

Δομή των ιοσωματίων

Όλα τα ιικά γονιδιώματα περιβάλλονται από πρωτεΐνες οι οποίες:

- προστατεύουν τα νουκλεϊκά οξέα από κατακερματισμό ή αποδόμηση από νουκλεάσες
- περιέχουν στοιχεία ταυτοποίησης, τα οποία διασφαλίζουν ότι ο ιός αναγνωρίζει το κατάλληλο κύτταρο-στόχο (όμως οι ιοί των φυτών δεν τα διαθέτουν και εισέρχονται απευθείας στο κύτταρο, μέσω έγχυσης ή τραυματισμού)
- περιέχουν ένα σύστημα απελευθέρωσης του ιικού γονιδιώματος, το οποίο διασφαλίζει ότι το ιικό γονιδίωμα απελευθερώνεται από το ιοσωμάτιο την κατάλληλη στιγμή και στην κατάλληλη τοποθεσία
- περιέχουν ένζυμα απαραίτητα για τη μολυσματικότητα των περισσότερων, αλλά όχι όλων, των ιών
- αποκαλούνται δομικές πρωτεΐνες, καθώς αποτελούν μέρος του ιοσωματίου

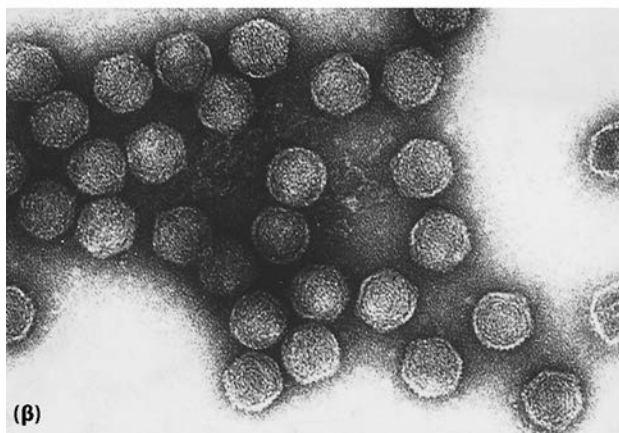
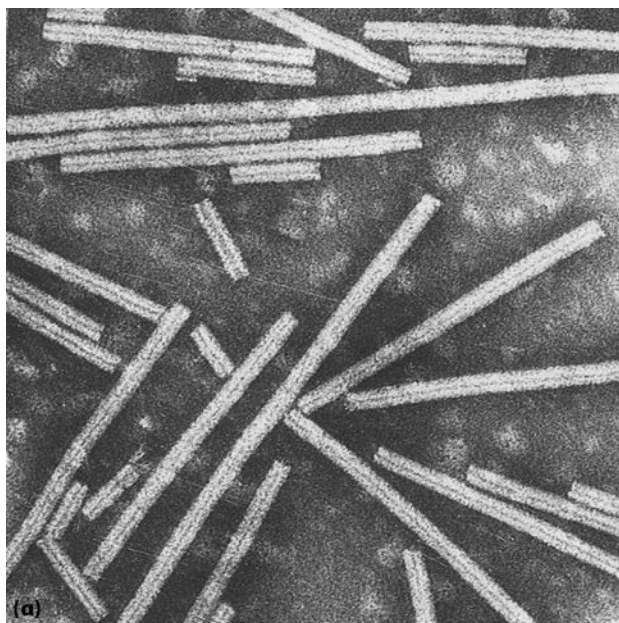
Περίγραμμα κεφαλαίου 2

- 2.1 Τα ιοσωμάτια δομούνται από υπομονάδες
- 2.2 Δομή των νηματοειδών ιών και των νουκλεο-πρωτεϊνών
- 2.3 Δομή των ισομετρικών ιοσωματίων
- 2.4 Ιοσωμάτια με φάκελο (περιβαλλόμενα από μεμβράνη)
- 2.5 Ιοσωμάτια με μορφολογία κεφαλής-ουράς
- 2.6 Συχνότητα εμφάνισης των διαφορετικών μορφολογιών των ιοσωματίων
- 2.7 Αρχές της αποσυναρμολόγησης: Τα ιοσωμάτια είναι μετασταθή

Όλοι οι ιοί περιέχουν πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα, σε ποσοστό τουλάχιστον 50% και σε κάποιες περιπτώσεις μέχρι και το 90% της μάζας τους αποτελείται από πρωτεΐνες. Με την πρώτη ματιά, φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους οι πρωτεΐνες τοποθετούνται γύρω από το νουκλεϊκό οξύ. Ωστόσο, οι ιοί παρουσιάζουν έναν περιορισμένο αριθμό δομών. Ο περιορισμός στην ποικιλία των δομών επιβάλλεται από παραμέτρους που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα και τη σταθερότητά τους.

2.1 Τα ιοσωμάτια δομούνται από υπομονάδες

Μολονότι οι πρωτεΐνες έχουν καθορισμένες δευτεροταγείς δομές, με τη μορφή α-έλικας και β-ελάσματος, η τεταρτοταγής τους δομή δεν είναι συμμετρική. Αυτή καθορίζεται από τη δομική ασυμμετρία της αμινοξικής αλληλουχίας που σχηματίζει



Εικόνα 2.1 Εικόνες από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ιοσωματίων που απεικονίζουν το κανονικό τους σχήμα: ράβδοι και σφαίρες. α) Ο ιός της μωσαϊκής του καπνού, β) ο ιός της πολιομυελίτιδας (*poliovirus*).

την πρωτεΐνη, των δεσμών υδρογόνου, των δισουλφιδικών δεσμών και της ενσωμάτωσης της προλίπης στη δευτεροταγή τους δομή. Παρότι αφελώς θεωρείται ότι το νουκλεϊκό οξύ μπορεί να περιβállεται από ένα μεγάλο πρωτεϊνικό μόριο, αυτό δεν μπορεί να ισχύει, καθώς οι πρωτεΐνες έχουν ακανόνιστο σχήμα, ενώ τα περισσότερα ισωμάτια έχουν μία κανονική μορφολογία (Εικόνα 2.1). Επίσης, η ανάγκη για περισσότερες από μία δομικές πρωτεΐνες, που σχηματίζουν την ολότητα των ισωματίων, μπορεί να συναχθεί εάν απλώς αναλογισθούμε τις δυνατότητες κωδικοποίησης των νουκλεϊκών οξέων. Μία κωδική τριπλέτα έχει ένα M_r (μοριακό βάρος) περίπου 1.000, αλλά κωδικοποιεί ένα μοναδικό αμινοξύ με ένα μέσο M_r περίπου 100. Έτσι, ένα νουκλεϊκό οξύ μπορεί βέλτιστα να κωδικοποιήσει το ένα δέκατο της μάζας του σε πρωτεΐνη. Καθώς οι ιοί συχνά περιέχουν περισσότερο από 50% πρωτεΐνη στη μάζα τους, είναι προφανές ότι περισσότερες από μία πρωτεΐνες χρειάζεται να είναι παρούσες στην ιική δομή.

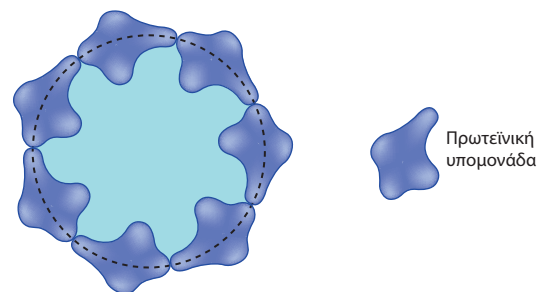
Προφανώς, λιγότερο γενετικό υλικό απαιτείται αν ένα μοναδικό πρωτεϊνικό μόριο χρησιμοποιείται ως επαναλαμβανόμενη μονάδα. Ωστόσο, δεν είναι τόσο σημαντικό η πρωτεΐνη του περιβλήματος να δομείται από παρόμοιες υπομονάδες, εφόσον το συνολικό μοριακό βάρος των διαφορετικών υπομονάδων διαφορετικού μοριακού βάρους είναι επαρκώς μικρότερο σε σχέση με το νουκλεϊκό οξύ το οποίο προστατεύουν. Επιπλέον, προσφέρει πλεονέκτημα να δομείται ένας ιός από υπομονάδες, αφού οποιαδήποτε λανθασμένη δομή πρωτεΐνης επηρεάζει μόνο ένα μικρό κομμάτι της δομικής μονάδας. Έτσι, δεδομένου ότι οι προβληματικές υπομονάδες δεν εντάσσονται στο ισωμάτιο κατά τη διάρκεια της συναρμολόγησης, μπορεί να κατασκευασθεί μία δομή χωρίς λάθη, με τις λιγότερες απώλειες.

Η απαραίτητη φυσική συνθήκη για τη σταθερότητα οποιασδήποτε δομής είναι η κατάσταση με τη λιγότερη δυνατή ελεύθερη ενέργεια, με αποτέλεσμα να είναι δυνατό να θεωρηθεί ότι ανάμεσα στις υπομονάδες του ισωματίου σχηματίζεται ο μέγιστος δυνατός αριθμός αλληλεπιδράσεων. Καθώς οι ίδιες οι υπομονάδες δεν είναι συμμετρικές, ο μέγιστος αριθμός αλληλεπιδράσεων μπορεί να σχηματισθεί μόνο εάν τοποθετηθούν συμμετρικά και υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός τρόπων με τους οποίους αυτό μπορεί να συμβεί. Σύντομα μετά την καθοριστική δουλειά τους επί της δομής του DNA, οι Watson και Creek προέβλεψαν θεωρη-

τικά ότι οι μόνοι δύο τρόποι με τους οποίους ασύμμετρες υπομονάδες μπορούν να συναρμολογηθούν, ώστε να σχηματίσουν ένα ισωμάτιο, είναι να σχηματίσουν δομές είτε με κυβική, είτε με ελικοειδή συμμετρία. (Ωστόσο, ένα σημαντικό εμπόδιο στην ενεργειακή κατάσταση των ισωματίων είναι το γεγονός ότι κάποια τουλάχιστον από αυτά θεωρούνται μετασταθή και ότι δεν μπορούν να επιτύχουν τη χαμηλότερη ενεργειακή κατάσταση, μετά την αλληλεπίδρασή τους με τον υποδοχέα και άλλα μόρια, κατά τη διαδικασία αποκάλυψης, όταν μόλυνουν ένα κύτταρο (Ενότητα 2.7).

2.2 Δομή των νηματοειδών ιών και των νουκλεοπρωτεϊνών

Ο πιο εύκολος τρόπος για να τοποθετηθούν με συμμετρική διάταξη ασύμμετρα συστατικά είναι να τεθούν γύρω από την περιφέρεια ενός κύκλου, ώστε να δομήσουν έναν δίσκο (Εικόνα 2.2). Αυτό δίνει μία δομή δύο διαστάσεων. Εάν ένας μεγάλος αριθμός δίσκων τοποθετηθούν ο ένας πάνω από τον άλλον, το αποτέλεσμα είναι μία δομή στοιβαγμένου δίσκου (*'stacked-disk' structure*). Έτσι, μία συνεκτική δομή τριών διαστάσεων μπορεί να προκύψει από μη συμμετρικά συστατικά, όπως οι πρωτεΐνες, και επιπλέον να αφήσει διαθέσιμο χώρο στο εσωτερικό της δομής για το νουκλεϊκό οξύ. Η μελέτη εικόνων ιών από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτει ότι ορισμένοι από αυτούς έχουν σωληνοειδή δομή. Ένα παράδειγμα τέτοιου ιού είναι ο ιός της μωσαϊκής του καπνού (*Tobacco Mosaic Virus, TMV*) (Εικόνα 2.1(α)). Ωστόσο, μία πιο προσεκτική παρατήρηση αποκαλύπτει ότι οι υπομονάδες του TMV δεν είναι τοποθετημένες κυλινδρικά, δηλαδή σε δακτυλίους, αλλά ελικοειδώς. Η πιο απλή εξήγηση είναι ότι αυτό σχετίζεται με τη σταθερότητα. Σε μία δομή στοιβαγμένου δίσκου, οι υπομονάδες

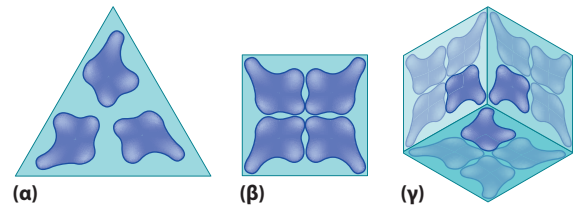


Εικόνα 2.2 Διευθέτηση ταυτόσημων ασύμμετρων στοιχείων γύρω από την περιφέρεια ενός κύκλου, που σχηματίζουν μία συμμετρική δομή.

από διαφορετικές θέσεις δεν θα μπορούσαν να είναι ταυτόσημες, με όρους που αφορούν στον τρόπο αλληλεπίδρασής τους με τις γειτονικές τους υπομονάδες. Ωστόσο, με ελικοειδή τοποθέτηση των υπομονάδων μπορεί να διαμορφωθεί ο μέγιστος αριθμός δεσμών και κάθε υπομονάδα θα αλληλεπιδρά με τις γειτονικές της ακριβώς με τον ίδιο τρόπο, όπως οποιαδήποτε άλλη υπομονάδα, εκτός ασφαλώς από αυτές που βρίσκονται στο τέλος της δομής. Αυτό αποκαλείται ισοδυναμία των δεσμών και προσφέρει ενισχυμένη σταθερότητα στη δομή. Παρομοίως, μία ελικοειδής διευθέτηση προσφέρει περισσότερη σταθερότητα από αυτήν που θα προέκυπτε από μία κυλινδρική δομή, η οποία δεν έχει καθόλου συνδέσεις κατά τον κάθετο άξονα. Όλοι οι νηματοειδείς ιοί που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής είναι ελικοειδείς και όχι κυλινδρικοί και η είσοδος του νουκλεϊκού οξέος μπορεί να αποτελεί τον παράγοντα που καθορίζει αυτήν τη διευθέτηση (Ενότητα 12.2). Πολλές πρωτεϊνικές δομές σε ιούς που περιβάλλονται από φάκελο (Εικόνα 2.14) κατασκευάζονται με παρόμοιο τρόπο.

2.3 Δομή των ισομετρικών ιοσωματίων

Ένας δεύτερος τρόπος για να κατασκευασθεί ένα συμμετρικό σωματίο είναι να τοποθετείται ο μικρότερος δυνατός αριθμός υπομονάδων γύρω από τις κορυφές ή τις πλευρές ενός αντικειμένου με κυβική συμμετρία, για παράδειγμα τετράεδρο, κύβος, οκτάεδρο, δωδεκάεδρο (δομημένο από 12 κανονικά πεντάγωνα) ή εικοσάεδρο (δομημένο από 20 ισόπλευρα τρίγωνα). Η Εικόνα 2.3 δείχνει τις πιθανές διευθετήσεις τριγωνικών και κυβικών δομών. Πολλαπλασιάζοντας τον ελάχιστο αριθμό υπομονάδων ανά έδρα με τον αριθμό των εδρών, προκύπτει ο μικρότερος αριθμός των υπομονάδων που μπορούν να τοποθετηθούν γύρω από μία τέτοια διευθέτηση. Ο ελάχιστος αριθμός των υπομονάδων καθορίζεται από τη συμμετρία της έδρας, δηλαδή μία τετράγωνη έδρα θα έχει τέσσερις υπομονάδες, μία τριγωνική θα έχει τρεις υπομονάδες κ.λπ. Έτσι, για ένα τετράεδρο ο μικρότερος αριθμός υπομονάδων είναι 12, για έναν κύβο ή οκτάεδρο είναι 24 υπομονάδες και για ένα δωδεκάεδρο ή εικοσάεδρο είναι 60 υπομονάδες. Μολονότι αυτό μπορεί να μη γίνεται άμεσα εμφανές, απεικονίζει μερικούς από τους τρόπους με τους οποίους ένα ασύμμετρο αντικείμενο (όπως ένα πρωτεϊνικό μόριο) μπορεί να τοποθετηθεί συμμετρικά στην επιφάνεια ενός



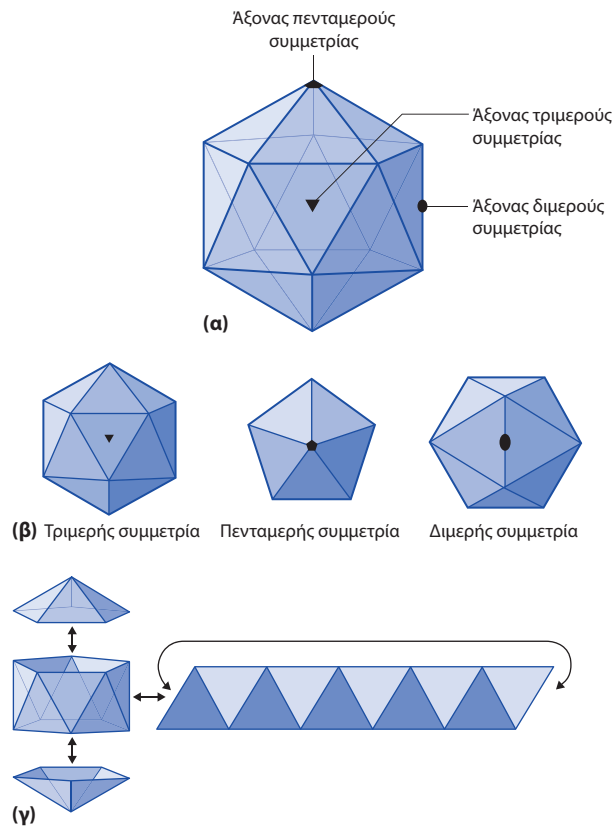
Εικόνα 2.3 Συμμετρική διευθέτηση ταυτόσημων ασύμμετρων υπομονάδων, οι οποίες έχουν τοποθετηθεί στις πλευρές αντικειμένων με συμμετρία. (α) Ασύμμετρες υπομονάδες τοποθετημένες στις κορυφές μίας τριγωνικής πτυχής. (β) Ασύμμετρες υπομονάδες τοποθετημένες στις κορυφές μίας τετράγωνης πτυχής. (γ) Διευθέτηση ασύμμετρων υπομονάδων, τοποθετημένων σε κάθε κορυφή ενός κύβου, με έδρες όπως παρουσιάζονται στο (β).

αντικειμένου που μοιάζει με σφαίρα. (Αυτό μπορεί να ελεγχθεί χρησιμοποιώντας μία σφαίρα και τοποθετώντας κομμάτια χαρτί σχήματος όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.3). Η μελέτη εικόνων από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτει ότι αρκετοί ιοί φαίνονται σφαιρικοί εξωτερικά, αλλά στην πραγματικότητα έχουν μία συμμετρία εικοσαέδρου και όχι οκταέδρου, τετραέδρου ή κύβου. Υπάρχουν δύο πιθανοί λόγοι για την επιλογή της συμμετρίας εικοσαέδρου έναντι των υπολοίπων. Πρώτον, καθώς απαιτείται ένας μεγαλύτερος αριθμός υπομονάδων για να σχηματισθεί μία σφαίρα παρόμοιου όγκου, το μέγεθος των επαναλαμβανόμενων υπομονάδων μπορεί να είναι μικρότερο και έτσι γίνεται εξοικονόμηση της γενετικής πληροφορίας. Δεύτερον, φαίνεται να υπάρχουν φυσικοί περιορισμοί, οι οποίοι εμποδίζουν το σφικτό πακετάρισμα των υπομονάδων, που απαιτείται από μία συμμετρία τετραέδρου ή οκταέδρου.

Μία ασυνήθιστη δομή ιών βασίζεται στο εικοσάεδρο και παρατηρείται στους δίδυμους ιούς. Τα ιοσωμάτια δομούνται από δύο ισομετρικές μονάδες, οι οποίες συνδυάζονται για να σχηματίσουν μία διπλασιασμένη δίδυμη δομή. Ένα παράδειγμα του δίδυμου σωματίου του ιού της ράβδωσης του αραβοσίτου (*maize streak virus*) παρουσιάζεται στην Εικόνα 29.3.

Η εικοσαεδρική συμμετρία

Ένα εικοσάεδρο δομείται από 20 τριγωνικές έδρες, 5 στην κορυφή, 5 στη βάση και 10 γύρω από το κέντρο, με 12 κορυφές (Εικόνα 2.4(γ)). Κάθε τρίγωνο είναι ισόπλευρο και για αυτό μπορεί να εισέλθει με οποιαδήποτε διεύθυνση (Εικόνα 2.4(α)). Ένα εικοσάεδρο έχει τρεις άξονες συμμετρίας: πεντα-



Εικόνα 2.4 (α) Ιδιότητες ενός κανονικού εικοσαέδρου: κάθε τριγωνική έδρα είναι ισόπλευρη και έχει τον ίδιο προσανατολισμό, με οποιονδήποτε τρόπο και αν εισαχθεί. Οι άξονες συμμετρίας τέμνονται στο κέντρο του εικοσαέδρου. Υπάρχουν 12 κορυφές, οι οποίες διαθέτουν πενταμερή συμμετρία, δηλαδή η περιστροφή του εικοσαέδρου κατά ένα πέμπτο του κύκλου (72°) το τοποθετεί σε μία θέση που δεν διακρίνεται από τον αρχικό της προσανατολισμό. Καθεμία από τις 20 έδρες διαθέτει έναν τριμερή άξονα συμμετρίας και καθεμία από τις 30 ακμές διαθέτει έναν διμερή άξονα συμμετρίας (βλέπε (β)). Το εικοσαέδρο δομείται από 5 ισόπλευρα τρίγωνα στην κορυφή, 5 στη βάση και από μία λωρίδα των 10 γύρω από το κέντρο (γ) (Copyright 1991, από το βιβλίο *Introduction to Protein Structure* των C. Branden & J. Tooze. Αναπαράγεται κατόπιν αδειας της Routledge Inc., μέλος του Taylor & Francis Group).

μερή, τριμερή και διμερή (Εικόνα 2.4(β)). Η πιο απλή οργάνωση είναι αυτή κατά την οποία τρία πρωτεϊνικά μόρια του καψιδίου σχηματίζουν την εικοσαεδρική δομή. Μολαταύτα, πολλοί ιοί έχουν συμμετρία εικοσαέδρου και αποκτούν ένα πολύ μεγαλύτερο μέγεθος από αυτό που θα μπορούσε προφανώς να επιτευχθεί με αυτή την απλή διεύθυνση (Πλαίσιο 2.1).

Τριγωνισμός μιας σφαίρας – πώς σχηματίζονται μεγαλύτερα ισοσώματα

Είναι δυνατόν να απαριθμήσουμε όλους τους πιθανούς τρόπους με τους οποίους μπορεί να πραγματοποιηθεί η υποδιαίρεση μίας σφαιρικής δομής. Αυτό μπορεί να δειχθεί με ένα απλό παράδειγμα. Ξεκινώντας από εικοσαέδρο, εάν τοποθετήσουμε τις υπομονάδες γύρω από τις κορυφές, θα δημιουργηθούν 12 ομάδες των 5 υπομονάδων (Εικόνα 2.6(α)). Διαιρώντας κάθε τριγωνική πλευρά σε τέσ-

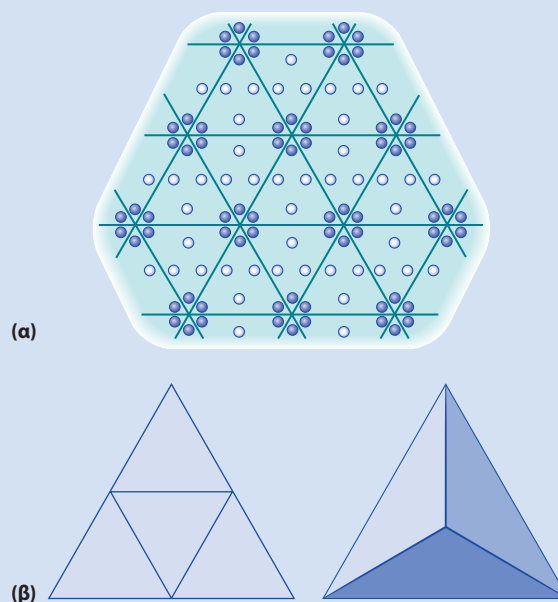
σερα μικρότερα και πανομοιότυπα ισόπλευρα τρίγωνα και ενσωματώνοντας τις υπομονάδες στις κορυφές αυτών των μικρότερων τριγώνων, προκύπτει μία δομή η οποία περιέχει συνολικά 240 υπομονάδες (Εικόνα 2.6(β)). Στις κορυφές καθενός από τις αρχικές πλευρές του εικοσαέδρου θα υπάρχουν δακτύλιοι των πέντε υπομονάδων, που αποκαλούνται πενταμερή (συμπαγείς κύκλοι). Ωστόσο, σε όλες τις υπόλοιπες καινούριες κορυφές που έχουν δημιουργηθεί από τις τριγωνικές έδρες, θα υπάρχουν δακτύλιοι των έξι υπομονάδων, που καλούνται εξαμερή (ανοικτοί κύκλοι). Καθώς κάποιες από τις υπομονάδες τοποθετούνται ως πενταμερή και άλλες ως εξαμερή, είναι προφανές ότι δεν μπορούν να συσχετίζονται ισοδύναμα. Έτσι, αποκαλούνται ωϊωνεί-ισοδύναμα και αυτό εξακολουθεί να αποτελεί το σχήμα με τη μικρότερη δυνατή ελεύθερη ενέργεια. Έτσι, καθώς κάθε υπομονάδα διατηρεί ένα συγκεκριμένο μέγεθος, η μεγαλύτερη υποδιαί-

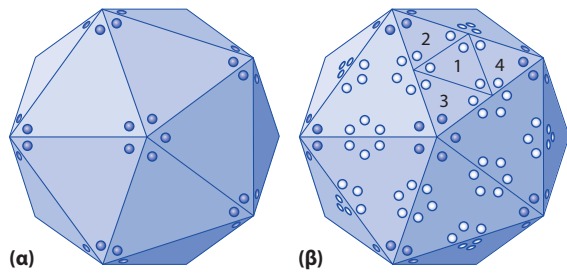
Πλαίσιο 2.1

Κατασκευή περισσότερο σύνθετων εικοσαεδρικών ιωσωματίων

Ο συνδυασμός μίας εικοσαεδρικής δομής με την εξελικτική πίεση προς χρήση μικρών επαναλαμβανόμενων υπομονάδων στη δομή των ιωσωματίων επιβάλλει έναν περιορισμό στο μέγεθος που μπορεί να έχει ένα ιωσωματίο. Καθώς το μέγεθος του ιωσωματίου καθορίζει το μέγιστο μέγεθος του νουκλεϊκού οξέος που μπορεί να πακεταριστεί στο εσωτερικό του, φαίνεται ότι οι ιοί δεν είναι ικανοί να πακετάρουν μεγάλα γονιδιώματα. Ωστόσο, πολλοί ιοί έχουν πολύ μεγάλα γονιδιώματα και περιέχουν περισσότερες από εξήντα υπομονάδες. Αυτό το προφανές παράδοξο λύνεται ως εξής: εάν 60ν υπομονάδες τοποθετηθούν στην επιφάνεια μίας σφαίρας, μία επιλογή είναι να τοποθετηθούν σε n σειρές των 60 μονάδων, αλλά τα μέλη της μίας σειράς δεν μπορούν να είναι ισάριθμα με αυτά μίας άλλης σειράς. Εάν στην Εικόνα 2.5(α) όλες οι υπομονάδες που αναπαριστώνται με ανοικτούς και κλειστούς κύκλους ήταν πανομοιότυπες, τότε αυτές που αναπαριστώνται με κλειστούς κύκλους σχετίζονται ισοδύναμα με αυτές που αναπαριστώνται με ανοικτούς κύκλους, αλλά οι μονάδες ανοικτών κύκλων δεν έχουν την ίδια χωρική διεύθυνση με τις γειτονικές τους, όπως οι μονάδες κλειστών κύκλων, και για αυτό δεν μπορούν να είναι ισοδύναμα σχετιζόμενες. (Το πρόβλημα θα μπορούσε να λυθεί εάν η δομή αποτελείτο από n διαφορετικές υπομονάδες, αλλά αυτό θα απαιτούσε ο ιός να κωδικοποιεί περισσότερες από μία δομικές πρωτεΐνες). Για να κατασκευασθεί μία σφαιρική δομή που αποτελείται από περισσότερες των 60 ασύμμετρες υπομονάδες, είναι απαραίτητο να διαιρεθεί η επιφάνεια της σφαίρας σε τριγωνικές έδρες και αυτές να οργανωθούν σε εικοσαεδρική συμμετρία. Κάθε τριγωνική έδρα μπορεί στη συνέχεια να υποδιαιρεθεί σε περαιτέρω τριγωνικές μονάδες, με μία διαδικασία που ονομάζεται τριγωνισμός (Εικόνα 2.5(β)). Αυτή είναι η ίδια αρχή πίσω από την κατασκευή γεωδαιτικών θόλων, οι οποίοι αποτελούν ιδιαίτερα σταθερές κατασκευές. Ο μηχανισμός τριγωνισμού της σφαίρας αναπαριστά το βέλτιστο σχέδιο για μία κατασκευή κλειστού τύπου από κανονικά συνδεδεμένες ταυτόσημες υπομονάδες. Καμία άλλη υποδιαίρεση μίας κλειστής επιφάνειας δεν μπορεί να δώσει έναν συγκρίσιμο βαθμό ισοδυναμίας. Αυτή είναι η δομή με την ελάχιστη ενέργεια και είναι ίσως ο λόγος για την κυριαρχία των εικοσαεδρικών ιών.

Εικόνα 2.5 (α) Διευθέτηση στον χώρο των δύο ταυτόσημων σειρών υπομονάδων. Παρατηρούμε ότι οποιοσδήποτε αριθμός σειρών που αναπαρίσταται από κλειστούς κύκλους δεν έχει τους ίδιους γείτονες ως μέλος της άλλης σειράς, που αναπαρίσταται από ανοικτούς κύκλους. (β) Τριγωνισμός ενός ισόπλευρου τριγώνου: Το τρίγωνο στα αριστερά έχει υποδιαιρεθεί σε 4 μικρότερα ισόπλευρα τρίγωνα. Το τρίγωνο στα δεξιά έχει υποδιαιρεθεί σε τρία μικρότερα ισόπλευρα τρίγωνα, στρεβλώνοντας το επίπεδο της αρχικής πλευράς. Κάθε καινούριο τρίγωνο μπορεί να διαιρεθεί με τη σειρά του, χρησιμοποιώντας μία από τις δύο προαναφερθείσες διαδικασίες.





Εικόνα 2.6 Διευθέτηση των 60ν ταυτόσημων υπομονάδων πάνω στην επιφάνεια ενός εικοσαέδρου. (α) $v=1$. Και οι 60 υπομονάδες έχουν κατανομηθεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να μην υπάρχει μία υπομονάδα στις κορυφές καθεμιάς από τις 20 έδρες. Σημειώστε ότι κάθε υπομονάδα έχει την ίδια διευθέτηση με τις γειτονικές της και έτσι όλες οι υπομονάδες συσχετίζονται ισοδύναμα. (β) $v=4$. Κάθε τριγωνική έδρα διαιρείται σε 4 μικρότερες, αλλά ταυτόσημες, ισόπλευρες τριγωνικές επιφάνειες και μία υπομονάδα βρίσκεται πάλι σε κάθε κορυφή. Συνολικά, υπάρχουν 240 υπομονάδες. Σημειώστε ότι κάθε υπομονάδα, είτε αναπαρίσταται από ανοικτό είτε από κλειστό κύκλο, έχει την ίδια διευθέτηση με τις γειτονικές της: δείτε την πλευρά στην οποία έχουν χρωματισθεί τα τρίγωνα 1-4. Ωστόσο, καθώς κάποιες υπομονάδες είναι διευθετημένες σε πενταμερή και άλλες σε εξαμερή συμμετρία, τα μέλη του κάθε σετ είναι σχετιζόμενα «οιωνεί-ισοδύναμα».

ρεση επιτρέπει τον σχηματισμό μεγαλύτερων ισοσωματίων.

T=1: Το μικρότερο ισοσωμάτιο: ο δορυφορικός ιός νέκρωσης του καπνού (tobacco necrosis virus)

Στην απλούστερη μορφή ιών, μία υπομονάδα χρησιμοποιείται για την κατασκευή ενός ισοσωματίου, και η υπομονάδα αυτή αποτελείται από μία πρω-

τεΐνη. Ωστόσο, οι ιοί που δεν έχουν την ικανότητα ανεξάρτητης αναπαραγωγής είναι γνωστό ότι αποτελούνται μόνο από 60 πρωτεϊνικές υπομονάδες όχι όμως και οι δορυφορικοί ιοί (Πίνακας 2.1). Οι τελευταίοι κωδικοποιούν μία πρωτεΐνη του περιβλήματος, όμως η επιβίωσή τους εξαρτάται από τη συλλοίμωξη του ξενιστή από έναν βοηθητικό ιό, ο οποίος θα τους παράσχει τις διαδικασίες αναπαραγωγής που τους λείπουν. Το μονόκλωνο ικό RNA, που αποτελεί το γενετικό υλικό του δορυφορικού ιού νέκρωσης του καπνού, έχει μήκος περίπου 1.000 νουκλεοτιδίων. Θεωρείται ότι ο όγκος μίας δομής που αποτελείται από 60 υπομονάδες είναι πάρα πολύ μικρός για να στεγάσει τα μεγαλύτερα γονιδιώματα που έχουν οι ανεξάρτητοι ιοί. Το ισοσωμάτιο έχει διάμετρο μόνο 18 nm και είναι πολύ μικρό σε σύγκριση με τα 30 nm διαμέτρου ενός μικρού ανεξάρτητου ιού.

Η λεπτομερής περιγραφή της δομής ενός ιού εξαρτάται κυρίως από τη δυνατότητα ανάπτυξης κρυστάλλων καθαρού ιού. Ωστόσο, μπορούμε να έχουμε ελαφρώς μικρότερης ανάλυσης πληροφορίες για τη δομή του ιού από δείγματα παγωμένων ιών σε υαλώδη πάγο, μέσω κρυο-ηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Οι συνθήκες που απαιτούνται για την κρυστάλλωση των ισοσωματίων ή πρωτεϊνών δεν είναι πλήρως κατανοητές και πολλοί ιοί δεν σχηματίζουν καθόλου κρυστάλλους. Απαιτείται να σχηματισθούν μεγάλοι σταθεροί κρύσταλλοι, οι οποίοι στη συνέχεια βομβαρδίζονται με ακτίνες X. Οι ακτίνες περιθλώνται από άτομα μέσα στο ισοσωμάτιο και στη συνέχεια γίνεται λήψη της εικόνας. Η γνώση της αμινοξικής αλληλουχίας των πρωτεϊνών

Πλαίσιο 2.2

Υπολογισμός του αριθμού των υπομονάδων σε ένα ισοσωμάτιο

Ο τρόπος με τον οποίο κάθε τριγωνική έδρα του εικοσαέδρου μπορεί να υποδιαιρεθεί σε μικρότερα ταυτόσημα ισόπλευρα τρίγωνα ορίζεται από τον νόμο της συμπαγούς γεωμετρίας. Αυτό μπορεί να υπολογισθεί από τη σχέση:

$$T = Pf^2$$

όπου T , ο αριθμός τριγωνισμού, είναι ο αριθμός των μικρότερων ταυτόσημων ισόπλευρων τριγώνων, το P δίνεται από τη σχέση $h^2 + hk + k^2$. Σε αυτήν τη σχέση, h και k είναι οποιοδήποτε ζευγάρι ακέραιων χωρίς κοινούς παράγοντες, δηλαδή h και k δεν μπορούν να διαιρεθούν από έναν ακέραιο αριθμό, ώστε να δώσουν τις ίδιες τιμές.

$$f = 1, 2, 3, 4 \text{ κ.λπ.}$$

Για τους ιούς που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής, οι τιμές του P είναι 1 ($h=1, k=0$), 3 ($h=1, k=1$), και 7 ($h=1, k=2$). Αντιπροσωπευτικές τιμές του T φαίνονται στον Πίνακα 2.1. Όταν ο αριθμός των τριγωνικών υποδιαιρέσεων είναι γνωστός, ο ολικός αριθμός των υπομονάδων μπορεί να καθορισθεί, καθώς είναι ίσος με το $60T$.

Πίνακας 2.1 Τιμές των παραμέτρων των καψιδίων σε έναν αριθμό εικοσαεδρικών ιών. Η τιμή του T προέκυψε από τη μελέτη εικόνων ηλεκτρονικής μικροσκοπίας, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο τον υπολογισμό των τιμών P και f

P	f	$T (= Pf^2)$	Αριθμός υπομονάδων	Παράδειγμα
1	1	1	60	Tobacco necrosis satellite virus
3	1	3	180	Tomato bushy stunt virus, picornaviruses*
1	2	4	240	Sindbis virus
1	4	16	960	Ερπητοϊοί
1	5	25	1500	Αδενοϊοί**

* Στην πραγματικότητα, οι ιοί Picorna (*Picornaviruses*) έχουν μία δομή ψευδούς $T=3$

** Βλέπε κείμενο

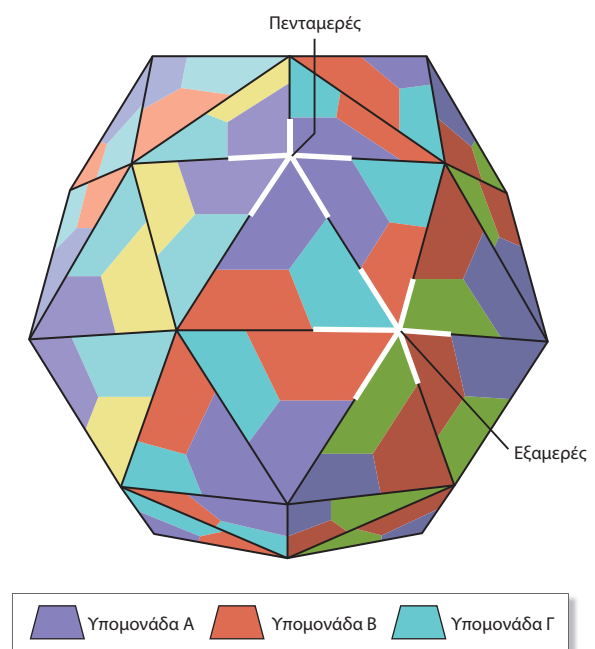
που δομούν το ιοσωμάτιο καθιστά εφικτό τον καθορισμό της τρισδιάστατης κρυσταλλικής δομής του. Η μελέτη με ακτίνες X μας δίνει ανάλυση 0,3 nm και με τις τελευταίες εξελίξεις στην ηλεκτρονική μικροσκόπια επιτρέπεται η ανάλυση μέχρι και στα 0,4 nm. Και οι δύο διαδικασίες απαιτούν για την πραγματοποίησή τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές υψηλών δυνατοτήτων, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για να πραγματοποιήσουν τους απαραίτητους μαθηματικούς υπολογισμούς και να κάνουν ανασύσταση της εικόνας.

Οι μορφολογικές μονάδες των ιοσωματίων που παρατηρούνται από την ηλεκτρονική μικροσκόπια αποκαλούνται καψομερή και ο αριθμός αυτών θα πρέπει να είναι ίσος με τον αριθμό των πρωτεϊνικών υπομονάδων. Ο αριθμός των παρατηρούμενων μορφολογικών μονάδων εξαρτάται από το μέγεθος και τον τρόπο φυσικού πακεταρίσματος των πρωτεϊνικών υπομονάδων, καθώς και από την ανάλυση των εικόνων ηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Μία επαναλαμβανόμενη υπομονάδα μπορεί να αποτελεί ένα σύμπλοκο πολλών πρωτεϊνών, όπως για παράδειγμα οι τέσσερις δομικές πρωτεΐνες του ιού της πολιομυελίτιδας (Βλέπε παρακάτω, στην Ενότητα 12.3) ή τμήμα μίας πρωτεΐνης, όπως για παράδειγμα η πρωτεΐνη εξόνης (*hexon protein*) στον αδενοϊό, όπου το ήμισυ αυτής θεωρείται ότι αποτελεί μία επαναλαμβανόμενη υπομονάδα.

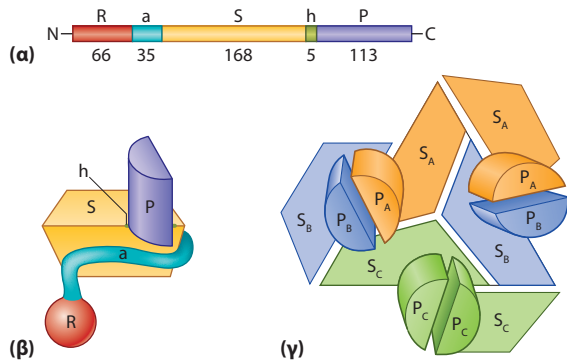
$T=3$: Η μοριακή βάση του οiwνεί-ισοδύναμου πακεταρίσματος χημικά ταυτόσημων πολυπεπτιδίων – ο ιός *tomato bushy stunt*

Ορισμένα σωμάτια ιών που μολύνουν φυτά έχουν δομή $T=3$, δηλαδή μία δομή αποτελούμενη από 180 υπομονάδες (Εικόνα 2.7), ενώ κωδικοποιούν μόνο

ένα πολυπεπτίδιο για το ιοσωμάτιο. Για να ικανοποιήσουν τη φυσική ασυμμετρία μίας σχεδόν ισοδύναμης δομής, κάθε πολυπεπτίδιο μπορεί να έχει μία εκ τριών ελαφρώς διαφορετικών διαμορφώσεων στον χώρο. Το πολυπεπτίδιο του ιοσωματίου του ιού *tomato bushy stunt* έχει τρεις περιοχές P , S και R (Εικόνα 2.8(α)): το πολυπεπτίδιο αναδιπλώνεται στον χώρο, ώστε οι περιοχές P και S να βρίσκονται εξωτερικά και να στρέφονται η μία προς την άλλη, ενώ η περιοχή R βρίσκεται μέσα στο ιοσωμάτιο και έχει μία ακανόνιστη δομή. Ένας βρα-



Εικόνα 2.7 Σχηματική απεικόνιση ενός ιού με $T=3$ δομή, με 180 υπομονάδες. Κάθε τρίγωνο αποτελείται από τρεις υπομονάδες A , B και Γ , οι οποίες είναι ασύμμετρες εξαιτίας της σχέσης τους με άλλες υπομονάδες (πενταμερή ή εξαμερή). (Copyright 1991, από το βιβλίο *Introduction to Protein Structure* των C. Branden & J. Tooze. Αναπαράγεται κατόπιν αδειας της Routledge Inc., μέλος του Taylor & Francis Group).



Εικόνα 2.8 (α) Η γραμμική τοποθέτηση των πρωτεϊνικών περιοχών στο μοναδικό πολυπεπτιδίο του ισοωματίου του ιού της τομάτας (*tomato bushy stunt virus*). (β) Διαμόρφωση του πολυπεπτιδίου. Η περιοχή S δομεί το περίβλημα του ισοωματίου, ενώ η περιοχή P βλέπει εξωτερικά και η R είναι εσωτερική. (γ) Αυτό εμφανίζει μία τριγωνική πλευρά, η οποία αποτελείται από τις υπομονάδες A, B και Γ, καθώς και την αλληλεπίδραση των περιοχών P, ώστε να σχηματίζουν διμερείς προεκβολές (Βλέπε κείμενο). (Copyright 1991, από το βιβλίο *Introduction to Protein Structure* των C. Branden & J. Tooze. Αναπαράγεται κατόπιν αδείας της Routledge Inc., μέλος του Taylor & Francis Group).

χίονας (a) συνδέει την περιοχή S με την R, ενώ το h συνδέει την περιοχή S με την P (Εικόνα 2.8(β)).

Κάθε τριγωνική έδρα αποτελείται από τρία ίδια πολυπεπτιδία, όμως αυτά έχουν διαφορετικές διαμορφώσεις στον χώρο, ώστε να ευνοούν το σχεδόν ισοδύναμο πακετάρισμα. Για παράδειγμα, η υπομονάδα C φέρει τις περιοχές S και P, οι οποίες είναι προσανατολισμένες διαφορετικά από ό,τι στις υπομονάδες A και B (Εικόνα 2.8(γ)), ενώ ο βραχίονας (a) είναι προσανατολισμένος κατά το C, αλλά όχι κατά τις περιοχές A και B (δεν παρουσιάζεται). Οι περιοχές S σχηματίζουν τοπικό περίβλημα με πολύ στενές αλληλεπιδράσεις, ενώ οι περιοχές P (συνολικά 180) αλληλεπιδρούν κατά μήκος του διμερούς άξονα συμμετρίας, ώστε να δομήσουν 90 διμερείς προεξοχές. Αυτό το ισομάτιο έχει διάμετρο 33 nm και μπορεί να στεγάσει ένα μονόκλωνο ιικό RNA, ως γονιδίωμα, περίπου 4 φορές μεγαλύτερο από το γονιδίωμα των δορυφορικών ιών. Έτσι, ένα μεγαλύτερο ισομάτιο μπορεί να δομηθεί χωρίς επιπλέον γενετικό κόστος.

T=3: Εικοσάεδρα που δομούνται από τέσσερα διαφορετικά πολυπεπτιδία – Ιοί *ricorna* (*ricornaviruses*)

Οι ιοί *ricorna* δομούνται από 60 αντίγραφα τεσσάρων πολυπεπτιδίων: VP1, VP2, VP3 και VP4. Το πολυπεπτιδίο VP4 βρίσκεται εντελώς εσωτερικά. Η

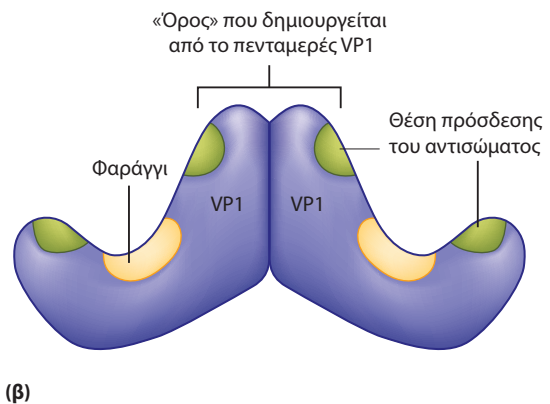
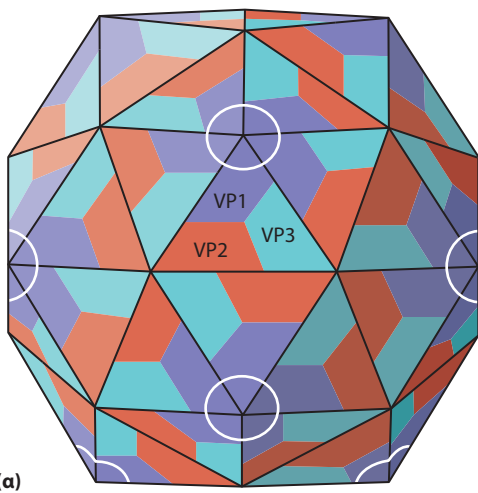
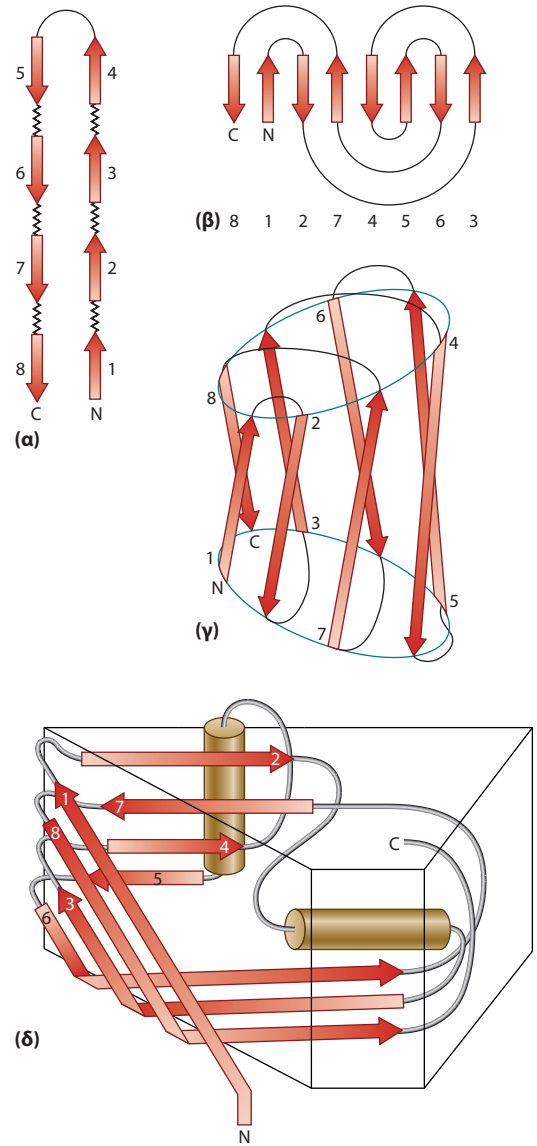
επαναλαμβανόμενη υπομονάδα των ιών *ricorna* αποτελεί σύμπλοκο των VP1, VP2 και VP3. Αυτό θα έπρεπε να δομεί ένα σωματίο με $T=1$. Εντούτοις, παρά τις σημαντικές διαφορές στην αμινοξική αλληλουχία, οι πρωτεΐνες υιοθετούν παρόμοιες διαμορφώσεις στον χώρο και, με γεωμετρικούς όρους φαίνονται σαν διαφορετικές επαναλαμβανόμενες υπομονάδες. Για αυτόν τον λόγο, τα συναρμολογούμενα ισομάτια των ιών *ricorna* φαίνονται να έχουν μία δομή με $T=3$ και, για να είμαστε πιο ακριβείς, αυτή η δομή αποτελεί μία ψευδή T3 (σύγκρισε τις Εικόνες 2.10 και 2.7).

Τα πενταμερή περιέχουν 15 πολυπεπτιδία, με 5 μόρια της VP1 να δομούν μία κεντρική κορυφή. Αυτά τα πενταμερή αποτελούν τις βάσεις για τη δομή του καψιδίου, από το οποίο συναρμολογείται το ισομάτιο. Η χρήση τριών πολυπεπτιδίων επιτρέπει τον σχηματισμό μίας πιο ποικιλόμορφης χημικά δομής και μπορεί να αποτελεί προσαρμογή, ώστε να ανταπεξέρχονται έναντι του ανοσοποιητικού συστήματος των ζώων-ξενιστών τους.

Η θέση πρόσδεσης των ισοωματιών των ιών *ricorna* στον υποδοχέα του κυττάρου-ξενιστή

Πολλές ικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των VP1, VP2 και VP3 των ιών *ricorna*, έχουν τον ίδιο τύπο δομής, μία αντιπαράλληλη β κυλινδρική δομή, επίσης γνωστή ως jelly roll (Εικόνα 2.9). Κρυσταλλογραφικά, βιοχημικά και ανοσολογικά δεδομένα έχουν αναγνωρίσει ένα κοίλωμα μέσα στη β κυλινδρική δομή της VP1, που αποτελεί και το σημείο πρόσδεσης των ιών *ricorna*. Υπάρχουν 60 σημεία πρόσδεσης ανά ισομάτιο. Η διευσθέτηση της β αλυσίδας της VP1 είναι τέτοια, ώστε να σχηματίζεται μία αύλακα γύρω από κάθε πενταμερή άξονα συμμετρίας (Εικόνα 2.10). Στους ιούς του κοινού κρυσταλλογράμματος, αυτή η αύλακα είναι ιδιαίτερα βαθιά και αποκαλείται φαράγγι. Το φαράγγι εντοπίζεται εσωτερικά της β κυλινδρικής δομής. Τα αμινοξέα του φαράγγιου είναι αμετάβλητα, καθώς απαιτείται να αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα του κυττάρου-ξενιστή, ενώ τα αμινοξέα που δομούν τα άκρα του φαράγγιου ποικίλλουν. Μόνο τα τελευταία αλληλεπιδρούν με το αντίσωμα. Θεωρείται ότι ο βυθός του φαράγγιου έχει εξελιχθεί ώστε φυσιολογικά να μην μπορεί να αλληλεπιδράσει με το αντίσωμα. Αυτό αποτρέπει την ύπαρξη ανοσολογικής πίεσης, η οποία θα επιτάχυνε την εμφάνιση

Εικόνα 2.9 Η δομή jelly roll ή αντιπαράλληλη β κυλινδρική δομή: μία κοινή δομή των πρωτεϊνών των ιοσωματίων, ιών των φυτών και ζώων. Ο σχηματισμός μίας αντιπαράλληλης β κυλινδρικής δομής από ένα γραμμικό πολυπεπτίδιο μπορεί να πραγματοποιηθεί σε τρία στάδια. Πρώτον, κατασκευάζεται μία δομή όπου οι βήτα αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με δεσμούς υδρογόνου, 1 με 8, 2 με 7, 3 με 6 και 4 με 5, δημιουργώντας αντιπαράλληλα ζεύγη β αλυσίδων, τα οποία διαχωρίζονται από περιοχές θηλιάς ποικίλου μεγέθους (α). Δεύτερον, αυτά τα ζεύγη τοποθετούνται το ένα δίπλα στο άλλο, ώστε να σχηματίζονται επιπλέον δεσμοί υδρογόνου από τις καινούριες αλυσίδες που προσαρμόζονται, για παράδειγμα 7 με 4 (β). Τρίτον, τα ζεύγη αλυσίδων τυλίγονται γύρω από έναν υποτιθέμενο κύλινδρο, σχηματίζοντας μία τρισδιάστατη δομή. Οι 8 β αλυσίδες είναι τοποθετημένες σε δύο φύλλα, καθένα από τα οποία αποτελείται από τέσσερις αλυσίδες: οι αλυσίδες 1, 8, 3 και 6, οι οποίες σχηματίζουν ένα φύλλο, και οι αλυσίδες 2, 7, 4 και 5, οι οποίες σχηματίζουν το δεύτερο φύλλο (γ). Οι διαστάσεις του κυλίνδρου είναι τέτοιες, ώστε κάθε πρωτεΐνη να σχηματίζει μία σφήνα (wedge) και αυτές οι σφήνες είναι οι υπομονάδες που συναρμολογούνται προς ιοσωμάτια (δ). (Copyright 1991, από το βιβλίο *Introduction to Protein Structure* των C. Branden & J. Tooze. Αναπαράγεται κατόπιν αδείας της Routledge Inc., μέλος του Taylor & Francis Group. (δ) Από τους Hogle και συν., 1985, *Science* 229, 1358).



Εικόνα 2.10 Το σωματίο ενός ιού picorna (*picornavirus*) (α) και το σημείο πρόσδεσης που δομείται από το VP1, φαίνεται ως μία στεφάνη γύρω από έναν πενταμερή άξονα συμμετρίας (β) μία κάθετη τομή κατά μήκος ενός πενταμερούς VP1, όπου η οριζόντια διατομή της στεφάνης αναφέρεται ως φαράγγι. (Από Luo και συν., 1987, *Science* 235, 182).

μεταλλάξεων, ώστε ο ιός να δραπετεύσει από την αλληλεπίδραση με το αντίσωμα, καθώς αυτό θα καθιστούσε την πρόσδεση του ισοωματίου με τον υποδοχέα μη λειτουργική και αυτό θα ήταν θανατηφόρο για τον ιό.

Μία άγνωστη δομή: Ιικά σωματίδια με 180 + 1 υπομονάδες και όχι jelly roll β κυλινδρική δομή – RNA βακτηριοφάγοι

Οι ιοί Ievi (*Ieviviruses*) είναι μεγέθους 24 nm εικοσαεδρικοί RNA βακτηριοφάγοι και περιλαμβάνουν τους MS2, R17 και Qβ. Κωδικοποιούν δύο πρωτεΐνες του περιβλήματος. Υπάρχουν 180 υπομονάδες της μίας από αυτές, τοποθετημένες με διευθέτηση $T=3$, αλλά μόνο ένα αντίγραφο της δεύτερης πρωτεΐνης A σε κάθε σωματίδιο. Αυτή είναι η πρωτεΐνη προσκόλλησης. Δεν είναι γνωστό πώς η μονήρης υπομονάδα ενσωματώνεται στο σωματίδιο. Η κύρια πρωτεΐνη του περιβλήματος δεν σχηματίζει μία jelly roll β κυλινδρική δομή, σαν αυτές που περιγράφηκαν προηγουμένως, αλλά αντίθετα έχει πέντε αντιπαράλληλες β αλυσίδες, τοποθετημένες όπως τα κατακόρυφα στοιχεία των επάλξεων. Οι δύο υπομονάδες αλληλεπιδρούν ώστε να σχηματίσουν ένα φύλλο, το οποίο αποτελείται από 10 αντιπαράλληλες β αλυσίδες.

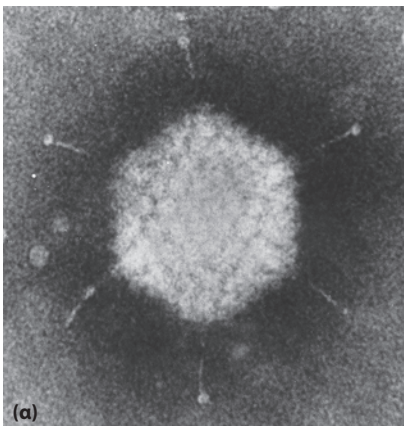
$T=25$: Οι πιο σύνθετοι ιοί των ζώων – Αδενοϊοί

Η προσεκτική μελέτη των εικόνων ηλεκτρονικής μικροσκοπίας των αδενοϊών δείχνει ότι έχουν μία δομή με $T=25$, που περιλαμβάνει 240 εξονικές και

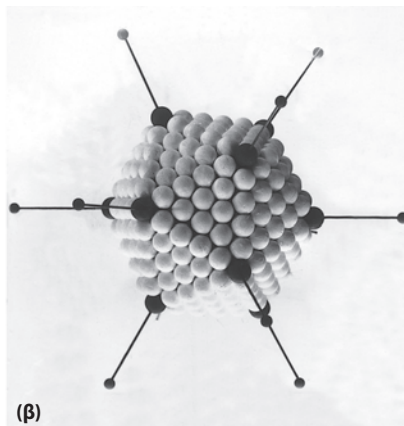
12 πεντονικές πρωτεΐνες και μία ίνα που προεξβάλλει από την κάθε κορυφή (Εικόνα 2.11(α),(β)). Οι ίνες, οι πεντόνες και οι εξόνες είναι όλες κατασκευασμένες από διαφορετικές πρωτεΐνες. Αυτό παρουσιάζει το πρόβλημα της τοποθέτησης όχι μίας, αλλά τριών διαφορετικών πρωτεϊνών σε μία κανονική κατασκευή, ενώ ταυτόχρονα αυτές θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές του σχεδιασμού που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την τοποθέτηση των πεντονών και των ινών στις κορυφές του εικοσαέδρου και των εξονικών πρωτεϊνών στις έδρες (Εικόνα 2.11(γ)). Ωστόσο, η δομή 60T δίνει έναν αριθμό 1.500 υπομονάδων (Πίνακας 2.1). Πώς λύνεται αυτή η διαφορά; Οι 240 εξόνες συντίθενται από τρεις ταυτόσημες πολυπεπτιδικές αλυσίδες και η καθμία λειτουργεί ως μία υπομονάδα, σχηματίζοντας 60 από αυτές. Έτσι, 1.440 υπομονάδες εξονών συν 60 υπομονάδες πεντονών σχηματίζουν τις 1.500 προβλεπόμενες υπομονάδες. Στην πραγματικότητα, οι εξονικές πρωτεΐνες δεν είναι χωρικά ισοδύναμες, καθώς αυτές που περιβάλλουν τις κορυφαίες πεντόνες εφάπτονται με πέντε ακόμη εξόνες, ενώ οι υπόλοιπες εφάπτονται με έξι εξόνες.

Σωματίδια με τριπλό κέλυφος: Καψίδιο μέσα σε καψίδιο – Ροτα-ιοί (*rotaviruses*)

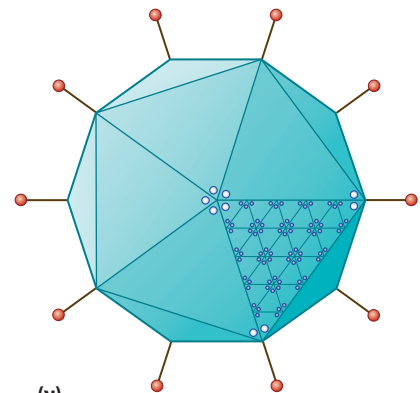
Μία διαφορετική και πολύ περίπλοκη δομή παρατηρείται σε μία άλλη κατηγορία ισομετρικών ιών, τους ροταϊούς (*rotaviruses*), τα σωματίδια των οποίων περιέχουν τρία διακριτά επίπεδα καψιδίων που περιβάλλουν τη δομή του πυρήνα. Οι ροταϊοί



(α)



(β)



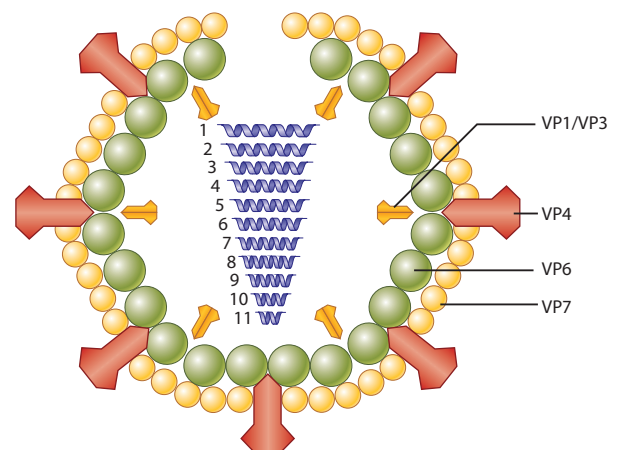
(γ)

Εικόνα 2.11 Η δομή του αδενοϊού: (α) μία αρνητικά χρωματισμένη εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ενός αδενοϊού (β) μοντέλο ενός αδενοϊού που δείχνει τη διευθέτηση των καψομερών (γ) σχηματική απεικόνιση της διευθέτησης των υπομονάδων σε μία από τις πλευρές του εικοσαέδρου. Σημειώστε την υποδιαίρεση της πλευράς σε 25 μικρότερα ισόπλευρα τρίγωνα. (Ευγενής παραχώρηση του Nicholas Wrigley).

Πίνακας 2.2 Οι πρωτεΐνες του ροταϊού (*rotavirus*), η θέση τους μέσα στο ιοσωμάτιο, και κάποιες από τις πρωτεΐνες τους. Παρουσιάζονται επίσης οι μη δομικές πρωτεΐνες

Θέση στο ιοσωμάτιο ή μη δομικές	Πρωτεΐνη	Τμήμα κωδικού RNA	Αριθμός πολυπεπτιδίων ανά ιοσωμάτιο	Λειτουργία
Εσωτερική	VP1	1	12	RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση
Εσωτερική	VP2	2	120	Δομική πρωτεΐνη του εσωτερικού καψιδίου
Εσωτερική	VP3	3	12	Γουανυλτρανσφεράση της RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης
Ενδιάμεση	VP6	6	780	Δομική πρωτεΐνη του ενδιάμεσου καψιδίου
Εξωτερική	VP4	4	120	Εξωτερική άκανθα του καψιδίου (διμερής), που έχει μετατραπεί με διάσπαση σε VP5 και VP8
Εξωτερική	VP7	9	780	Δομική γλυκοπρωτεΐνη του εξωτερικού καψιδίου
Μη δομική	NSP1	5		Προσδένει αρκετές πρωτεΐνες του ξενιστή κατά τη διάρκεια της μόλυνσης
Μη δομική	NSP3	7		Προσδένεται στο 3' άκρο του mRNA του ιού κατά την έναρξη της μετάφρασης
Μη δομική	NSP2	8		Πρωτεΐνη πρόσδεσης στο μονόκλωνο RNA
Μη δομική	NSP4	10		Ιική εντεροτοξίνη
Μη δομική	NSP5	11		Πρωτεΐνη πρόσδεσης στο μονόκλωνο ιικό RNA
Μη δομική	NSP6	11		Αλληλεπιδρά με την NSP5

κωδικοποιούν 12 πολυπεπτιδία. Από αυτά, τα έξι εντοπίζονται στο ιοσωμάτιο: τα τρία σχηματίζουν το εσωτερικό κέλυφος, το ένα σχηματίζει το μεσαίο κέλυφος και τα δύο σχηματίζουν το εξωτερικό κέλυφος (Πίνακας 2.2). Το εξωτερικό και μεσαίο κέλυφος έχουν συμμετρία εικοσαέδρου, με το εξωτερικό κέλυφος να έχει μια συμμετρία $T=13$ (13×60 υπομονάδες) και το ενδιάμεσο κέλυφος να έχει συμμετρία $T=2$ (2×60 υπομονάδες). Το εσωτερικό κέλυφος περιλαμβάνει 120 μόρια της πρωτεΐνης VP2, η οποία σχηματίζει μία σταθερή δομή που υποστηρίζει το μεσαίο κέλυφος, το οποίο απαρτίζεται από την πρωτεΐνη VP6. Ο πυρήνας περιέχει το γονιδίωμα, το οποίο περιλαμβάνει 11 τμήματα δίκλωνου RNA (*dsRNA, double-stranded RNA*) και από ένα μόριο των πρωτεϊνών VP1 και VP3 αντίστοιχα, οι οποίες σχηματίζουν την RNA πολυμεράση του ιοσωματίου, η οποία είναι τοποθετημένη σε καθμία από τις 12 κορυφές του εικοσαέδρου (Εικόνα 2.12). Η πολυμεράση σχηματίζει ένα ενσωματωμένο στοιχείο της δομής των κορυφών και είναι απαραίτητη για την παραγωγή του ιικού mRNA (Ενότητα 11.2). Έχει αποσαφηνισθεί η ακριβής



Εικόνα 2.12 Η δομή του τριπλού κελύφους του ροταϊού (*rotavirus*), η οποία δείχνει τη θέση των πολυπεπτιδίων μέσα στο ιοσωμάτιο.

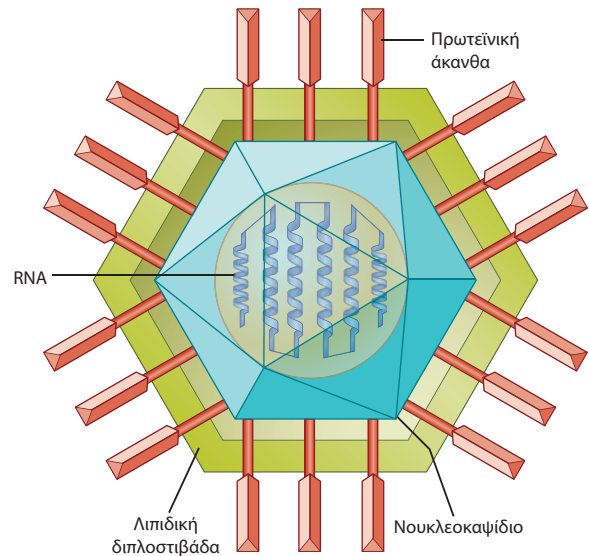
τριδιάστατη τοποθέτηση όλων των μορίων στο ιοσωμάτιο του ροταϊού. Τα 11 δίκλινα RNA θεωρείται ότι είναι σφιχτά συσπειρωμένα όπως το μόριο του DNA μέσα στις κεφαλές των φάγων. Κάθε μόριο θεωρείται ότι σχετίζεται με ένα σύμπλοκο πολυμεράσης και είναι προσδεμένο κοντά σε μία κορυφή.

2.4 Ισοωμάτια με φάκελο (περιβαλλόμενα από μεμβράνη)

Μολονότι οι ιοί με φάκελο φαίνονται σύνθετοι, έχουν μία συμβατική ισομετρική ή ελικοειδή δομή, η οποία περιβάλλεται από μεμβράνη – μία λιπιδική διπλοστιβάδα πάχους 4 nm, που περιέχει πρωτεΐνες. Η εσωτερική δομή αναφέρεται συνήθως ως νουκλεοκαψίδιο, ώστε να διαφοροποιηθεί από το καψίδιο των ιών που δεν έχουν φάκελο. Τα παραδείγματα ιών με φάκελο περιλαμβάνουν πολλούς από τους μεγάλους ιούς των ζώων, αλλά λίγους ιούς των βακτηρίων και των φυτών. Παραδοσιακά, οι ιοί με φάκελο διαχωρίζονται από τους ιούς χωρίς φάκελο μετά από επώαση με διαβρωτικά ή οργανικούς διαλύτες, τα οποία διαταράσσουν τη μεμβράνη και καταστρέφουν με αυτόν τον τρόπο τη μολυσματικότητά τους. Έτσι, πολλές φορές αναφέρονται ως ιοί ευαίσθητοι στον αιθέρα. Ο φάκελος, ο οποίος προέρχεται από τη μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή, αποκτάται κατά τη διάρκεια της εκβλάστησης του ιού από τη μεμβράνη του κυττάρου, όμως οι περισσότεροι ιικοί φάκελοι δεν διαθέτουν πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή (Ενότητα 12.6). Δεν είναι ακόμη κατανοητό πώς οι πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή αποκλείονται και γιατί κάποιοι ιοί δεν αποκλείουν όλες τις πρωτεΐνες του κυττάρου-ξενιστή από τα σωματίά τους.

Ένας ισομετρικός πυρήνας περιβάλλεται από έναν ισομετρικό φάκελο. Τα ισοωμάτια του ιού sindbis (Sindbis virus)

Ο ιός sindbis (*togavirus*) έχει εικοσαεδρικό νουκλεοκαψίδιο, το οποίο αποτελείται από μία μοναδική πρωτεΐνη, και περιβάλλεται από έναν φάκελο, από τον οποίο προεκβάλλουν άκανθες. Ο πυρήνας έχει $T=3$ και 180 υπομονάδες, ακριβώς όπως ο ιός της τομάτας που περιγράφηκε παραπάνω. Παραδόξως, ο φάκελος έχει επίσης εικοσαεδρική συμμετρία, αλλά προς έκπληξη όλων έχει $T=4$ και 240 υπομονάδες. Αυτό το προφανώς παράδοξο φαινόμενο λύθηκε όταν ανακαλύφθηκε ότι οι δύο δομές είναι συμπληρωματικές, ώστε τα εσωτερικά άκρα των ακάνθων να ταιριάζουν απόλυτα με τα κοιλώματα ανάμεσα στις υπομονάδες του νέου καψιδίου (Εικόνα 2.13). Μέχρι στιγμής, αυτός ο ιός και οι συγγενικοί του είναι οι μόνοι ιοί με φάκελο που είναι γνωστό ότι έχουν έναν γεωμετρικά συμμετρικό φάκελο.



Εικόνα 2.13 Ο ιός Sindbis: ένας εικοσαεδρικός φάκελος. Ο πυρήνας είναι $T=3$, αλλά ο φάκελος είναι $T=4$ (Βλέπε το κείμενο για επεξήγηση). (Ευγενής παραχώρηση του S.D. Fuller).

Ένας ελικοειδής πυρήνας που περιβάλλεται από έναν σχεδόν σφαιρικό φάκελο: Το ισοωμάτιο του ιού της γρίπης (influenza virus)

Μία από τις καλύτερα μελετημένες ομάδες ιών με φάκελο είναι οι ιοί της γρίπης (*influenza viruses*). Ο ελικοειδής πυρήνας αποτελείται από την πρωτεΐνη της μήτρας (*matrix*) (M1), που περιβάλλει τη ριβονουκλεοπρωτεΐνη, η οποία με τη σειρά της αποτελείται από εύκαμπτες ράβδους, αποτελούμενες από RNA και την πρωτεΐνη NP. Αυτή η κατασκευή έχει περιγραφεί στην Ενότητα 2.2 και αποτελεί μία δομή ανεστραμμένης φουρκέτας. Το γονιδίωμα αποτελείται από κατακερματισμένο RNA και υπάρχουν 8 διαφορετικές πυρηνικές δομές. Καθεμία από αυτές συσχετίζεται με ένα σύμπλοκο μεταγραφάσης. Ο πυρήνας περιέχεται μέσα σε έναν λιπιδικό φάκελο, ο οποίος είναι ελαφρώς σφαιρικός και για αυτό συχνά περιγράφεται ως πλειομορφικός (Εικόνα 2.14).

Σε εικόνες από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Εικόνα 2.14), μπορεί να παρατηρηθεί ένας μεγάλος αριθμός ακάνθων που προεξέχουν κατά περίπου 13,5 nm από τον φάκελο του ιού. Αυτές οι άκανθες έχουν μήκος 17,5 nm και αποτελούν διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες, όπως πολλές από αυτές που εντοπίζονται στις μεμβράνες των κυττάρων. Η στοιβάδα των ακάνθων απαρτίζεται μόνο από ειδικές γλυκοπρωτεΐνες του ιού και περιέχει περίπου