов ВТМ, содержащих деградированную РНК, распределен равномерно, как и у ВПЧ ВТМ (рис. 3А). Однако необычная картина была получена при инкубации МЧ с вирионами, обработанными МН. Магнитные наночастицы не только располагались вблизи торцов вирионов, но и взаимодействовали со всей поверхностью вирионов (рис. 4Б). Можно предположить, что МН все же способна частично гидролизовать фрагмент РНК, который и формирует зону с повышенной плотностью

отрицательного заряда. Это согласуется с моделью котрансляционного механизма разборки ВТМ [21]. Скорее всего, торец вириона ВТМ, взаимодействующий с МЧ, содержит 5'-конец РНК ВТМ.

Дальнейшее изучение распределения поверхностного заряда вирионов было продолжено на вирусах с гибким нитевидным вирионом, относящихся к роду *Potexvirus* – Х-вирусе картофеля (ХВК) и вирусе мозаики альтернатеры (ВМАльт). Нами не найдены данные о распределении заряда на поверхности ВМАльт и ХВК, известна лишь изоэлектрическая точка ХВК (pI 4.4).

БО ВМАльт, как и БО ВТМ, способен *in vitro* в отсутствие РНК формировать стабильные протяженные частицы, близкие по длине и сходные по морфологии с вирионами ВМАльт – вирусоподобные частицы ВМАльт (ВПЧ ВМАльт) [12].

Как видно из рис. 5, МЧ, как и в случае с ВТМ, образуют комплексы с ВМАльт, связываясь с одним торцом нативного вириона (рис. 5А).

Анализ комплексов ВПЧ ВМАльт с МЧ методом электронной микроскопии показал, что МЧ распределяются по поверхности частиц. При этом сродства МЧ к торцам ВПЧ не наблюдалось (рис. 5Б). Следовательно, как и в случае ВТМ, заряд на поверхности ВМАльт распределен неравномерно, и область с повышенной плотностью отрицательного заряда также расположена на одном торце вириона и обусловлена присутствием РНК. Аналогичные результаты получены и для вирионов ХВК (рис. 5В).

Ранее мы показали, что инкапсидированная РНК ХВК и ВМАльт в отличие от РНК ВТМ не способна транслироваться *in vitro* [22, 23].

Начиная это исследование, мы предполагали, что обнаруженные нами ранее трансляционные свойства РНК в составе ВТМ и ряда потексвирусов [22, 24] будут коррелировать с распределением плотности заряда на поверхности вирусных частиц, что котрансляционная разборка ВТМ может быть связана с неравномерным распределением отрицательного заряда на поверхности частиц и его концентрации на торце, содержащем 5'-конец РНК ВТМ [20, 25]. В то же время у потексвирусов, чья вирусная РНК

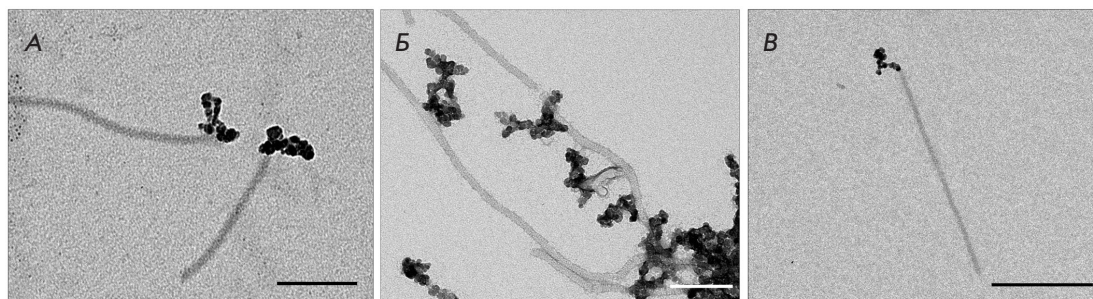


Рис. 5. Образование комплексов МЧ с вирионами ВМАльт (А), ВПЧ ВМАльт (Б) и вирионами ХВК (В). Масштабные отрезки 100 (А, Б) и 200 (В) нм

Рис. 6. Анализ взаимодействия МЧ с вирионами ХВК, обработанными РНКазой А. Масштабный отрезок 100 нм

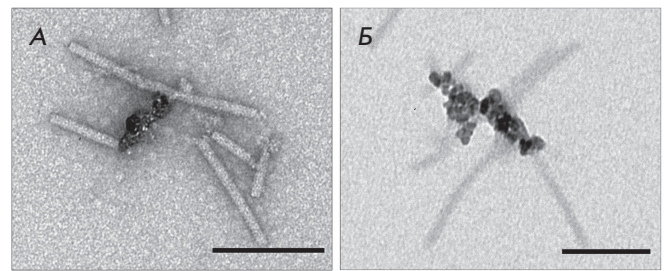
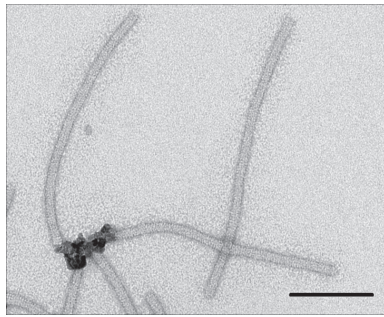


Рис. 7. Образование комплексов МЧ с vRNP ХВК (А) и с vRNP ХВК, обработанных МН (Б). Масштабные отрезки 100 нм

Результаты картирования отрицательного заряда на поверхности частиц вирусов растений со спиральной структурой

Объект/обработка	ВТМ	ВМАльт	ХВК
Вирионы			
Обработка ультразвуком			
ВПЧ			
РНКаза А			
МН			
vRNP			
vRNP + МН			

недоступна для рибосом в составе вириона до специфической трансляционной активации, мы будем наблюдать равномерное распределение заряда на поверхности вириона. Полученные нами данные не подтвердили это предположение.

Неожиданный результат получен для вирионов ХВК, обработанных РНКазой А. Ранее было показано, что обработка ХВК РНКазами (А и Т1) приводит к деградации РНК до коротких сегментов (5–6 нуклеотидов) [26]. При этом фрагменты деградированной РНК остаются в составе вирионов, морфологически сходных с нитевидными частицами ХВК. В отличие от ВТМ зафиксировано взаимодействие МЧ с торцами вирионов ХВК (рис. 6). Таким образом, заряд на поверхности вирионов ХВК, содержащих деградированную РНК, распределен неравномерно, как и в нативных вирионах (рис. 5В). Можно предположить, что фрагмент РНК, находящийся на торце вирусной частицы, остается связанным с БО и формирует зону с повышенной плотностью отрицательного заряда. Полученный результат согласуется с различиями в трансляционных свойствах инкапсулированной РНК в составе вирионов ХВК и ВТМ.

В отличие от ВТМ, БО ХВК не способен к полимеризации в отсутствие РНК [27]. Однако БО ХВК

при инкубации с РНК *in vitro* способен образовывать vRNP, состоящие из РНК, и БО ХВК, имеющие спиральную «головку», идентичную по своей структуре белковой спирали вирионов ХВК, и «хвост» – РНК, свободную от БО («однохвостые частицы») [28].

Изучение взаимодействия магнитных наночастиц с vRNP ХВК выявило связывание МЧ с РНК, свободной от БО («хвосты» vRNP) (рис. 7А). Отсутствие взаимодействия МЧ с поверхностью «головки» vRNP можно объяснить конкурентным связыванием всех доступных МЧ со свободной РНК. Для его предотвращения vRNP были обработаны МН. Известно, что БО ХВК одевает 5'-конец РНК при обработке vRNP, и 5'-концевые участки РНК, инкапсулированные в БО в составе vRNP, при обработке МН сохраняют свою целостность и трансляционные свойства [13]. Согласно результатам анализа этих комплексов, удаление свободной РНК приводит к тому, что большая часть МЧ взаимодействует с торцами обработанных МН vRNP (рис. 7Б), как и в случае нативного ХВК (рис. 5В).

Скорее всего, торец вирусных частиц, с которым взаимодействуют МЧ, содержит 5'-конец РНК.

Результаты экспериментов обобщены в таблице.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведено картирование поверхностного заряда ВТМ (род *Tobamovirus*), ХВК и ВМАльт (род *Potexvirus*).

Известно, что при сборке ВТМ БО, организованный в 20S диски, взаимодействует с участком РНК, расположенным на расстоянии около 1000 нуклеотидов от 3'-конца молекулы (origin assembly) [18]. В то же время сборка вирионов ХВК начинается непосредственно с 5'-конца молекулы, РНК взаимодействует с мономерами и димерами БО [27]. Данных о процессе сборки ВМАльт мало, но, по-видимому, она происходит так же, как у ХВК [29]. Следует отметить, что у ВТМ, ХВК и ВМАльт, несмотря

на то, что сборка вирионов происходит по различным сценариям, поверхностный заряд распределен неравномерно, зона с повышенной плотностью отрицательного заряда находится на одном торце вириона. Ключевую роль в формировании этой зоны, по-видимому, играет 5'-конец вирусной РНК. Скорее всего, это может быть объяснено менее плотной упаковкой 5'-конца РНК в БО, что необходимо для инициации трансляции РНК-зависимой РНК-полимеразы на первых этапах инфекции РНК-содержащих вирусов с позитивным геномом. ●

Работа поддержана грантом
РФФИ № 18-04-00028.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Javidpour L., Lošdorfer Božič A., Naji A., Podgornik R. // *J. Chem. Phys.* 2013. V. 139. № 15. P. 154709.
- Lošdorfer Božič A., Podgornik R. // *J. Physics: Condensed Matter*. 2017. V. 30. № 2. P. 024001.
- Carrillo P.J., Hervás M., Rodríguez-Huete A., Pérez R., Mateu M.G. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 9543.
- Oster G. // *J. Biol. Chem.* 1951. V. 190. P. 55–59.
- Michen B., Graule T. // *J. Appl. Microbiol.* 2010. V. 109. № 2. P. 388–397.
- Nikitin N., Ksenofontov A., Trifonova E., Arkhipenko M., Petrova E., Kondakova O., Kirpichnikov M., Atabekov J., Dobrov E., Karpova O. // *FEBS Lett.* 2016. V. 590. № 10. P. 1543–1551.
- Trifonova E.A., Nikitin N.A., Kirpichnikov M.P., Karpova O.V., Atabekov J.G. // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2015. V. 70. № 4. P. 194–197.
- Ivanov P.A., Mukhamedzhanova A.A., Smirnov A.A., Rodionova N.P., Karpova O.V., Atabekov J.G. // *Virus Genes*. 2011. V. 42. № 2. P. 268–271.
- Karpova O.V., Tyulkina L.G., Atabekov K.J., Rodionova N.P. // *J. Gen. Virol.* 1989. V. 70. P. 2287–2297.
- Petrova E.K., Trifonova E.A., Nikitin N.A., Kondakova O.A., Atabekov J.G., Karpova O.V. // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2016. V. 71. № 1. P. 45–49.
- Atabekov J., Nikitin N., Arkhipenko M., Chirkov S., Karpova O. // *J. Gen. Virol.* 2011. V. 92. P. 453–456.
- Mukhamedzhanova A.A., Smirnov A.A., Arkhipenko M.V., Ivanov P.A., Chirkov S.N., Rodionova N.P., Karpova O.V., Atabekov J.G. // *Open Virol. J.* 2011. V. 5. P. 136–140.
- Nikitin N.A., Trifonova E.A., Petrova E.K., Borisova O.V., Karpova O.V., Atabekov J.G. // *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*. 2014. V. 5. P. 28–34.
- Nikitin N., Trifonova E., Evtushenko E., Kirpichnikov M., Atabekov J., Karpova O. // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 11. P. e0142415.
- Namba K., Pattanayek R., Stubbs G. // *J. Mol. Biol.* 1989. V. 208. № 2. P. 307–325.
- Wilson T.M.A., McNicol J.W.A. // *Arch. Virol.* 1995. V. 140. № 9. P. 1677–1685.
- Goelet P., Lomonosoff G.P., Butler P.J., Akam M.E., Gait M.J., Karn J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1982. V. 79. № 19. P. 5818–5822.
- Klug A.I. // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1999. V. 354(1383). P. 531–535.
- Karpova O.V., Zayakina O.V., Arkhipenko M.V., Sheval E.V., Kiselyova O.I., Poljakov V.Yu., Yaminsky I.V., Rodionova N.P., Atabekov J.G. // *J. Gen. Virol.* 2006. V. 87. № 9. P. 2731–2740.
- Lomonosoff G.P., Butler P.J. // *FEBS Lett.* 1980. V. 113(2). P. 271–274.
- Liu N., Chen Y., Peng B., Lin Y., Wang Q., Su Z., Zhang W., Li H., Shen J. // *Biophys. J.* 2013. V. 105. № 12. P. 2790–2800.
- Atabekov J.G., Rodionova N.P., Karpova O.V., Kozlovsky S.V., Poljakov V.Yu. // *Virology*. 2000. V. 271. № 2. P. 259–263.
- Mukhamedzhanova A.A., Karpova O.V., Rodionova N.P., Atabekov J.G. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2009. V. 428. № 2. P. 239–241.
- Arkhipenko M.V., Nikitin N.A., Donchenko E.K., Karpova O.V., Atabekov J.G. // *Acta Naturae*. 2017. V. 9. № 4(35). P. 52–57.
- Wilson T.M.A. // *Virology*. 1984. V. 137. № 2. P. 255–265.
- 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.
- Kaftanova A.S., Kiselev N.A., Novikov V.K., Atabekov J.G. // *Virology*. 1975. V. 67. № 1. P. 283–287.
- Karpova O.V., Arkhipenko M.A., Zayakina O.V., Nikitin N.A., Kiselyova O.I., Kozlovsky S.V., Rodionova N.P., Atabekov J.G. // *Mol. Biol.* 2006. V. 40. № 4. P. 628–634.
- Donchenko E., Trifonova E., Nikitin N., Atabekov J., Karpova O. // *Adv. Virol.* 2018. V. 2018. № 1973705. P. 1–11.