

ОГЛЯДИ

УДК 578.264.2

В.В. ЩЕРБИК, Л. П. БУЧАЦЬКИЙ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033

УТВОРЕННЯ АТРАКТОРА ЕНОНА ПРИ ОНКОГЕННІЙ ПОЛІОМАВІРУСНІЙ ТРАНСФОРМАЦІЇ КЛІТИН

Теоретично доведено, що онкогенні властивості поліомавірусів пов'язані зі структурними особливостями як генома, так і білкової оболонки вірусів. Запропонована нова модель білкової оболонки поліомавірусів з косою симетрією $T = 3$. Доведено, що великий і малий Т-антигени поліомавірусів утворюють аттрактор Енона, що має ϕ -фактор більше 1. Затримка з утворенням великого Т-антигена сприяє включенню вірусного геному в клітинний геном з подальшою онкогенною трансформацією клітини.

Ключові слова: поліомавірус, великий і малий Т-антигени, симетрія $T = 7d$, коса симетрія $T = 3$, аттрактор Енона, ϕ -фактор.

Поліомавіруси належать до родини невеликих онкогенних ДНК вірусів [1, 2]. У рідкісних випадках, замість відтворення вірусних частинок спостерігається включення геному вірусу в геном клітини з наступною онкогенною трансформацією клітини. Великий і малий Т-антигени поліомавіруса безпосередньо впливають на білки, які регулюють клітинний цикл. Вірусна ДНК стає частиною клітинного геному і реплікується разом з хромосомною ДНК. У трансформованій клітині експресуються тільки Т-антигени поліомавіруса. Експресія білків оболонки вірусу не спостерігається. Сумарна довжина великого і малого Т-антигенів приблизно дорівнює половині геному поліомавіруса. Друга половина геному містить гени білкової оболонки. При онкогенній трансформації клітини значно зростає роль окремих доменів великого і малого Т-антигенів [3].

Припустимо, що онкогенні властивості поліомавіруса пов'язані зі структурними особливостями як геному, так і білкової оболонки вірусу. Поліомавіруси мають білкову оболонку ікосаедрічної симетрії $T = 7d$. Капсиди вірусів містять 72 пентамери і не містять гексамерів. Пентамери білкової оболонки знаходяться в центрах поверхневої решітки [4, 5]. Кожен пентамер містить 5 молекул головного білка VP1 і приблизно по одній молекулі мінорних білків VP2 і VP3. Геном вірусу є мініхромосома, яка складається з кільцевої ДНК, навитої на нуклеосоми соматичної клітини [6].

Поліомавіруси порушують загальний характер побудов Каспара-Клуга [7]. Пентамери, на відміну від гексамерів, на поверхні сфери сполучаються між собою не щільно. Теорія тайлерів [8] пропонує заповнювати проміжки між пентамерами ромбами, щоб зафіксувати взаємне розташування пентамерів у відповідності із симетрією $T = 7d$. Якого-небудь зв'язку параметрів ромбів з параметрами білків вірусної частинки теорія тайлерів не пропонує.

Коса симетрія $T = 3$ білкової оболонки поліомавірусів

Онкогенні властивості поліомавірусів можуть бути пов'язані з незвичайною симетрією білкової оболонки вірусу. У цій роботі пропонуємо структуру білкової оболонки поліомавірусів, структура косої симетрії $T = 3$, параметри якої пов'язані з параметрами геному і білків капсида.

Геометрично симетрії ікосаедра і додекаедра збігаються, але різні по відношенню до заповнення тривимірного простору. Ікосадральну поверхню можна необмежено ускладнювати, але з ікосаедра не можна утворити щільну просторову фігуру. Навпаки, з додекаедра легко будуються всілякі об'ємні фігури без порожнеч.

В основі косої симетрії $T = 3$ лежить розширений додекаедр (Рис. 1а), отриманий шляхом приєднання 12-и додекаедрів до одного початкового. Така модель оболонки поліомавірусів містить 72 пентамери (360 субодиниць білка VP1), але не є опуклим тілом. Опукла оболонка (Рис. 1б) розширеного додекаедра має косу симетрію $T = 3$ і містить 180 білкових субодиниць VP1. Ця гіпотетична оболонка в області 20-и гексамерів містить по три білки VP2 і VP3.

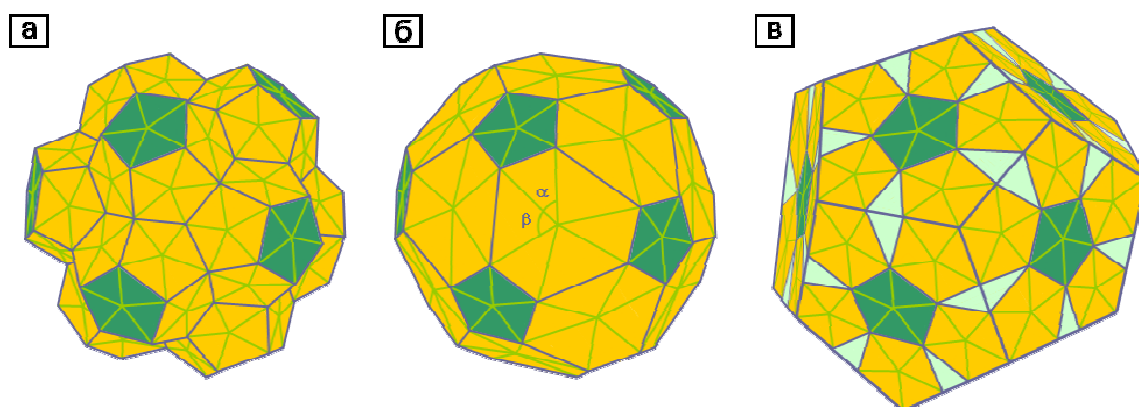


Рис. 1. Коса симетрія $T = 3$ білкової оболонки поліомавірусів;

- а. Розширений додекаедр, що містить 72 пентамери S_5 зі стороною 1;
 - б. Опукла оболонка розширеного додекаедра. Показані кути α і β гексамера S_6 ;
 - в. Повністю розкритий розширений додекаедр, що має вільні області S_3 ;
- Площі фігур рівні: $S_5 = 1.720477$, $S_6 = 4.369171$, $S_3 = 0.293893$.

Отже, в структурі косої симетрії $T = 3$ білкових субодиниць VP1 в два рази менше, ніж у структурі $T = 7d$. Кількість білкових субодиниць VP2 і VP3 в обох структурах можна вважати співпадаючим.

Головним параметром косої симетрії $T = 3$ є відношення центральних кутів в гексамері (Рис. 1б): $\lambda = \beta/\alpha = 75.5236^\circ / 44.4764^\circ = 1.6981$.

Параметри геному і білків капсида поліомавірусів

Вірус SV40 - представник родини поліомавірусів - є базовою моделлю за обчисленнями математичних параметрів геномів і білків поліомавірусів. Обчислені параметри потім поширюються і на інші поліомавіруси.

Першим параметром є відношення мас білків: $\xi = m(\text{VP3}) / m(\text{VP2}) + 1$, де $m(\text{VP2})$ і $m(\text{VP3})$ – маси білків VP2 і VP3. Припускають, що значення ξ і λ повинні майже збігатися (Таблиця 1). Слід зауважити, що маси білків VP2, VP3 розраховані за формулами, наведеними в [9].

Параметри геному та маса білків VP2, VP3 поліомавірусів

Поліома вірус	Код GenBank	Геном п. н.	$m(\text{VP2})$	$m(\text{VP3})$	Ξ
1. Африканської зеленої мавпи	K02562	5270	39324.0	27289.0	1.6940
2. Бика	D13942	4697	39143.5	26857.4	1.6861
3. ВК (Dunlop)	V01108.1	5153	38344.7	26718.3	1.6968
4. JC	J02226	5130	37365.7	25743.3	1.6890
5. Simian 12	NC_012122	5206	38309.9	26841.6	1.7006
6. Simian 40	J02400.1	5243	38524.9	26961.5	1.6999
7. Гусака	NC_004800	5256	35108.5	24657.4	1.7023
8. Летючої миші VM-2008	NC_011310	5081	39949.4	28084.9	1.7030
9. Зяблика	NC_007923	5278	38346.8	27613.3	1.7201
10. Нру V6	NC_014406	4926	35967.2	24304.7	1.6757
11. Нру V7	NC_014407	4952	35563.0	23994.6	1.6747
12. WU	NC_009539	5229	43602.6	30056.1	1.6893

Другий параметр пов'язаний з довжинами генів білків VP1, VP2 і VP3 та їх взаємним розташуванням (Рис. 2). Ген VP3 входить до складу гена VP2. Ген VP1 перекриває гени VP2 і VP3, але зчитується із зсувом рамки.

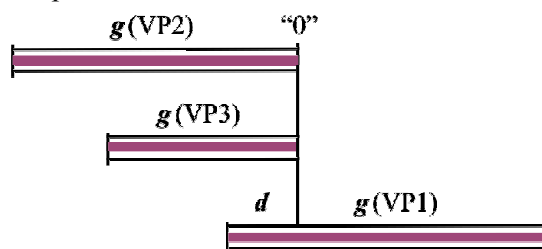


Рис. 2. Взаємне розташування генів білків VP1, VP2 і VP3.

Другий параметр визначається за формулою:

$$v = \frac{g(\text{VP2}) + g(\text{VP3})}{g(\text{VP1}) - d \times g(\text{VP3}) / [g(\text{VP2}) + g(\text{VP3})]}$$

де $g(\text{VP1})$, $g(\text{VP2})$, $g(\text{VP3})$ – довжина генів білків VP1, VP2, VP3;

d – перекриття гена білка VP1 з генами білків VP2, VP3.

Припускається, що значення v і λ мають бути близькими.

Параметри відображення Енона білків поліомавірусів

Нижче наводяться дані та результати обчислень (табл. 2) параметрів генів білків різних поліомавірусів.

Параметри відображення Енона білків поліомавірусів

Поліома вірус	g(VP1)	g(VP2)	g(VP3)	d	v	Параметри відображення Енона		Перенормування	
						μ	b	d_2	v_2
1. Африканської зеленої мавпи	1107	1071	714	122	1.6868	5.20426	9.07377	123	1.6875
2. Бика	1098	1062	699	140	1.6893	4.49039	7.84286	123	1.6785
3. BK (Dunlop)	1089	1056	699	116	1.6830	5.40915	9.38793	122	1.6869
4. JC	1065	1035	678	92	1.6653	6.75517	11.57609	119	1.6829
5. Simian 12	1089	1059	705	116	1.6919	5.39602	9.38793	121	1.6951
6. Simian 40	1095	1059	705	122	1.6860	5.14837	8.97541	122	1.6860
7. Гусака	1062	981	654	101	1.6004	6.06891	10.51485	118	1.6112
8. Летючої миші VM-2008	1074	1062	714	105	1.7213	5.87601	10.22857	119	1.7307
9. Зяблика	1077	1065	735	104	1.7399	5.88557	10.35577	118	1.7496
10. Нру V6	1164	1011	648	98	1.4737	7.00019	11.87755	132	1.4913
11. Нру V7	1143	990	630	71	1.4524	9.60037	16.09859	130	1.4829
12. WU	1110	1243	819	152	1.9690	4.16991	7.302631	124	1.9484

Статистика параметрів білків поліомавірусів свідчить, що найкращим параметром є показник ξ . Дещо менша стабільність у параметра v .

Припустимо, що виходячи з формули обчислення параметра v можна визначити відображення Енона [10]. При деяких значеннях параметрів, відображення Енона визначає аттрактор у вигляді "підкови".

Введемо такі позначення: $g_2 = g(\text{VP2})$, $g_3 = g(\text{VP3})$, $g_1 = g(\text{VP1})$. Перепишемо рівняння для v так:

$$(g_2 + g_3)^2 = v g_1 (g_2 + g_3) - v g_3 d = v g_1 (g_2 + g_3) - v d (g_2 + g_3) + v g_2 d.$$

Позначимо $z = g_2 + g_3$. Тоді $z^2 = v g_1 z - v d z + v g_2 d$ – основне рівняння.

Покладемо $z = g_2 x$; $x = (g_2 + g_3) / g_2$. Тоді $g_2 x^2 = v g_1 x - v d x + v d$.

Розділимо це рівняння на $v d$:

$$-(g_2 / v d) x^2 - x + (g_1 / d) x + 1 = 0 - \text{рівняння відображення Енона.}$$

Запишемо відображення Енона в стандартному вигляді:

$$\begin{aligned} x_{n+1} &= 1 - \mu x_n^2 + y_n \\ y_{n+1} &= b x_n \end{aligned}$$

де параметри відображення Енона рівні: $\mu = g_2 / v d$, $b = g_1 / d$. Змінна x_n є основною змінною, а змінна y_n – допоміжною, оскільки $y_n = b x_{n-1}$. Нерухомими точками цього відображення є $x_1 = 1.66572$, $x_2 = -0.116608$. Точка x_1 визначає білкову оболонку вірусу; в точці x_2 білкової оболонки вірусу не існує, оскільки при цьому необхідно, щоб гени g_2 і g_3 знаходилися на комплементарних ланцюгах ДНК. Обидві нерухомі точки є нестійкими. Зазначимо, що змінна x має сенс протягом часу, коли відбувається експресія генів білків VP2 і VP3.

Вибір відображення Енона, що має дві нерухомі точки, узгоджується з тим, що трансформована поліомавірусами клітина не має нейтрального стану, як при інфікуванні клітини ретровірусами [11].

Параметри відображення Енона μ і b для поліомавірусів злегка відрізняються. Можна ввести параметри $\mu_0 = 5.148367$ і $b_0 = 8.97541$ універсального відображення Енона для всіх

поліомавірусів, які збігаються з параметрами μ і b для вірусу SV40. Це можна зробити, якщо врахувати, що причиною відхилення параметрів відображення Енона від їх універсальних значень є кореляція між довжиною гена і його "числовим значенням". Варіюванням тільки одного параметра d ми забезпечуємо збіг параметрів μ і b серед обраних 12-и поліомавірусів.

Обчислюється нове, перенормоване значення v_2 :

$$v_2 = [g_2 + g_3 + \{g_2 \times g_3 / (g_2 + g_3)\} / \mu_0] / g_1.$$

Потім визначається нове, перенормоване *цїле* значення $d_2 = (g_2 / \mu_0) / v_2$ і заново визначаються параметри μ і b , які майже збігаються з μ_0 і b_0 .

Параметри відображення Енона для антигенів

На рис. 3 наведена структура великого і малого Т-антигенів поліомавірусів.

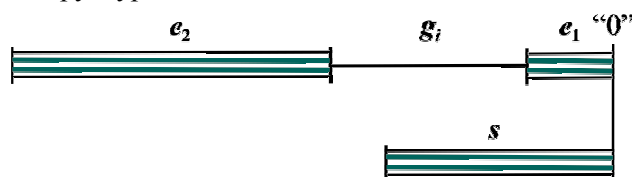


Рис. 3. Структура великого і малого Т-антигенів поліомавірусів.

Великий Т-антиген є сумою двох екзонів e_1 і e_2 . Лівий кінець малого антигену s знаходиться всередині інтрона g_i великого Т-антигена.

Великий і малий Т-антигени читаються справа наліво.

Припустимо, що параметри відображення Енона для білкової оболонки поліомавірусів μ і b майже збігаються з параметрами відображення Енона μ_e і b_e , які визначаються структурою великого і малого Т-антигенів. Але в структурі великого і малого Т-антигенів немає відрізка ДНК, еквівалентного гену g_3 . Тому формула для параметра v в цьому випадку модифікується і має вигляд:

$$v_e = \frac{N_0}{g_1' - e_1 + [g_2' \times e_1] / N_0}$$

де $g_1' = e_2 + s$;

$g_2' = e_2 + g_i$;

N_0 – об'єм генетичної інформації, необхідний для кодування нуклеосоми.

Тут ми стикаємося з значною невизначеністю: якщо гени гістонів H2A, H2B, H3, H4 стабільні по довжині, то ген гістона H1 не має фіксованого значення [12]. Номінальне значення $N_0 = 2 \times g(\text{H2A}) + 2 \times g(\text{H2B}) + 2 \times g(\text{H3}) + 2 \times g(\text{H4}) + g(\text{H1}) = 2 \times 387 + 2 \times 375 + 2 \times 405 + 2 \times 306 + 582 = 3528$ н.

По відношенню до структури генів білків VP1, VP2 і VP3, структура великого і малого Т-антигенів відрізняється тим, що зсув e_2 щодо "0" є лівим, а зсув $g(\text{VP1})$ відносно "0" є правим.

Параметри відображення Енона для антигенів: $\mu_e = g_2' / [v_e \times e_1]$, $b_e = g_1' / e_1$. Змінна x_e визначається як N_0 / g_2' і має сенс, коли відбувається експресія первинного транскрипту великого і малого Т-антигенів. У табл. 3 представлені параметри великого і малого Т-антигенів поліомавірусів.

Перенормування значень μ_e і b_e проводиться варіюванням двох параметрів N_0 і e_1 .

Покладемо $\gamma_0 = b_0 / \mu_0 = 1.74335$. Тоді за значеннями μ_0 і b_0 обчислюються значення $v_{0e} = [\gamma_0 \times g_2'] / g_1'$ і $e_{10} = g_2' / [\mu_0 \times v_{0e}]$, а потім визначається додатне перенормоване значення N_e з рівняння

$$N_e^2 - v_{0e} \times (g_1' - e_{10}) \times N_e - v_{0e} \times e_{10} \times g_2' = 0.$$

Змінна x_e перевизначається як N_e / g_2' . Додатний корінь $x_{e1} = x_1$ припускає збіг напрямку читання великого Т-антигена і генів гістонів нуклеосоми.

Параметри великого і малого Т-антигенів поліомавірусів.

Поліома вірус	$g(\text{LTag})$	s $g(\text{sTag})$	g_1'	g_2'	g_i	$\frac{g(\text{LTag})}{g(\text{sTag})}$	$\frac{m(\text{LTag})}{m(\text{sTag})}$	$\phi(\text{LT})$	$\phi(\text{A})$
1. Африканської зеленої мавпи	2091	567	2422	2211	356	3.6878	3.6078	0.7273	1.5590
2. Бика	1758	372	2026	1902	248+72	4.7258	5.0440	0.6528	1.5128
3. ВК (Dunlop)	2085	516	2359	2188	345	4.0407	3.9357	0.7344	1.6051
4. JC	2064	516	2338	2167	345	4.0000	3.9190	0.7336	1.5967
5. Simian 12	2097	516	2371	2204	349	4.0639	3.9581	0.7329	1.6026
6. Simian 40	2124	522	2401	2226	347	4.0689	3.9916	0.7356	1.6147
7. Гусака	1908	480	2092	1805	193	3.9750	3.8926	0.8286	1.9354
8. Летючої миші VM-2008	2010	486	2260	2048	274	4.1358	4.1733	0.7656	1.7389
9. Зяблика	1836	498	2032	1739	205	3.6867	3.5658	0.8199	1.8464
10. Нру V6	2007	570	2335	2156	391	3.5210	3.3839	0.7110	1.4675
11. Нру V7	2013	579	2347	2174	406	3.3575	3.3103	0.7060	1.4440
12. WU	1944	582	2275	2093	400	3.4587	3.1738	0.7078	1.4246
Середнє значення						3.8936	3.8297	0.7380	1.6123

Параметри структури великого і малого Т-антигенів повинні містити інформацію про косу симетрію $T = 3$ білкової оболонки поліомавірусу, оскільки в трансформованій клітині експресуються тільки Т-антигени вірусу. Якщо розглядати нормальний і трансформований стани клітини як стани деякої біфуркації, то вимога збереження інформації про косу симетрію $T = 3$ в структурі антигенів є очевидною.

Введемо параметр σ , який майже дорівнює ξ : $\sigma = [g(\text{Tag}) + 2 \times g_i] / N_0$,

де $g(\text{Tag}) = 2 \times [g(\text{LTag}) + g(\text{sTag})]$; $g(\text{LTag})$, $g(\text{sTag})$ – довжина великого і малого Т-антигенів. Для вірусу SV40 маємо: $g(\text{Tag}) = 2 \times [2124 + 522] = 5292$ п.н.;

$\sigma = \{5292 + 2 \times 347\} / 3528 = 1.6939$.

Інtron g_i розглядається нами як поповнення генетичної інформації вірусу.

Рівність параметрів $\xi = \sigma$ вимагає перенормування значень $N_0 \rightarrow N_e$ і

$g(\text{Tag}) \rightarrow g_e(\text{Tag}) = \xi \times N_e - 2 \times g_i$.

У табл. 4 наведені дані та результати обчислень параметрів відображення Енона Т-антигенів поліомавірусів.

Таблиця 4

Параметри відображення Енона великого і малого Т-антигенів поліомавірусів

Поліома вірус	e_1	v_e	$g(\text{Tag})$	Параметри відображення Енона		Перенормування			
				μ_e	b_e	e_{10}	v_{0e}	N_e	$g_e(\text{Tag})$
1. Африканської зеленої мавпи	236	1.5116	5316	6.19770	10.26271	270	1.5916	3683	5527
2. Бика	104	1.7836	4260	10.25392	19.48077	226	1.6366	3168	4701
3. ВК (Dunlop)	242	1.5562	5202	5.80993	9.74793	263	1.6167	3644	5493
4. JC	242	1.5717	5160	5.69721	9.66116	260	1.6159	3610	5407
5. Simian 12	242	1.5472	5226	5.88623	9.79752	264	1.6204	3671	5544
6. Simian 40	245	1.5269	5292	5.95048	9.80000	268	1.6165	3708	5609
7. Гусака	296	1.8117	4776	3.36605	7.06757	233	1.5044	3007	4732
8. Летючої миші VM-2008	236	1.6326	4992	5.31550	9.57627	252	1.5797	3411	5260
9. Зяблика	302	1.8777	4668	3.06661	6.72848	226	1.4920	2897	4573
10. Нру V6	242	1.5744	5154	5.65881	9.64876	260	1.6095	3591	5235
11. Нру V7	245	1.5659	5184	5.66658	9.57959	261	1.6151	3622	5253
12. WU	251	1.6236	5052	5.13580	9.06375	253	1.6041	3487	5090

Параметри v_2 і v_{0e} різні; їх можна зробити співпадаючими, якщо можна перенормувати значення $g_2 \rightarrow [v_{0e} \times g_2] / v_2$. Це означає, що параметри генів білків і параметри великого і малого Т-антигенів поліомавірусів можуть бути повністю еквівалентними. В цьому випадку онкогенна трансформація клітини малоймовірна.

Атрактор Енона

Припустимо, що перехід клітини з нормального в трансформований стан є біфуркацією з параметрами відображення Енона, які дорівнюють нерухомим точкам універсального відображення Енона:

$$\mu = x_1 = 1.66572, b = x_2 = -0.116608.$$

Ці параметри визначають атрактор Енона (рис. 4). Це відображення має нерухомі точки $x_1 = 0.5090319, x_2 = -1.179377$, кожна з яких є частково стійкою.

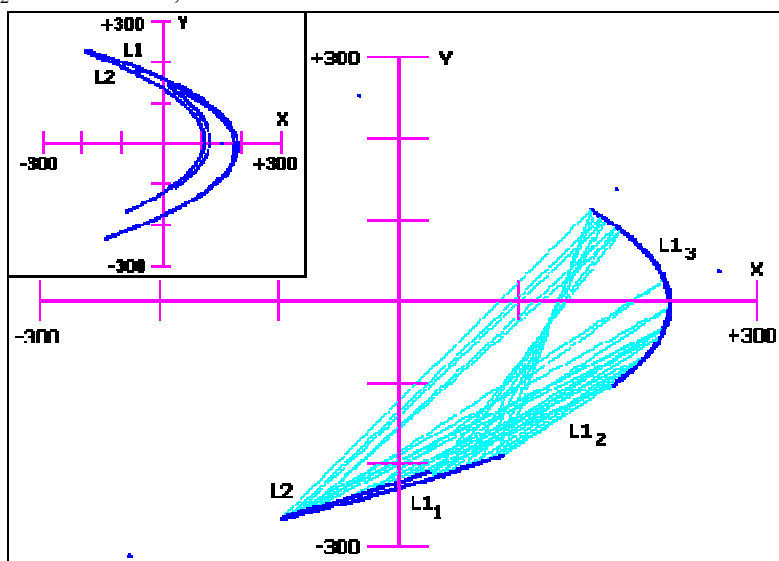


Рис. 4. Атрактор Енона при $\mu = 1.66572, b = -0.116608$ після 1000000 ітерацій. Значення $X = 250x_n, Y = 2500y_n$. Показані вибіркові прямі, що зв'язують області перемикання $L1$ і $L2$. У лівому верхньому куті представлено класичне відображення Енона з параметрами $\mu = 1.4, b = 0.3, X = 150x_n, Y = 600y_n$.

Послідовні точки атрактора Енона на рис. 4 зв'язують область $L1_3$ з двома областями $L2$ і $L1_1$. Порівняння областей $L1$ і $L2$ з аналогічними у класичного відображення Енона, представленого на рис. 4, показує, що напрями впорядкування областей $L1$ і $L2$, як множин, збігаються. Атрактор Енона є кореневою множиною, генератором обмеженого розбігання траєкторій руху молекул, спочатку розташованих в локальній області клітинного простору. Порівняємо рисунки 3 і 4. Здавалося б, легко побудувати відповідність множин атрактора Енона елементам структури великого і малого Т-антигенів, тобто $L1_1, L1_2, L1_3, L2 \sim e_1, g_i, e_2, s$. Але це не так. Щоб знайти правильну відповідність, обчислимо середнє значення відношення довжин генів $[g(LTag) = e_1 + e_2] / [g(sTag) = s]$ і середнє значення відношення мас білків великого і малого Т-антигенів $[m(LTag)] / [m(sTag)]$ для 12-и поліомавірусів в табл. 3.

Нехай $\Lambda_1, \Lambda_2, \Lambda_3, \Lambda_4$ – довжини відповідних L-множин, як подовжніх кривих ліній. У вибраній координатній сітці маємо: $\Lambda_1 = 461.3351, \Lambda_2 = 258.2421,$

$$\Lambda_3 = 465.2161, \Lambda_4 = 306.5110.$$

Відношення $\theta(A) = [\Lambda_1 + \Lambda_2 + \Lambda_3] / \Lambda_4$ дорівнює 3.8654 і майже збігається з середніми значеннями відносин $[g(LTag)] / [g(sTag)]$ і $[m(LTag)] / [m(sTag)]$ у табл. 3.

Звідси зрозуміло, що правильна відповідність має вигляд: $(L1_1 + L1_2 + L1_3) \sim (e_1 + e_2), L2 \sim s$. Відповідність областей атрактора Т-антигенам припускає самодію атрактора Енона: під час

альтернативного сплайсингу [13] первинного транскрипту мРНК великого і малого Т-антигенів зароджується аттрактор Енона.

Отже, пара – великий і малий Т-антиген – є аттрактором Енона. Відомо, що поява аттрактора має місце в дисипативних системах [14].

На основі структури області L1 можна припустити, що дія аттрактора Енона на екзони e_1 і e_2 зводиться до перешкоджання утворенню великого Т-антигена. Затримка з утворенням великого Т-антигену дає шанс вірусній ДНК включитися в клітинний геном. І якщо це відбувається, то при подальшій експресії великого і малого Т-антигенів можлива онкогенна трансформація клітини.

Якщо аттрактор Енона зароджується і в трансформованій клітині під час альтернативного сплайсингу первинного транскрипту мРНК великого і малого Т-антигенів, то він приводить до продовження онкогенної трансформації клітини.

φ-Фактор великого і малого Т-антигенів і білкової оболонки поліомавірусів

Подібність двох структур λ і η , з урахуванням їх фрактальних властивостей, можна охарактеризувати за допомогою виділення їх структурних одиниць формулою:

$$\theta = \sum \lambda_i = \sum (\eta_j)^\varphi,$$

Де: θ – коефіцієнт подібності структур;

λ_i, η_j – структурні коефіцієнти відповідних структур;

φ – показник фрактальності (φ-фактор) структури η .

Якщо $\theta = 1$, то φ – розмірність подібності аттрактора [15]. φ-Фактор розріджених структур завжди менше 1; шаруваті структури мають φ-фактор більше 1.

Сплайсинг РНК по відношенню до її первинного транскрипту має $\varphi < 1$ і визначається ваговими коефіцієнтами $e_i < 1$ включення екзонів в зрілу РНК:

$\sum (e_i)^\varphi = 1$. Питання про те, наскільки екзони подібні до первинного транскрипту, залишається відкритим. Тим не менш зрілу РНК можна вважати аттрактором первинного транскрипту РНК.

Великий і малий Т-антигени є онкогенами тому, що спільно мають $\varphi > 1$. Щоб це довести, обчислимо φ (L1) для області L1 і φ (H) для аттрактора Енона. Маємо рівняння для обчислення φ (L1): $(\Lambda 1_1)^{\varphi(L1)} + (\Lambda 1_3)^{\varphi(L1)} = (\Lambda 1_1 + \Lambda 1_2 + \Lambda 1_3)^{\varphi(L1)}$. Отримаємо φ (L1) = 0.7381. Для обчислення φ (H) припустимо, що малий Т-антиген є аттрактором великого Т-антигена і відповідно область L2 є аттрактором області L1. Тоді $\varphi(H)$ задовольняє рівнянню:

$$[(\Lambda 1_1)^{\varphi(H)} + (\Lambda 1_3)^{\varphi(H)}] / (\Lambda 2)^{\varphi(H)} = \theta(A).$$

Звідси знаходимо $\varphi(H) = 1.5952 > 1$.

Далі обчислимо φ (LT) для великого Т-антигена (табл. 3), розглядаючи суму екзонів e_1 і e_2 як аттрактор первинного транскрипту РНК Т-антигенів. В цьому випадку показник $\varphi(LT)$ є розмірністю подоби великого Т-антигена первинного транскрипту РНК: $(e_1)^{\varphi(LT)} + (e_2)^{\varphi(LT)} = (e_1 + e_2 + g_i)^{\varphi(LT)}$. Середнє значення $\varphi(LT)$ збігається з $\varphi(L1)$.

Формула для обчислення $\varphi(A)$ великого Т-антигена щодо малого Т-антигена підібрана за результатами експериментальних даних (Таблиця 3), має вигляд:

$$\frac{e_1 + e_2}{s} = \frac{(s + e_1 + 2g_i)^{\varphi(A)}}{s^{\varphi(A)} + (e_1)^{\varphi(A)}}$$

Середнє значення $\varphi(A)$ майже збігається з $\varphi(H)$. Ці результати ще раз підтверджують, що великий і малий Т-антигени утворюють аттрактор Енона.

Далі обчислимо теоретичний φ-фактор білкової оболонки поліомавірусів на основі модельних структур, наведених на рис.1. Опукла оболонка розширеного додекаедра містить 12 пентамерів S_5 і 20 гексамерів S_6 . При повному розкритті розширеного додекаедра утворюється 72 пентамери S_5 і 60 трикутників S_3 . Розширений додекаедр є аттрактором повністю розкритого розширеного додекаедра. Опукла оболонка косої симетрії $T = 3$ і повністю розкритий

розширений додекаедр утворюють 2 шари над розширеним додекаедром. Тому теоретичний $\phi(P)$ білкової оболонки поліомавірусів повинен бути більше 1.

Відношення $\theta(P) = (72 S_5 + 60 S_3) / (12 S_5 + 20 S_6) = 1.309905$ є головним. Розширений додекаедр є зв'язною структурою з 72-х пентамерів, тому $\phi(P)$ можна знайти як розв'язок рівняння:

$$\theta(P) = \frac{(72S_5)^{\theta(P)}}{(12S_5 + 20S_6)^{\theta(P)}}$$

і отримати $\phi(P) = 1.97239 > 1$.

Білкова оболонка поліомавірусів має два шари: субодиниці білка VP1 розташовуються над субодиницями білків VP2 і VP3. Тому можна припустити, що ϕ -фактор білкової оболонки поліомавірусів більше 1.

Дуже важливо, що великий і малий Т-антигени мають $\phi > 1$ і тому відрізняються від звичайних генів з $\phi < 1$ тим, що трансформують клітку в ракову, для якої (можна припустити) також $\phi > 1$.

Зазначимо, що аттрактор з $\phi > 1$ має дуже складну поведінку, яку важко передбачити. Такий аттрактор підсилює, хоча і обмежено, як завгодно малі зміни в клітині і породжує різні сценарії онкогенної трансформації клітин.

Висновки

Великий і малий Т-антигени утворюють аттрактор Енона з $\phi > 1$, тому є онкогенними. Імовірно, білкова оболонка поліомавірусів також має $\phi > 1$. Аттрактор Енона у вигляді великого і малого Т-антигенів перетворює нормальну клітину в ракову, тому що він може кодувати тільки шаруваті структури. Звичайні гени з $\phi < 1$ кодують структури розрідженого типу, які не є агресивними, тобто не наповзають на інші структури і не витісняють їх. Поведінка великого і малого Т-антигенів є непередбачуваною, стохастичною, так як вона обумовлена тим, що аттрактор Енона є генератором (області $L1_1$ і $L2$) обмеженого розбігання траєкторій руху початково близьких молекул, що знаходяться в клітині. Це і призводить до онкогенної трансформації клітини.

1. *Teresa Sáenz-Robles M.* Transforming functions of Simian Virus 40/ M. Teresa Sáenz- Robles, Chris S Sullivan, James M Pipas // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20. – P. 7899–7907.
2. *Gjoerup O.* Update on human polyomaviruses and cancer / O. Gjoerup, Y. Chang. – Elsevier Inc: Adv. in Cancer Res. – 2010 – P. 1–51.
3. *Cheng J.* Cellular transformation by simian virus 40 and murine polyoma virus T antigen. / J. Cheng, J. A. DeCaprio, M. M. Fluck, B. S. Schaffhausen // *Semin Cancer Biol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 218–228.
4. *Stehle T.* The structure of simian virus 40 refined at 3.1 Å resolution / T. Stehle, S. J. Gamlin, Y. Yan, S. C. Harrison // *Curr. Biol.* – 1996. - Vol. 4. – P. 165–182.
5. *Oppenheim A.* SV40 assembly *in vivo* and *in vitro* / A. Oppenheim, O. Ben-num-Shaul, S. Mukherjee, M. Abd-El-Latif // *Comput. and Math. in Med.* – 2008. – Vol. 9. – P. 265–276.
6. *Fanning E.* SV40 DNA replication: from the A gene to nanomachine / E. Fanning, K. Zhao // *Virology*. – 2009. – Vol. 384. – P. 352–359.
7. *Костюченко В. А.* Архитектура сферических вирусов / В. А. Костюченко, В. В. Месянжинов // *Усп. биол. хим.* – 2002. – Т. 42, – С. 177–192.
8. *Twarock R.* The architecture of viral capsids based on tiling theory / R. Twarock // *J. Theor. Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 87.
9. *Fasman G. D.* The handbook of biochemistry and molecular biology / G. D. Fasman. – CRC Press. - 1975.- Vol. 1. – P. 589.
10. *Henon M.* A two-dimensional mapping with a strange attractor / M. Henon // *Commun. Math. Phys.* – 1976. – Vol. 50. – P. 69–77.
11. *Елифанова О. И.* Лекции о клеточном цикле / О. И. Елифанова. – Москва: “КМК”, 2003. – С. 125.
12. *Marino-Ramirez L.* The histone database: a comprehensive resource for histones and histone fold-containing proteins / L. Marino-Ramirez, B. Hsu, A. D. Baxevanis, D. Landsman. // *Proteins*. – 2006. - Vol. 62. – P. 838–842.

13. Noble, J. C. S. Alternative splicing of SV40 early pre-mRNA is determined by branch site selection / J. C. S. Noble, C. Prives, J. L. Manley // *Genes & Dev.* – 1988. – Vol. 2. – P. 1460–1475.
14. Николис Г. Познание сложного / Г. Николис, И. Пригожин. – Москва: “Мир”, 1990. – С.146.
15. Жиков В. В. Фракталы. / В. В. Жиков // *Сорос. обр. журн.* – 1996, Т. 12, – С. 109–117.

В. В. Щербик, Л. П. Бучацкий

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина

ОБРАЗОВАНИЕ АТТРАКТОРА ЭНОНА ПРИ ОНКОГЕННОЙ ПОЛИОМАВИРУСНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК

Теоретически доказано, что онкогенные свойства полиомавирусов связаны со структурными особенностями как генома, так и белковой оболочки вирусов. Предложена новая модель белковой оболочки полиомавирусов с косой симметрией $T = 3$. Доказано, что большой и малый Т-антигены полиомавирусов образуют аттрактор Энона, имеющий ϕ -фактор больше 1. Задержка с образованием большого Т-антигена способствует внедрению вирусного генома в клеточный геном с последующей онкогенной трансформацией клетки.

Ключевые слова: полиомавирус, большой и малый Т-антигены, симметрия $T = 7d$, косая симметрия $T = 3$, аттрактор Энона, ϕ -фактор.

V. V. Stcherbic, L. P. Buchatsky

Kyiv National Taras Shevchenko University, Ukraine

GENERATION OF HENON ATTRACTOR AT ONCOGENIC POLYOMAVIRUS CELL TRANSFORMATION

Theoretically proved that the oncogenic properties of polyomaviruses are related to the structural features of both genome and protein envelope of viruses. It is suggested that the transition of cells from the normal to the transformed state is a bifurcation with parameters of the Henon attractor. In contrast, normal genes, which have ϕ -factor less than 1 and encode the structure of rarefied type, large and small T antigens of polyomaviruses together form the Henon attractor, which has a ϕ -factor greater than 1 and encodes a stratified structures. The behavior of the Henon attractor is an unpredictable, stochastic. The delay in the generation of large T antigen contributes to the introduction of the viral genome into cellular genome with subsequent oncogenic cell transformation. A new model is proposed for the protein envelope of polyomaviruses with skew $T = 3$ symmetry, which has the main parameter as the ratio of the central angles in the hexamer: $\lambda = 1.6981$. The parameter λ is related to the parameters of Henon attractor. Presumably the protein envelope of polyomaviruses has ϕ -factor greater than 1, as forms a stratified structure. It is possible that the protein envelope of polyomaviruses is involved in oncogenic cell transformation.

Key words: polyomavirus, large and small T-antigens, $T = 7d$ symmetry, skew $T = 3$ symmetry, Henon attractor, ϕ -factor

Рекомендує до друку

Надійшла 2.11.2011

О.Б. Столяр