

12,13

Структуры капсидов сферических вирусов как квазикристаллические укладки

© О.В. Коневцова¹, В.Л. Лорман², С.Б. Рошаль¹

¹ Южный федеральный университет,
Ростов-на-Дону, Россия

² Лаборатория им. Шарля Кулона, CNRS — Университет Монпелье-2,
Монпелье, Франция

E-mail: khelgla@yandex.ru

(Поступила в Редакцию 2 октября 2014 г.)

Рассмотрены вирусные сферические оболочки с икосаэдрической симметрией как квазикристаллические укладки. Аналогично известной теории квазиэквивалентности Каспара и Клуга данный подход также минимизирует количество конформаций, необходимых белковой молекуле для образования связей с соседями в оболочке, но основан на отличных геометрических принципах. Предполагается, что центры белковых молекул находятся в вершинах плиток с одинаковыми ребрами, а количество разных сортов плиток минимально. Получены идеализированные координаты симметрично-неэквивалентных позиций протеинов в шести различных типах капсидов. Подход описывает единообразно как структуры, удовлетворяющие хорошо известной геометрической модели Каспара и Клуга, так и противоречащие ей.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 13-02-12085офи_м). В.Л. благодарит Labex NUMEV за финансовую поддержку.

1. Введение

Хорошо известно, что инфицирование клетки-хозяина вирусом сильно зависит от расположения протеинов в капсиде [1–3], твердой оболочке вируса, состоящей из молекул одного сорта (реже нескольких) и предохраняющей геном вируса от внешних воздействий. Данное расположение является регулярным, симметричным и обладает высокой степенью позиционного и ориентационного упорядочения белковых молекул. Но несмотря на определенные сходства в организации структур капсидов и классических кристаллов, обобщение концепций физики твердого тела, позволяющее понять устройство вирусов, началось относительно недавно. Анализ структур капсидов восходит к пионерской работе Крика и Уотсона 1956 г. [4], которые утверждали, что все малые вирусы построены из ограниченного количества идентичных молекул белка, упакованных вместе на регулярной основе с кубической симметрией. В 1960 г. Каспар и Клуг (КК) получили первые экспериментальные данные, свидетельствующие об икосаэдрической симметрии вирусного капсида [5], а в 1962 г. теми же авторами была предложена геометрическая модель, основанная на интерпретации структуры вирусного капсида на основе развертки икосаэдра, грани которого заполнены периодическим гексагональным мотивом [6]. Сборка объемной структуры из плоской приводит к появлению в вершинах икосаэдра двенадцати выпуклых топологических дефектов — пентамеров, соответствующих вырезанным 60°-ным секторам развертки икосаэдра. Края развертки соединяются непрерывно, так как до соединения края вырезанного сектора были эквивалентны и переводились друг в друга поворотами вокруг оси симметрии шестого

порядка гексагональной структуры. Поэтому образованная таким образом объемная двумерная структура сохраняет следы эквивалентности позиций исходного плоского гексагонального кристалла. Достижимая при этом квазиэквивалентность протеинов в капсиде значительно минимизирует количество конформаций, необходимых белковым молекулам для образования химических связей с соседями.

Геометрические особенности модели КК приводят к определенным правилам отбора на общее количество N белков в капсиде: $N = 60T$, где $T = h^2 + k^2 + hk$, а h и k — неотрицательные целые числа. Соответствующий модели порядок расположения протеинов в капсиде явно используется при выводе различных биологических и физических моделей [7–10]. В то же время существует ряд исключительных семейств вирусов, в которых наблюдается локальный пентагональный порядок расположения протеинов, а не гексагональный [11]. В обычном КК капсиде присутствует 12 пентамеров. Остальные $10(T-1)$ капсомеров являются гексамерами. Однако капсиды вирусов семейства Паповавирусов состоят из 72 пентамеров, расположенных, согласно общему мнению, во всех узлах КК сферической решетки, соответствующей случаю $T = 7$. Согласно теории КК, такой капсид должен содержать 12 пентамеров и 60 гексамеров, т.е. состоять из 420 белковых молекул, а не из 360, что наблюдается в действительности. Это один из известных примеров, показывающих неуниверсальность геометрической модели КК, делающей протеины квазиэквивалентными в капсиде. Добиться квазиэквивалентности можно и на основе совершенно других геометрических принципов. Так, в работах [12,13] была предложена структурная модель капсидов семей-

ства Паповавирусов, основанная на подходе сферических квазикристаллических укладок. В этой модели сферическая поверхность капсида разбивалась на 2 типа структурных элементов — плиток, которые назывались „kites“ (воздушные змеи) и „darts“ (дротики). Аперидическое разбиение поверхности несколькими видами плиток широко используется для объяснения структур квазикристаллов [14], а математическая идея построения подобных разбиений была предложена Пенроузом [15]. В модели [12,13] протеины располагались в одинаковых по величине углах плиток, что рассматривалось как обобщение принципа квазиэквивалентности Каспара и Клуга.

Однако, несмотря на то что в работах [12,13] впервые прозвучала мысль о разбиении структур сферических вирусных капсидов семейства Паповавирусов на одинаковые структурные элементы, данная идея осталась практически не развитой. В модели Тварок [12,13] протеины располагались не в узлах укладки, а произвольным образом на поверхности плиток. Более того, предложенные плитки были лишь приблизительно одинаковы, что можно доказать простейшим геометрическим анализом. Все это фактически ухудшало квазиэквивалентность протеинов в модели [12,13]. Как нами будет показано ниже, добиться лучшей квазиэквивалентности протеинов в рамках подхода сферических квазикристаллических укладок можно на основе и совершенно других геометрических принципов.

Целью настоящей работы является развитие подхода, основанного на принципе квазиэквивалентности, согласно которому разбиение сферы плитками, такое, что число их разных типов оказывается минимальным, также минимизирует количество конформаций, необходимых одинаковым белковым молекулам для образования связей с соседями. При этом мы предполагаем, что белковые молекулы находятся в вершинах плиток с одинаковыми ребрами, и показываем как в рамках данного подхода можно интерпретировать структуры капсидов хорошо известных вирусов: сателлитного вируса табачной мозаики, *L*-*A*-вируса, вируса лихорадки, вируса хлорозомы вигны, вируса Синдбис и вируса бычьей папилломы из семейства Паповавирусов.

2. Основные принципы предлагаемого подхода

В данной работе мы развиваем предложенную нами ранее в работе [16] модель капсидов семейства Паповавирусов, основанную не на икосаэдрической, а на додекаэдрической развертке капсида. В работе [16] каждая из пятиугольных граней капсида декорировалась хиральным образом перестроенной пентагональной квазирешеткой Пенроуза. При этом протеины располагались в вершинах разбиения, состоящего из трех типов плиток — пятиугольников, узких и широких ромбов. Минимальный набор разных плиток, представленных в

структуре, очевидно, делает ее совместимой с принципом квазиэквивалентности, а ее практической реализации в природе способствует тот факт, что организовать укладку из 360 протеинов в рамках геометрической модели Каспара и Клуга просто невозможно. В дополнение к [16] предлагаемые в настоящей работе геометрические идеи позволяют записать уравнения, необходимые для расчета координат позиций, занимаемых протеинами в капсидах.

Заметим, что разбиение поверхности сферы несколькими типами одинаковых структурных элементов — крайне сложная математическая задача, если решать ее в общем виде. Однако существует два факта, которые сильно упрощают построение наиболее простых разбиений, содержащих ограниченное число плиток. Во-первых, мы рассматриваем только симметричные сферические укладки с икосаэдрической симметрией I , соответствующей всем поворотам группы симметрии икосаэдра. Во-вторых, приближенные положения вершин конструируемых структур фактически известны — это положения центров масс белковых молекул. Вследствие своей асимметрии, белковые молекулы не могут лежать на симметричных направлениях группы I , поэтому каждую укладку можно охарактеризовать определенным целым числом T , равным количеству симметрично-неэквивалентных 60 -кратных позиций общего положения в структуре. Вследствие этого разбиение всегда содержит $60T$ узлов.

Так как узлы рассматриваемых укладок находятся на сфере, то структура с определенным T задается всего $2T$ алгебраическими уравнениями. В качестве первого приближения для решения этих уравнений удобно использовать примерно известные положения центров масс белковых молекул. Если уравнения удастся решить, а получаемые координаты узлов лишь немного отличаются от первоначально заданных, значит искомое разбиение существует.

Далее проводится построение первых шести простейших сферических укладок ($T = 1, 2, 3, 3, 4, 6$) с икосаэдрической симметрией I , соответствующих хорошо известным структурам вирусных капсидов (см. рис. 1, левый столбец). Первый, четвертый и пятый из рассматриваемых капсидов удовлетворяют геометрической модели Каспара и Клуга, а второй, третий и шестой — нет, так как имеют совершенно отличную структурную организацию. В центральном столбце рис. 1 приводятся примерно определенные нами положения центров тяжести белковых молекул [16,17]. Заметим, что для определения этих положений для капсида, приведенного в шестой строке, мы воспользовались положениями максимумов экспериментально полученной функции плотности распределения протеинов в этом капсиде [11]. В правом столбце рис. 1 приведены идеализированные укладки, на особенностях построения которых мы остановимся ниже подробнее и кратко охарактеризуем те уравнения, которые нужно задать для определения идеализированных координат протеинов в этих модельных капсидах.

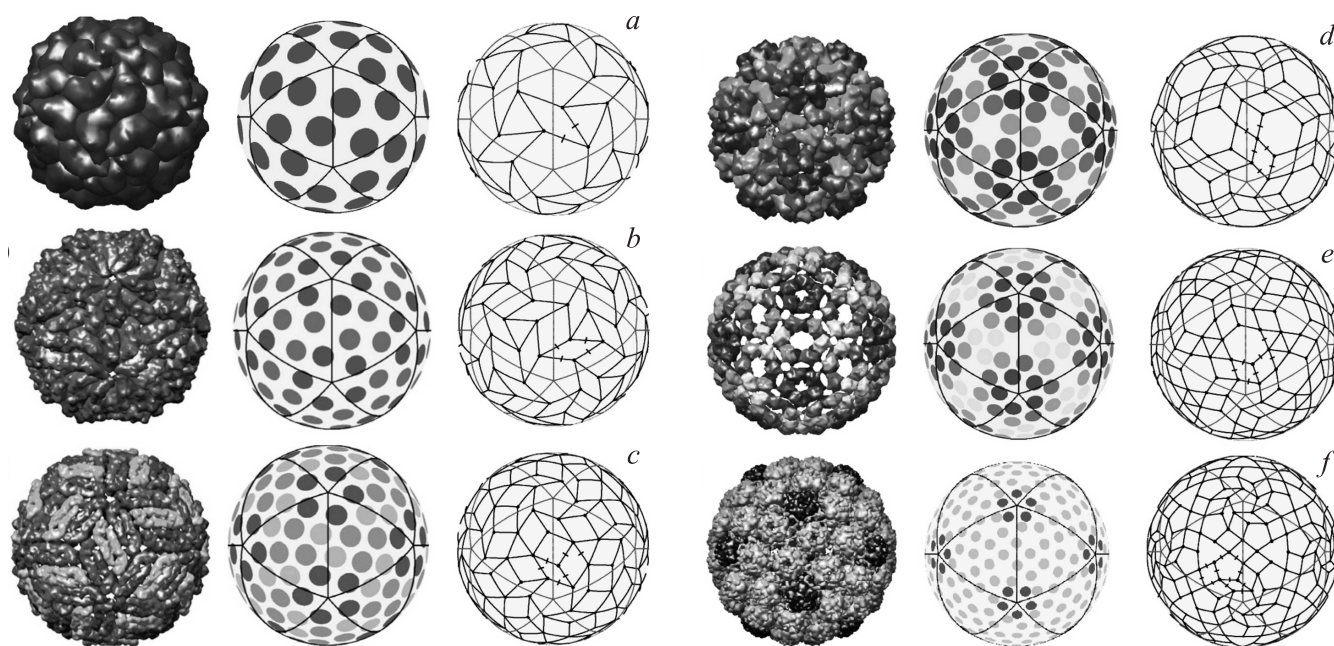


Рис. 1. Экспериментальные структуры капсидов малых вирусов [18], положения центров тяжести белковых молекул в них [16,17] и регулярные сферические укладки с икосаэдрической симметрией I: *a* — сателлитный вирус табачной мозаики $T = 1$; *b* — *L*-*A*-вирус $T = 2$; *c* — вирус лихорадки $T = 3$; *d* — вирус хлорозомы вигны $T = 3$; *e* — Синдбис вирус $T = 4$; *f* — вирус бычьей папилломы $T = 6$. Один набор симметрично-неэквивалентных ребер выделен на каждом рисунке. На структуры, показанные в среднем и правом столбцах, нанесены ребра сферических икосаэдров. Минимальные наборы симметрично-неэквивалентных ребер, которые в идеализированных разбиениях должны стать равными, выделены короткими отрезками.

3. Построение идеализированных сферических упаковок

Заметим, что знание симметричных особенностей рассматриваемых структур сильно упрощает построение сферических упаковок. Так, например, для капсида, состоящего из 60 белковых молекул, необходимо знать исходные координаты всего лишь одной позиции. Координаты остальных позиций получаются из исходной под действием матриц векторного представления группы I. Чтобы получить матрицы всех элементов этой группы, достаточно добавить к 12 элементам группы вращений тетраэдра T еще один генератор, например поворот вокруг оси пятого порядка C_5 , приведенный в табл. 1. При этом матрицы группы T следует брать в кубической

установке, когда оси второго порядка группы T параллельны осям системы координат.

Для определения координат позиций первой идеализированной упаковки, показанной на рис. 1, *a* необходимо решить следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} |C_5 \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_1| = |C_2 \mathbf{r}_1 - C_5 \mathbf{r}_1|, \\ |C_2 \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_1| \tau = |C_5 \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_1|, \end{cases} \quad (1)$$

где $\mathbf{r}_1 = (x_1, y_1, z_1)$ — координаты искомой симметрично-неэквивалентной позиции, определяющей рассматриваемую структуру. Первое уравнение указывает на равенство симметрично-неэквивалентных сторон узкого ромба, второе — задает угол между ними и следует непосредственно из теоремы косинусов (см. рис. 2, *a*).

Таблица 1. Матрицы поворотов группы I, явно используемые в данной работе. (Матрица C_2 соответствует повороту вокруг оси z на угол π . C_3, C'_3 — матрицы поворотов на угол $2\pi/3$ вокруг осей третьего порядка $(1, 0, \tau^2)$ и $(-1, 0, \tau^2)$ соответственно. Матрица C_5 описывает поворот вокруг оси пятого порядка $(0, 1, \tau)$ на угол $2\pi/5$. τ — величина золотого сечения, определяемая как $\tau = 2 \cos(\pi/5) = (\sqrt{5} + 1)/2$)

C_2	C_3	C'_3	C_5
$\begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	$\frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1-\tau & -\tau & 1 \\ \tau & -1 & 1-\tau \\ 1 & \tau-1 & \tau \end{pmatrix}$	$\frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1-\tau & -\tau & -1 \\ \tau & -1 & \tau-1 \\ -1 & 1-\tau & \tau \end{pmatrix}$	$\frac{1}{2} \begin{pmatrix} \tau-1 & -\tau & 1 \\ \tau & 1 & \tau-1 \\ -1 & \tau-1 & \tau \end{pmatrix}$

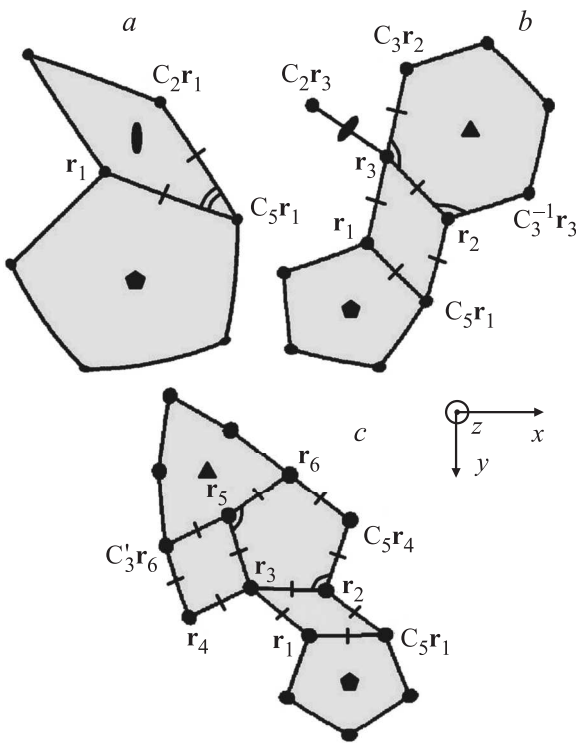


Рис. 2. Фрагменты сферических упаковок, показанных на рис. 1, *a, d* и *f*, с обозначением симметрично-неэквивалентных ребер и углов, используемых при выводе уравнений в системах (1–3).

Наиболее похоже на экспериментальную капсидную структуру разбиение, в котором этот угол равен типичному „квазикристаллическому“ значению $\pi/5$.

Действуя аналогичным образом, можно получить другие идеализированные разбиения. При их построении лишь увеличивается число уравнений, описывающих равенство симметрично-неэквивалентных ребер (см. рис. 1 и 2). Так, укладка с $T = 2$ задается четырьмя уравнениями, смысл которых заключается в равенстве всех

четырёх симметрично-неэквивалентных сторон узкого ромба и требовании, чтобы его острый угол был также равен $\pi/5$. Структура третьего (не Каспар–Клуговского) капсида с $T = 3$ определяется шестью уравнениями, пять из которых следуют из равенства шести симметрично-неэквивалентных ребер соответствующей укладки, а шестое задает величину острого угла узкого ромба, равной $\pi/5$.

Чтобы определить координаты трех симметрично-неэквивалентных позиций четвертой (Каспар–Клуговской) укладки, нужно решить следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} |C_5r_1 - r_1| = |r_3 - r_1|, \\ |C_5r_1 - r_2| = |r_3 - r_1|, \\ |r_2 - r_3| = |r_3 - r_1|, \\ |C_2r_3 - r_3| = |r_3 - r_1|, \\ |C_3r_2 - r_3| = |r_3 - r_1|, \\ |C_3^{-1}r_3 - r_3| = |C_3r_2 - r_2|, \end{cases} \quad (2)$$

где $r_n = (x_n, y_n, z_n)$, $n = 1, \dots, 3$ — координаты искомым симметрично-неэквивалентных позиций, определяющих идеализированное разбиение, матрица $C_3^{-1} = C_3^T$ определяет поворот на угол $-2\pi/3$ вокруг оси третьего порядка $(1, 0, \tau^2)$. Первые пять уравнений соответствуют равенству шести симметрично-неэквивалентных ребер структурных элементов укладки, шестое — требованию, чтобы два симметрично-неэквивалентных сферических угла при вершине шестиугольника были одинаковы (рис. 2, *b*). При этих условиях шестиугольник вокруг оси третьего порядка становится правильным, как это предполагается в модели Каспара и Клуга.

Пятое (Каспар–Клуговское) идеализированное разбиение с $T = 4$ характеризуется восемью уравнениями, смысл которых заключается в равенстве длин восьми симметрично-неэквивалентных ребер укладки (семь уравнений). Однако сделать шестиугольник с центром

Таблица 2. Координаты симметрично-неэквивалентных позиций, задающих под действием группы симметрии I укладки, показанные на рис. 1

<i>T</i>	Название вируса	Координаты
1	Сателлитный вирус табачной мозаики	(−0.09600, 0.12173, 0.98791)
2	<i>L</i> – A-вирус	(−0.21466, 0.30963, 0.92631); (−0.17344, 0.09491, 0.98026)
3	Вирус лихорадки	(−0.09286, 0.70188, 0.70622); (−0.26083, 0.71339, 0.65042); (−0.09840, 0.87369, 0.47642)
4	Вирус хлорозомы вигны	(0.05161, 0.32707, 0.94359); (0.28665, 0.25587, 0.92323); (0.10844, 0.74550, 0.99130)
5	Синдбис вирус	(−0.04021, 0.67651, 0.73533); (−0.25864, 0.69086, 0.67514); (−0.10288, 0.81656, 0.56801); (0.07839, 0.88863, 0.45186)
6	Вирус бычьей папилломы	(−0.09688, 0.40917, 0.90730); (−0.05541, 0.29686, 0.95331); (−0.24285, 0.28963, 0.92582); (−0.39654, 0.36352, 0.84297); (−0.29844, 0.10975, 0.94810); (−0.14535, 0.00581, 0.98936)

на оси второго порядка правильным невозможно, не хватает независимых степеней свободы. В качестве последнего уравнения при построении данной укладки выступает уравнение, аналогичное последнему уравнению в системе (2), задаваемое равенством пары сферических углов внутри шестиугольника друг другу.

В рамках предложенной модели можно описать и структуру капсида вируса бычьей папилломы [11]. Множество уравнений, описывающих положения позиций, разбивается на две группы. Первая группа, состоящая из 10 уравнений, определяется равенством друг другу 11 симметрично-неэквивалентных ребер укладки. Вторая группа уравнений соответствует требованию равенства внутренних углов пентамера, не лежащего на глобальной оси пятого порядка (рис. 2, *d*)

$$\begin{cases} |\mathbf{r}_6 - \mathbf{r}_5| \tau = |\mathbf{r}_6 - \mathbf{r}_3|, \\ |\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2| \tau = |C_5 \mathbf{r}_4 - \mathbf{r}_2|, \end{cases} \quad (3)$$

где $\mathbf{r}_n = (x_n, y_n, z_n)$, $n = 1, \dots, 6$ — координаты искомым симметрично-неэквивалентных позиций, определяющих тайлинг.

Полученные в результате решения описанных выше уравнений координаты симметрично-неэквивалентных позиций при условии расположения их на сфере единичного радиуса приведены в табл. 2.

4. Заключение

В заключение отметим, что проведенный анализ малых и средних вирусных капсидов с позиций сферических упаковок позволил найти общие закономерности устройства этих сферических структур. Полученные сферические упаковки образуются в основном правильными пятиугольниками, узкими и широкими ромбами с углами, характерными для плоских додекагональных и пентагональных упаковок Пенроуза [15]. Нарушающие мотив плитки другой формы всегда лежат максимально удаленно от глобальных осей пятого порядка, вблизи которых локальные упаковки во всех шести рассмотренных выше случаях оказываются однотипными и начинаются с пятиугольника, окруженного хирально расположенными ромбами. Этот мотив для самой сложной структуры с $T = 6$ продолжается за счет пяти пятиугольников, центры которых принадлежат позиции общего положения. Отметим, что последняя сферическая структура была получена на основе развертки додекаэдра, декорируемой хиральным образом перестроенной плоской пентагональной упаковкой Пенроуза [16], теория самосборки которой в рамках теории кристаллизации Ландау была рассмотрена в работе [19]. Более простые капсидные структуры могут быть также рассмотрены аналогично [19]. Настоящая статья развивает наши предшествующие работы [16,19] и предлагает теоретико-групповой способ нахождения

координат узлов идеализированных сферических упаковок, соответствующих структурам малых и средних сферических вирусных капсидов с икосаэдрической симметрией.

Близость получаемых идеализированных упаковок к структурам рассмотренных капсидов показывает, что предлагаемый подход является общим для многих структур малых и средних вирусов с числом протеинов $N \leq 360$. В отличие от капсидов, показанных в строках а), d) и е) рис. 1, структуры капсидов семейства Паповавирусов ($T = 6$), *L*-*A*-вируса ($T = 2$) и Синдбис вируса ($T = 4$) не могут быть получены в рамках геометрической схемы, разработанной Каспаром и Клугом. Поэтому предлагаемый подход одинаково хорошо пригоден для описания вирусных капсидов, как описываемых так и не описываемых теорией КК. При этом мы не отказываемся от КК принципа квазиэквивалентности протеинов в капсиде, а лишь предлагаем другой геометрический способ реализации этого принципа. Подчеркнем, что если в теории КК пентамеры являются топологическими дефектами, возникающими при сборке капсида из плоской развертки, то в развиваемом подходе пентамеры — закономерные регулярные элементы сферических упаковок. Минимальное количество различных типов плиток в капсиде обеспечивает квазиэквивалентность протеинов и упрощает внутреннюю структуру белковых молекул, что в свою очередь позволяет упростить и сделать более компактным вирусный геном. Присутствие пентагональных плиток в сферической упаковке с глобальной икосаэдрической организацией обязательно. Такие плитки всегда лежат на осях пятого порядка. Однако центры таких же точно плиток могут образовывать и 60-кратную позицию общего положения группы *I*. Таким образом, капсиды семейства Паповавирусов, содержащие 72 пентамера (вместо 12, как этого требует геометрия модели КК), оказываются не экзотической аномалией, а закономерным последним членом ряда капсидных структур с меньшим количеством протеинов.

Список литературы

- [1] X. Huang, L.M., Bronstein, J. Retrum, C. Dufort, I. Tsvetkova, S. Aniagyei, B. Stein, G. Stucky, B. McKenna, N. Remmes, D. Baxter, C.C. Kao, B. Dragnea. *Nano Lett.* **7**, 2407 (2007).
- [2] S. Aniagyei, C. Dufort, C.C. Kao, B. Dragnea. *J. Mater. Chem.* **18**, 3763 (2008).
- [3] C.B. Chang, C.M. Knobler, W.M. Gelbart, T.G. Mason. *ACS Nano.* **2**, 281 (2008).
- [4] F.H.C. Crick, J.D. Watson. *Nature* **177**, 473 (1956).
- [5] A. Klug, D.L.D. Caspar. *N.Y., Academic Press* **7**, 225 (1960).
- [6] D.L.D. Caspar, A. Klug. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **27**, 1 (1962).
- [7] J. Lidmar, L. Mirny, D.R. Nelson. *Phys. Rev. E* **68**, 051 910 (2003).
- [8] M. Widom, J. Lidmar, D.R. Nelson. *Phys. Rev. E* **76**, 031 911 (2007).

- [9] W.S. Klug, R.F. Bruinsma, J.P. Michel, C.M. Knobler, I.L. Ivanovska, C.F. Schmidt, G.J.L. Wuite. *Phys. Rev. Lett.* **97**, 228 101 (2006).
- [10] R.F. Bruinsma, W.M. Gelbart, D. Reguera, J. Rudnick, R. Zandi. *Phys. Rev. Lett.* **90**, 248 101 (2003).
- [11] J.E. Johnson. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 27 (1996).
- [12] R. Twarock. *J. Theor. Biol.* **226**, 477 (2004).
- [13] T. Keef, R. Twarock, K.M. Elsayy. *J. Theor. Biol.* **253**, 808 (2008).
- [14] D. Shechtman, I. Blech, D. Gratias, J.W. Cahn. *Phys. Rev. Lett.* **53**, 1951 (1984).
- [15] R. Penrose. *J. Inst. Math. Its. Appl.* **10**, 266 (1974).
- [16] O.V. Konevtsova, S.B. Rochal, V.L. Lorman. *Phys. Rev. Lett.* **108**, 038 102 (2012).
- [17] E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang, G.S. Couch, D.M. Greenblatt, E.C. Meng, T.E. Ferrin. *J. Comput. Chem.* **25**, 1605 (2004).
- [18] V.L. Lorman, S.B. Rochal. *Phys. Rev. B* **77**, 224 109 (2008).
- [19] O.V. Konevtsova, S.B. Rochal, V.L. Lorman. *arXiv:1402.0201* (2014).