

Simulación numérica de cápsides víricas con modelos de grano grueso



Manuel Martín Bravo

Departamento de Física
Universidad de La Laguna

Tesis Doctoral

Bajo la supervisión de
Dr. Javier Hernández Rojas
Dr. José María Gómez Llorente

2022

Dedico esta tesis a mis padres y a mis abuelos, a los vivos y a los ya fallecidos.

Declaración

Por la presente, declaro que, salvo que se haga referencia específica al trabajo de otros, el contenido de esta tesis doctoral es original y no se ha presentado en su totalidad o en parte para su consideración para cualquier otro título o calificación en esta o en cualquier otra universidad. Esta tesis doctoral es mi propio trabajo y no contiene nada que sea el resultado del trabajo realizado en colaboración con otros, excepto como se especifica en el texto y Agradecimientos. Esta tesis doctoral contiene menos de 65.000 palabras, incluidos apéndices, bibliografía, notas al pie, tablas y ecuaciones y tiene menos de 150 figuras.

Manuel Martín Bravo
2022

Agradecimientos

Al Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) por la concesión del contrato predoctoral para la Formación del Personal Investigador con código BES-2017-081104. Por extensión, a todos los contribuyentes españoles, quienes, en última instancia, han hecho posible este trabajo.

Al Profesor Javier Hernández Rojas por considerarme como candidato capacitado para desempeñar las labores de investigación requeridas y por dirigir esta tesis junto con el Profesor José María Gómez Llorente, con quien contacté inicialmente. A ambos por sus correcciones, sugerencias y observaciones durante el proceso de redacción de los dos artículos publicados y en la revisión por pares, así como de la presente tesis.

Al Profesor David J. Wales de la Universidad de Cambridge por facilitar rutinas de identificación de grupos puntuales de simetría y de generación de diagramas de Voronoi.

A Profesor José Bretón Peña por su colaboración con los trámites de incorporación al programa de Doctorado.

A mis padres por todo el apoyo previo, quienes hicieron posible que completase mis estudios de Grado y Máster, así como la educación, cariño y manutención que todo hijo precisa.

A mis abuelos, por educarme de pequeño y demostrarme su afecto.

A quienes me brindaron una experiencia laboral previa a este contrato predoctoral.

A Dios, a quien desafié más a menudo de lo que debería y de muy diversas formas, por su magnanimidad, instrucción y protección.

Resumen

Esta tesis trata sobre la estructura, la dinámica de modos normales y la respuesta mecánica frente a hendimientos de virus icosaédricos. El objetivo es caracterizar estas propiedades mediante modelos de grano grueso.

Las estructuras geométricas de cápsides icosaédricas de una y varias capas se reproducen con éxito mediante la definición y optimización global de las correspondientes funciones de diseño, las cuales han tomado formas simples. Las subunidades de la cápside se identifican primero como unidades constituyentes a una determinada escala de grano grueso. Estas unidades se toman como partículas puntuales situadas en un número adecuado sobre superficies esféricas concéntricas. En la definición de la función de diseño, primero se asigna un coste a los empaquetados esféricos de las partículas, que es mínimo cuando éstos son óptimos. A tal efecto, se toma el problema de Thomson como modelo de función de coste, donde se minimiza la energía potencial electrostática entre partículas cargadas idénticas. En algunos casos es necesario incorporar restricciones de simetría icosaédrica como campos externos que actúan sobre las partículas. Sin embargo, las funciones de coste más sencillas pueden obtenerse separando las partículas en conjuntos disjuntos no equivalentes con interacciones distintas, o introduciendo huecos (ausencia de partículas) que interaccionen entre sí y con las partículas reales. Estas funciones pueden adaptarse para reproducir cualquier estructura de la cápside que se encuentre en los virus reales. Las estructuras ausentes en la naturaleza requieren diseños significativamente más complejos. Se asignan medidas de contenido de información y complejidad tanto a las funciones de coste como a las geometrías de la cápside. En términos de estas medidas, las estructuras icosaédricas y las funciones de coste correspondientes son las soluciones más simples.

Por otra parte, se presenta un modelo teórico de grano grueso de mínima resolución (escala de capsómeros) para el estudio de las propiedades dinámicas y mecánicas de las cápsides icosaédricas de los virus. En este modelo, la cápside se representa como un sistema de muchos cuerpos que interactúan entre sí

y cuyos elementos son subunidades de la cápside (capsómeros), que se tratan como cuerpos rígidos tridimensionales. La energía potencial de interacción total se escribe como una suma de las interacciones capsómero-capsómero por pares. Se propone una interacción binaria anisótropa mínima y completa que incluye una matriz hessiana de constantes de fuerza independientes. En este modelo de interacción, los capsómeros tienen simetría axial de orden $n > 2$. El modelo completo de grano grueso preparado para describir adecuadamente la respuesta lineal del sistema se aplica para analizar el espectro de modos normales de baja frecuencia de la cápside icosaédrica $T = 1$ del Virus Satélite de la Necrosis del Tabaco (VSNT). Los parámetros del modelo se ajustan para que el espectro de frecuencias coincida con el predicho por los cálculos atomísticos de Dykeman y Sankey [Dykeman and Sankey, *Phys. Rev. Lett.*, 2008, **100**, 028101]. Dos opciones de capsómeros son compatibles con la simetría icosaédrica de la cápside, a saber, pentones ($n = 5$) y trímeros ($n = 3$). El modelo es capaz de descubrir inestabilidades latentes cuyo análisis es congruente con los conocimientos actuales sobre la cápside del VSNT, que no se autoensambla en ausencia de ARN y es térmicamente inestable. La sencilla generalización y simplificación del modelo más allá del régimen lineal y su exhaustividad lo convierten en una herramienta prometedora para interpretar teóricamente muchos datos experimentales, como los que un Microscopio de Fuerza Atómica (MFA) puede proporcionar, o incluso para comprender mejor procesos alejados del equilibrio, como el autoensamblaje de la cápside. En particular, se ha comprobado que es capaz de reproducir el hendidamiento del Virus Diminuto del Ratón (VDR) dentro del error experimental, revelando además, las diferentes propiedades del proceso en función del eje de simetría sobre el que se lleve a cabo el proceso. Los parámetros óptimos de la generalización del modelo fuera del régimen lineal se obtienen mediante la minimización de una función de error con base en los datos experimentales disponibles, a saber, la constante elástica, eje por eje, la hendidura crítica promedio y la imposición de que la energía total de la cápside coincida con la dada por interacciones binarias de corto alcance, favoreciendo que sólo sean relevantes a primeros vecinos. Las interacciones a segundos vecinos son consecuencia únicamente de la forma del potencial y, tras optimizar los parámetros del modelo, se logra que éstas resulten despreciables, de manera que los capsómeros interaccionan entre sí por contacto, como cabe esperar. Las constantes de fuerza óptimas ajustan razonablemente más allá de la configuración de mínimo global.

Índice general

Índice de figuras	XIII
Índice de tablas	XVII
Nomenclatura	XXIII
1. Introducción	1
1.1. Estructuras icosaédricas	3
1.2. Modos normales	8
1.3. Hendimiento de virus	9
2. Desarrollo de modelos de grano grueso	11
2.1. Función de diseño de cápsides víricas multicapa	11
2.2. Potencial de interacción entre capsómeros con simetría axial . . .	14
2.2.1. Mínimo desarrollo multipolar	16
2.2.2. Adaptación para deformaciones grandes	26
3. Métodos matemáticos y numéricos	35
3.1. Optimización global	35
3.1.1. Método de Salto de Cuenca	36
3.1.2. Método de Búsqueda de Armonía	37
3.2. Rotaciones y cuaterniones	38
3.2.1. Ángulos de Euler	38
3.2.2. Cuaterniones	39
3.3. Oscilaciones pequeñas y modos normales de vibración	42
3.3.1. Cuaterniones y modos normales	46
3.4. Simetría icosaédrica	48
3.4.1. Dodecaedros e icosaedros regulares	48
3.4.2. Consecuencias sobre los modos normales	49

4. Resultados y discusión	59
4.1. Diseño de cápsides icosaédricas	59
4.1.1. Reproducción de cápsides de una capa	61
4.1.2. Reproducción de cápsides de dos capas	68
4.2. Modos normales de la cápside vacía del VSNT	74
4.3. Hendimiento virtual del VDR	84
5. Conclusiones	93
Apéndice A. Averiguación de la representación irreducible asociada con una frecuencia natural	101
Apéndice B. Dependencias de los modos normales	105
B.1. Tablas resumen	106
B.2. Curvas de dependencia con cada variable	108
Apéndice C. Trabajos preliminares sobre diseños icosaédricos	125
C.1. Hallazgos previos para sistemas de dos capas pequeños	125
C.2. Sistemas de dos capas de 120 y 132 partículas	127
Apéndice D. Ligaduras requeridas en el hendimiento virtual	137
Bibliografía	141
Índice alfabético	153

Índice de figuras

2.1.	Diagramas de densidad de los cuatro primeros Armónicos Icosaédricos (AI) no triviales. El degradado de colores entre el amarillo y el azul oscuro representa la variación entre los máximos y los mínimos, respectivamente, de cada AI.	15
2.2.	Configuración de equilibrio de un par de pentones en torno a un eje de simetría de segundo orden C_2	17
2.3.	Configuración de equilibrio de las cápsides $T = 1$ para pentones (izquierda) y trímeros (derecha).	24
2.4.	Potencial de Lennard-Jones y potencial adaptado. Se ha saturado el valor máximo del potencial en 1 para apreciar las zonas de mínima energía. El “efecto anillas” implica que, en el plano $r^+\theta^+$, existe todo un valle de mínimos de energía equivalentes distinto de la recta $r^+ = 1$	28
2.5.	Potencial adaptado. Se ha saturado el valor máximo del potencial en 1 para apreciar las zonas de mínima energía. El parámetro $p_2 = 1$ y el resto de parámetros p_i no influyen en esta gráfica si, con excepción de θ^+ y de r^+ , se mantienen las demás coordenadas de equilibrio de la interacción binaria y se impone $p_7 = 0$. La intersección de las líneas rojas entrecortadas muestran el mínimo de energía de la configuración de equilibrio pretendida para trímeros.	29
2.6.	Cambio en la configuración de equilibrio entre dos capsómeros oblatos (figura superior) y prolatos (figura inferior) tras ser aplastados contra un substrato plano.	32
2.7.	Potencial adaptado con todos los parámetros p_i nulos salvo $p_0 = 1$. Como ejemplo de capsómero oblatos se toma $r_0 = 0.5r_e$ y de prolato, $r_0 = 1.5r_e$. La intersección de las líneas rojas entrecortadas muestra la configuración de equilibrio pretendida.	33

- 4.1. Representaciones de Voronoi de las estructuras obtenidas con los parámetros de la función de diseño dados en la Tabla 4.1. Estas estructuras corresponden a las cápsides del Virus de la Hepatitis B humana (a, $T = 4$, $\langle 2, 0 \rangle$), Virus Fago de Enterobacterias N4 (b, $T = 9$, $\langle 3, 0 \rangle$) el Virus de la Varicela-Zóster (c, $T = 16$, $\langle 4, 0 \rangle$) y el Adenovirus Humano (d, $T = 25$, $\langle 4, 0 \rangle$). Para cada estructura, los elementos de la misma órbita se colorean de forma idéntica. Por ejemplo, en (b) tenemos doce pentágonos con simetría axial C_5 , veinte hexágonos verdes con simetría axial C_3 , y sesenta hexágonos rojos asimétricos. 63
- 4.2. Representaciones de Voronoi de una cápside $T = 9$ obtenida con los parámetros de la función de diseño dados en la Tabla 4.2. El caso (a) es la cápside anómala predicha y el (b) la estructura de CK, cuyos índices en el modelo de red esférica son $\langle 3, 0 \rangle$ 64
- 4.3. Representaciones de Voronoi de los mínimos globales de las funciones de diseño con los parámetros coeficientes dados en la Tabla 4.3. Las estructuras corresponden a las cápsides del VSMT (a, 60 proteínas, $\langle 2, 1 \rangle$), el Virus L-A (b, 120 proteínas, $\langle 3, 1 \rangle$), el Virus del Dengue (c, 180 proteínas, $\langle 3, 2 \rangle$), el VMCC (d, 180 proteínas, $\langle 4, 1 \rangle$) y el Sindbis (e, 240 proteínas, $\langle 4, 2 \rangle$). Las diferentes órbitas de polígonos equivalentes se muestran con diferentes colores. 66
- 4.4. Estructuras objetivo para la cápside doble $T3 - T4$. El caso (a) corresponde a la función de diseño con campos externos para cada cápside y los parámetros indicados en la tabla 4.6. El caso (b) se obtiene con la función de diseño de tres capas cuyos parámetros están en Tabla 4.7 pero sin campos externos. La segunda capa tiene dos clases de partículas (en rojo y verde). Por último, el caso (c) corresponde a la función de diseño con 20 huecos en la segunda capa (en amarillo). 69
- 4.5. Ilustraciones del Norovirus Murino. (a) muestra la conmensurabilidad de los capsómeros de la primera y la segunda capa. (b) y (c) son las representaciones de Voronoi de la primera y la segunda capa; los diferentes colores corresponden a polígonos en diferentes órbitas. 72

4.6.	Ilustraciones del Virus del Enanismo del Arroz. (a) muestra la conmensurabilidad de la primera y segunda capa de proteínas (rojo) y huecos (amarillo), respectivamente. (b) muestra las partículas conjugadas (trímeros) con los huecos de la segunda capa. (c) y (d) son la representación de Voronoi de la primera y segunda capa de las partículas reales; los diferentes colores corresponden a polígonos en diferentes órbitas.	72
4.7.	Representación de Voronoi de las cápsides más pequeñas obtenidas al plegar el entramado trihexagonal (a), el hexagonal romo (b) y el rombohexagonal (c). Los diferentes colores corresponden a polígonos en diferentes órbitas.	73
4.8.	Modos normales por especies de simetría. Las líneas punteadas se corresponden con las frecuencias objetivo de la Tabla 4.13 y las sólidas, con los resultados del modelo de grano grueso. El color negro indica las frecuencias incluidas en la función de coste \mathcal{E} y el rojo, las excluidas del conjunto objetivo. El color turquesa se utiliza para las frecuencias adicionales predichas por el modelo.	78
4.9.	Curvas de energía y fuerza durante el hendimiento virtual de la cápside con los parámetros óptimos a lo largo de los ejes C_2 , C_3 y C_5 , en colores rojo, verde y azul, respectivamente.	88
4.10.	Curvas de energía de la interacción binaria cuando, dejando las demás coordenadas adaptadas a la simetría, se varía una de ellas. La intersección de las líneas negras entrecortadas muestra la configuración de equilibrio de los trímeros.	90
4.11.	Región de las curvas de energía de la interacción binaria cuando, dejando las demás coordenadas adaptadas a la simetría, se varía una de ellas hasta aportar, como mucho, una energía p_0 . El caso r^+ ya que se observa de por sí con claridad en la Figura 4.10, luego no cambia. La intersección de las líneas negras entrecortadas muestra la configuración de equilibrio de los trímeros.	91
B.1.	Variación de los modos normales de la cápside vacía del VSNT modelizada con pentones cuando se altera una variable y las demás permanecen en sus valores ajustados (Tabla 4.15, $n = 5$). La línea vertical roja punteada indica el valor óptimo de la variable alterada.	116

-
- B.2. Variación de los modos normales de la cápside vacía del VSNT modelizada con trímeros cuando se altera una variable y las demás permanecen en sus valores ajustados (Tabla 4.15, $n = 3$). La línea vertical roja punteada indica el valor óptimo de la variable alterada. 124
- C.1. Proyecciones estereográficas de algunos sistemas pequeños de dos capas justo antes y justo después de desacoplarse en soluciones del problema de Thomson independientes. En verde, las unidades de la primera capa y en azul, las de la segunda. 129
- C.2. Proyecciones estereográficas de algunos sistemas pequeños de dos capas evidenciando conmensurabilidad en la simetría. En verde, las unidades de la primera capa y en azul, las de la segunda. 30
- C.3. Proyecciones estereográficas de algunas capas simétricamente conmensurables con $N_1 = 120$, $N_2 = 132$ y $\alpha_{ij} = 1$. En verde, las unidades de la primera capa y en azul, las de la segunda. 136

Índice de tablas

2.1.	Coordenadas adaptadas a la simetría adimensionales (primera columna) cuyos desplazamientos respecto a sus valores de equilibrio (segunda columna) proporcionan las correspondientes constantes de fuerza diagonal (con dimensiones de energía) como funciones de los parámetros del modelo (tercera columna, con $s_n = \sin \theta_e$). Los signos +, – denotan la simetría (simétrica o antisimétrica respectivamente) del modo con respecto de una rotación de π alrededor del eje C_2 de la configuración de equilibrio.	21
2.2.	Elementos de la matriz de constantes de fuerza (en unidades de energía) para la interacción binaria como funciones de los parámetros del modelo para las coordenadas internas simétricas (C.S.).	22
2.3.	Elementos de la matriz de constantes de fuerza (en unidades de energía) para la interacción binaria como funciones de los parámetros del modelo para las coordenadas internas antisimétricas (C. A.).	22
3.1.	Tabla con las propiedades del dodecaedro e icosaedro regulares de mayor relevancia para esta tesis.	49
3.2.	Tabla de caracteres del grupo I_h y su subgrupo I .	51
3.3.	Tabla del número de operaciones por clase $n(c)$ y orden h de cada del grupo I_h y su subgrupo I .	51
3.4.	Destino de los capsómeros de partida bajo una rotación \hat{C}_5 .	52
3.5.	Destino de los capsómeros de partida bajo la operación identidad \hat{E} .	53
3.6.	Tabla de caracteres $\chi_\Gamma(c)$ de la representación reducible para cada clase. Primero se muestra como suma directa de una representación reducible asociada a traslaciones y otra a orientaciones $\Gamma_{3N} \oplus \Gamma'_{3N}$ y después, tomada en conjunto, Γ_{6N} .	55

3.7.	Reducción de las representaciones reducibles (R. R.) realizadas con copias equivalentes en todas las subunidades de la cápside (ya sean 20 o 12) de cada especie de simetría del grupo de simetría del capsómero, C_n (ya sea $n = 3$ o $n = 5$), en las representaciones irreducibles (R. I.) del grupo de simetría icosaédrico I de la cápside. La última fila recoge el caso de una representación formada mediante las 60 repeticiones equivalentes de un modo en la unidad asimétrica (grupo de simetría C_1). Las sumas de las R. I. de I en cada uno de los tres grupos (C_3 , C_5 y C_1) coinciden.	58
4.1.	Coeficientes $c_{l,n}$ en el desarrollo del campo externo en Al. N es el número de capsómeros de la capa.	62
4.2.	Parámetros para las funciones de diseño de dos capas de igual radio para la estructura anómalas (a) y la normal (b) de un $T = 9$	64
4.3.	Coeficientes $c_{l,0}$ de las funciones de diseño de cápsides monocapa de N subunidades monoproteicas.	65
4.4.	Parámetros para las funciones de diseño mono y multicapa empleadas para distribuir huecos que reflejen las estructuras de la Figura 4.3. N_h es el número de huecos.	67
4.5.	Parámetros para funciones de diseño que permiten el paso de huecos a partículas según la Tabla Table 4.4, para los tres casos dados en la Figura 4.3	68
4.6.	Parámetros para una función de diseño de dos capas con campos externos que conduce a la estructura objetivo $T3 - T4$	68
4.7.	Parámetros para una función de diseño de tres capas que conduce a la estructura objetivo $T3 - T4$ sin el empleo de campos externos.	69
4.8.	Parámetros de para una función de diseño de dos capas con huecos en la capa exterior que conduce a la estructura objetivo $T3 - T4$ sin potenciales externos.	69
4.9.	Parámetros de una función de diseño de dos capas para convertir los 20 huecos en 42 partículas en la capa exterior de la estructura del objetivo $T3 - T4$	70

4.10. Parámetros de la función de diseño del NM y del VEA. Las subunidades del NM son todas las partículas reales mientras que las del VEA son partículas reales para la envoltura interior y huecos para la exterior.	71
4.11. Parámetros de la función de diseño para la conversión de huecos en partículas reales para la segunda capa del VEA.	72
4.12. Parámetros de la función de diseño de tres capas de igual radio para la cápside rombohexagonal mostrada en la Figura 4.7(c).	74
4.13. Modos normales (en cm^{-1}) de la cápside vacía del VSNT para cada una de las representaciones irreducibles del grupo de simetría I según Dykeman y Sankey [1].	75
4.14. Parámetros fijos del modelo para trímeros ($n = 3$) y pentones ($n = 5$). Los valores de la masa se obtienen dividiendo la masa de la cápside entre el número de capsómeros (20 o 12) y las distancias de equilibrio, tomando el interrradio como el radio promedio de la cápside y aplicando (3.31). La masa de la cápside y el radio promedio de la cápside se tomaron de la base de datos VIPERdb.	77
4.15. Mínimos globales de las funciones de coste \mathcal{E} y los correspondientes valores óptimos de las constantes de fuerza y los momentos de inercia para trímeros ($n = 3$) y pentones ($n = 5$). Las unidades de las constantes de fuerza se han convertido a N/m dividiéndolas entre r_e^2 . En cada caso, existe un conjunto enantiomérico equivalente de valores de constantes de fuerza con sólo un cambio en los signos de cinco constantes de fuerza: $k_{r\phi}$, $k_{r\chi^+}$, $k_{\phi\theta^+}$, $k_{\theta^+\chi^+}$ y $k_{\theta^-\chi^-}$	79
4.16. Modos normales para la interacción binaria para trímeros y pentones en cm^{-1} empleando los valores óptimos de la Tabla 4.15.	82
4.17. Intervalos de las variables empleadas para muestrear el hendimiento de la cápside vacía del VDR. Las cuatro primeras variables están divididas entre r_e^2 con $r_e = 9.2$ nm para tener unidades de unidades de [N/m].	85
4.18. Mínimo global de la función de coste empleada para reproducir el hendimiento del VDR y las variables que conducen al mismo. Las cuatro primeras variables están divididas entre r_e^2 con $r_e = 9.2$ nm para tener unidades de unidades de [N/m]. El valor de la constante de fuerza completa k_{θ^+} es de 0.051 N/m.	87

4.19.	Resultados eje por eje del hendimiento virtual del VDR. Se muestran las constantes elásticas, las hendiduras críticas y las energías de activación.	87
4.20.	Parámetros del potencial adaptado a la dinámica fuera del régimen lineal calculados a partir de las variables ajustadas en la tabla 4.18.	89
4.21.	Desplazamientos según cada coordenada de simetría para la interacción binaria de los trímeros del VDR.	89
B.1.	Examen de dependencia (sí o no, S/N) de los modos normales de la cápside formada por pentones con las constantes de fuerza y de los momentos de inercia cuando sólo se varía una de estas variables.	106
B.2.	Examen de dependencia (sí o no, S/N) de los modos normales de la cápside formada por trímeros con las constantes de fuerza y de los momentos de inercia cuando sólo se varía una de estas variables.	107
C.1.	Sistemas pequeños, $\alpha_{12} = 1$, $K_{12} = \pm 1$. (+/-) denota el signo de K_{12}	126
C.2.	$\alpha_{12} = 1$, repulsivo. A partir de $R_2 \geq 1.6$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.	131
C.3.	$\alpha_{12} = 3$, repulsivo. A partir de $R_2 \geq 1.8$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.	132
C.4.	$\alpha_{12} = 6$, repulsivo. A partir de $R_2 \geq 2.0$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.	132
C.5.	$\alpha_{12} = 1$, atractivo. A partir de $R_2 \geq 1.5$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.	133
C.6.	$\alpha_{12} = 3$, atractivo. A partir de $R_2 \geq 1.7$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.	134
C.7.	$\alpha_{12} = 6$, atractivo. A partir de $R_2 \geq 1.9$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.	134

C.8. Propagación de la simetría I en el sistema de dos capas de 120 y 132 partículas con $\alpha_{12} = 1$ bajo interacción atractiva entre capas $K_{12} < 0$	135
--	-----

Nomenclatura

Símbolos Griegos

η Vector de desplazamientos generalizados

ζ Vector de coordenadas generalizadas

φ Número de oro $\frac{1}{2}(1 + \sqrt{5}) \simeq 1.618033 \dots$

Γ Representación de un grupo

Otros Símbolos

$\text{Im}(x)$ Parte imaginaria del argumento x

\oplus Suma directa

$\text{Re}(x)$ Parte real del argumento x

Acrónimos / Abreviaturas

AI Armónico Icosaédrico

AMN Análisis de Modos Normales

MA Memoria de Armonía

MBA Método de Búsqueda de Armonía

MFA Microscopio de Fuerza Atómica

MSC Método de Salto de Cuenca

NM Norovirus Murino

VEA Virus del Enanismo del Arroz

AB Ancho de Banda

TAT Tasa de Ajuste de Tono

TCMA Tasa de Consideración de la Memoria de Armonía

TMA Tamaño de la Memoria de Armonía

VDR Virus Diminuto del Ratón

VMCC Virus del Moteado Clorótico del Caupí

VSMT Virus Satélite del Mosaico del Tabaco

VSNT Virus Satélite de la Necrosis del Tabaco

Capítulo 1

Introducción

Los virus se encuentran entre los sistemas biológicos más simples pero con complejidad suficiente a escala molecular como para desarrollar procesos no triviales como el autoensamblaje y la autorreplicación. Estos sistemas se caracterizan por presentar una cápside o cápsida, es decir, una envoltura proteica que encierra y protege el material genético (ARN o ADN), y desempeña un papel esencial en la entrega de este material en la célula huésped. Ocasionalmente, cuentan también con una capa lipídica. La cápside tiene una estructura geométrica bien definida y está formada por copias de un pequeño número de proteínas (una sola en los casos más sencillos). En la mayoría de los virus, la cápside es icosaédrica. Los grupos puntuales correspondientes son I e I_h , esta última con un centro de inversión. La simetría I es la más alta que puede tener un sistema compuesto por un número finito de elementos constitutivos asimétricos, como las proteínas, y por tanto representa la simetría aproximada de las cápsides virales icosaédricas a escala atómica. Sin embargo, cuando el modelo es de grano grueso, son posibles tanto la simetría I como la I_h .

Existen numerosas pruebas experimentales y teóricas de la existencia de subunidades de la cápside formadas por un número reducido de proteínas (fragmentos de proteínas en algunos casos). Dependiendo de este número y de la geometría del compuesto, se habla típicamente de hexámeros o hexones (seis proteínas), pentámeros o pentones (cinco proteínas), trímeros (tres proteínas) y dímeros (dos proteínas). Estas subunidades reciben el nombre genérico de capsómeros. La elección concreta de estas subunidades depende del proceso que se analice. Por ejemplo, los resultados experimentales muestran que la cinética del proceso de autoensamblaje de muchas cápsides (en particular, el de las más grandes) es jerárquica e implica dos escalas de tiempo: prime-

ro, las proteínas se unen en capsómeros que luego se autoensamblan en la estructura final de la cápside [2-12]. Los estudios teóricos se apoyan en este mecanismo jerárquico [13]. En la estructura final de la cápside, que puede haber requerido un proceso de maduración adicional tras su autoensamblaje [14], las subunidades de la cápside también pueden identificarse aludiendo a criterios específicos. Uno de estos criterios es la rigidez, el cual considera que las subunidades son aquellas proteínas o fragmentos de proteínas con alta rigidez relativa [15, 16]. Las implicaciones teóricas de la existencia de estas subunidades cinéticas o estructurales son compatibles con las numerosas propiedades físicas que comparten los virus de una clase.

Los modelos de grano grueso tienen como objetivo construir representaciones simplificadas de sistemas complejos que permitan mantener las principales peculiaridades químicas, físicas o geométricas que resulten de interés en un estudio dado. Como consecuencia, los modelos de grano grueso permiten realizar simulaciones asequibles pero significativas que no podrían ser factibles con, por ejemplo, la dinámica molecular debido a las limitaciones de las escalas de tiempo y longitud. Un primer nivel de grano grueso consiste en agrupar átomos en subunidades elementales que interactúan entre sí según una función de energía potencial adecuada (con la interpretación de energía libre) que tenga en cuenta las interacciones de enlace molecular e intermolecular, parametrizadas debidamente para reproducir o bien datos experimentales (como las propiedades termodinámicas) o bien el comportamiento de una simulación más detallada a nivel atomístico completo. Un modelo de grano grueso puede abarcar una amplia gama de escalas de longitud; de hecho, una subunidad elemental (también denominada sitio de interacción) puede incluir unos pocos átomos (por ejemplo, un grupo funcional), una proteína entera o una micropartícula polimérica, según el sistema de interés y las propiedades que se estén investigando.

La comprensión teórica de las propiedades físicas más universales que se encuentran en los virus requiere renunciar a los detalles de la escala molecular, como los enfoques computacionales que impliquen a todos los átomos (simulaciones atomísticas) [17-19], y desarrollar modelos de grano grueso que incorporen las características más relevantes [20-54]. Algunos de estos modelos describen la cápside como un medio continuo para explicar sus propiedades mecánicas y elásticas [50-53, 55]. Otros utilizan redes de muelles para este fin [19, 47-50, 56, 57]. Por otro lado, la mayoría de los modelos discretos repre-

sentan la cápside como un conjunto de un número reducido de subunidades rígidas de una o a lo sumo dos clases diferentes y proponen una energía potencial de interacción binaria entre ellas [26, 31–34, 36–46, 54, 58–60]. Estos modelos proporcionan paisajes de energía potencial [61] cuyos mínimos globales reproducen las estructuras observadas de la cápside, entendiendo por paisaje de energía el barrido de los posibles estados de un sistema y por mínimo global, el menor valor del codominio o espacio imagen de una función. También se pueden realizar análisis teóricos de este paisaje y su conexión con la cinética del proceso de autoensamblaje. Este trabajo mostrará que un modelo adecuado de este tipo también puede utilizarse para abordar el análisis de los modos normales de baja frecuencia de la cápside.

En la presente tesis, los modelos de grano grueso se han practicado tanto al nivel de proteínas como de capsómeros, según se indique en los Resultados (sección 4). La técnica de grano grueso se ha acomodado según ha resultado necesario para cumplir tres metas. Primero, se pretende predecir las posibles estructuras icosaédricas de las cápsides víricas mediante la introducción de una función de diseño; segundo, proveer un modelo de interacción completo para la reproducción de los modos normales de una cápside dada y tercero, aportar un modelo de interacción minimalista capaz de capturar las propiedades mecánicas esenciales de una cápside más allá del régimen de respuesta lineal, como son las exhibidas en los experimentos de hendimiento. Por lo tanto, se ha estimado oportuno diferenciar la introducción en tres subsecciones: estructuras icosaédricas, modos normales y hendimiento.

1.1. Estructuras icosaédricas

Aproximadamente la mitad de todos los virus conocidos hasta ahora tienen cápsides con simetría icosaédrica [62]. Dado que las proteínas son unidades asimétricas, las cápsides no pueden poseer centro de inversión y, por tanto, las cápsides icosaédricas deben tener la simetría del grupo puntual I (si fuera posible un centro de inversión se obtendría en cambio el grupo puntual I_h y si se obtuviere éste en algún caso, sería por efecto del modelo de grano grueso practicado). Es bien sabido que el diseño icosaédrico tiene muchas ventajas, como la alta estabilidad, la máxima capacidad de almacenamiento, y los mínimos requisitos de codificación de la información [63]. Esta simplicidad de la información ha llevado a principios generales para clasificar geoméricamente las cápsides icosaédricas. Entre estas reglas, el principio de cuasi equivalencia

de Caspar y Klug (CK) [64] sentó las bases de la virología estructural moderna. Estos autores propusieron un modelo geométrico de la cápside en términos de subunidades repetitivas (capsómeros, tanto pentones como hexones), plegando un entramado hexagonal de $2D$, donde los sitios se identifican con un par de enteros no negativos (h y k). La superficie icosaédrica resultante está formada por 20 caras triangulares equiláteras, cuya área, expresada en unidades del icosaedro más pequeño que se puede construir, viene dada por el número de triangulación $T = h^2 + k^2 + kh$. Así, los posibles valores de T están discretizados, es decir, $T = 1, 3, 4, 7 \dots$ y se utilizan como una clasificación estructural para la mayoría de los virus icosaédricos. Dentro de este esquema, una cápside icosaédrica con número de triangulación T comprende 12 pentones y $10(T - 1)$ hexones, lo que supone un total de $10T + 2$ capsómeros y $60T$ proteínas de la cápside. Los 12 pentones corresponden a las 12 dislocaciones necesarias para formar una cápside icosaédrica convexa. Estas reglas se han adaptado para acomodar cápsides no icosaédricas prolatas [22, 27, 65, 66]. El modelo de Moody ampliado por A. Luque y D. Reguera contempla que se preserve una simetría axial de segundo, de tercer o bien de quinto orden (siendo este último el único orden previsto por el modelo de Moody original), en cuyo caso hay dos grupos de dos, de tres y de cinco triángulos equiláteros respectivamente descritos mediante el número de triangulación T . Estos dos grupos de triángulos equiláteros se conectan uno con el otro mediante otros triángulos cuya construcción requiere dos nuevos enteros h' y k' referidos a ejes distintos de los del entramado hexagonal original. El modelo de Moody define además el número de triangulación $T_1 = hh' + hk' + kk'$. Los detalles concretos sobre la construcción de estos triángulos conectores se encuentran en las referencias antes citadas, en particular, en la generalización del modelo de Moody de A. Luque y D. Reguera [66]. En esta tesis, no se tratan los virus icosaédricos prolatos.

Recientemente, se han proporcionado generalizaciones de la construcción geométrica CK para dar cuenta de otras estructuras virtuales icosaédricas anómalas, es decir, que no cumplen las reglas de CK [67–70]. Aplicando la construcción CK a los otros tres entramados hexagonales arquimedianos, a saber, el trihexagonal, el hexagonal romo, el rombitrihexagonal, y sus duales, Twarock y Luque [70] fueron capaces de representar nuevas arquitecturas de cápsides. En efecto, estas estructuras combinan proteínas de mayor y menor tamaño formando diseños excluidos por la construcción de CK. Los virus del linaje HK97 proporcionan ejemplos de esta nueva construcción a partir de la red trihexago-

nal. Este enfoque proporciona una explicación para disposiciones alternativas de la cápside con idéntica estequiometría en otros linajes virales. Sin embargo, actualmente, no hay ejemplos en la naturaleza de cápsides cuyos diseños estén basados ni en el entramado regular rombitrihexagonal ni en el hexagonal romo [70].

El esquema de Rochal y colaboradores [67] utiliza el mismo mapa CK de la red hexagonal 2D en el icosaedro y define una red esférica correspondiente, denotada por $\langle h, k \rangle$ en términos de los índices CK. Las posiciones de las proteínas en la estructura plana se eligen analizando la compatibilidad con las posiciones de la red esférica, que pueden ser diferentes de las elegidas en el modelo CK original. En concreto, los nodos de la red esférica icosaédrica se clasifican según su simetría local como asimétricos (múltiplos de 60), con ejes de simetría binarios (sólo 30), ternarios (sólo 20) y quaternarios (sólo 12). Las proteínas, como unidades asimétricas, sólo pueden asignarse a nodos asimétricos. Los nodos simétricos requieren subunidades simétricas compatibles formadas por varias proteínas. Este modelo añade nuevas estructuras de cápside a las proporcionadas por el modelo CK. El enfoque también puede utilizarse para dar cuenta de las cápsides complejas de doble capa introduciendo una noción de conmensurabilidad [67–69, 71, 72]. La teoría de Landau de la cristalización aplicada a las redes icosaédricas esféricas en una publicación de Lorman y Rochal [71] también se consideró para las nuevas estructuras. Este esquema utiliza un desarrollo de la desviación de la densidad de probabilidad de encontrar una proteína en una región de la cápside en un reducido conjunto de armónicos esféricos adaptados a la simetría icosaédrica: los Armónicos Icosaédricos (AI).

El entramado hexagonal 2D es omnipresente en la naturaleza, mostrando simetría máxima, empaquetado óptimo y recubrimiento óptimo. Un funcional de cualquiera de estas propiedades puede diseñarse de forma que, al minimizarse, proporcione como objetivo el empaquetado hexagonal. En este trabajo nos referiremos a tales funcionales como funciones de diseño, que desde el punto de vista de la optimización, son funciones de coste [73] cuyo mínimo global se alcanza con la configuración que se pretende reproducir, a la que se llama objetivo. Por lo tanto, las funciones de diseño cuyos objetivos sean redes hexagonales 2D son las más sencillas de definir para estructuras periódicas en dos dimensiones. Por otro lado, otros empaquetados en 2D, como el cuadrado, requieren diseños más complejos. Esta situación pone de manifiesto una

relación directa entre la complejidad de la función de diseño y la abundancia relativa de sus objetivos en la naturaleza ya que cuanto más compleja sea la función de diseño para reproducir un objetivo, menos probable parece resultar encontrarlo. La presente contribución extiende esta idea a las cápsides virales icosaédricas. Se establecen funciones de diseño cuyos objetivos son las estructuras observadas en las cápsides virales conocidas. Cada objetivo se reproducirá como el mínimo global de la función de diseño correspondiente. Estas funciones deben satisfacer el principio de complejidad mínima, es decir, requisitos mínimos de información en la formulación matemática. La diversidad de cápsides icosaédricas da lugar a una gran variedad de funciones de diseño mínimas. La complejidad relativa de estas funciones contiene información física relevante sobre las arquitecturas de las cápsides correspondientes.

Hay muchos ejemplos en virología teórica que demuestran una relación directa entre el orden en las estructuras de las cápsides y la información mínima necesaria para diseñar modelos de corto alcance para la interacción entre las subunidades de la cápside, que reproducen las geometrías deseadas [20-54, 58-60]. Por lo tanto, se puede establecer una relación importante entre la complejidad de las funciones de diseño mínimo y los componentes esenciales del potencial de interacción necesarios para soportar estas estructuras objetivo, preferentemente como mínimos globales en la superficie de energía potencial. Algunos ejemplos que ilustran esta conexión se proporcionarán en este trabajo.

Se puede establecer otra conexión relevante entre la complejidad de las funciones de diseño y la abundancia relativa de las estructuras objetivo correspondientes en la naturaleza: un aumento de la complejidad corresponde a una menor probabilidad de autoensamblaje de la estructura objetivo. La abundancia relativa de las estructuras $T = 3$ y $T = 4$ y otras observaciones ilustrarán esta conexión.

Los objetivos de las funciones de diseño aquí empleadas corresponden a distribuciones particulares de un número determinado de bloques de construcción en una superficie esférica. Los bloques de construcción pueden ser partículas estructuradas o puntuales. El esquema de construcción CK y las generalizaciones discutidas anteriormente pliegan la red hexagonal 2D en superficies icosaédricas, proporcionando una cobertura y un empaquetado óptimos. Los empaquetados, recubrimientos y volúmenes máximos de cascos convexos óptimos sobre una esfera corresponden a clases bien definidas de problemas de optimización [74]. Otra forma de distribuir un número fijo de partículas pun-

tuales N en una esfera puede derivarse del conocido problema de Thomson [75, 76]. En este caso, la función de diseño corresponde a la energía potencial cuando se asocia una carga unitaria a cada partícula. Tras el escalado, esta función de diseño no tiene parámetros ajustables, por lo que representa un esquema con mínimos requisitos de información y, por tanto, mínima complejidad. En comparación con los otros tres problemas de optimización en la esfera, el problema de Thomson es el que proporciona más empaquetados icosaédricos. Esta situación se da para $N = 12, 32, 72, 122, 132, 192, 212, 272, \dots$ [77-79] y las estructuras de coste mínimo, cuando estos números se refieren a los capsómeros, corresponden a cápsides virales icosaédricas con $T = 1, 3, 7, 12, 13, 19, 21, 27, \dots$, respectivamente. Sin embargo, faltan valores de T ($T = 4, 9, 16, 25, 28, \dots$) y si se pretende que las partículas representen proteínas individuales en vez de capsómeros, el problema de Thomson no proporciona las estructuras correctas.

La función de diseño presentada en este trabajo (sección 2.1) y en el artículo publicado [73] generaliza el problema de Thomson para aumentar su poder de predicción y dar cuenta de estructuras icosaédricas más complejas. La restricción de simetría se incorpora a través de la interacción de las partículas con un campo externo, que se desarrolla en la base de los AI [80]. Cuanto menor sea el número de funciones de base necesarias para producir una estructura determinada menor es su contenido de información y su complejidad. La forma general también puede dar cuenta de la estructura de las cápsides de doble capa y las cápsides con protuberancias. Curiosamente, la complejidad puede reducirse mediante una elección adecuada de las subunidades distribuidas en la esfera, y por tanto depende de la escala de grano grueso aplicada, con monómeros, dímeros, trímeros, pentones o hexones como opciones posibles. Además, estos bloques de construcción pueden ser huecos en lugar de partículas. Una vez incluidos los términos y tipos de partículas necesarios en la función de diseño y sus parámetros fijados, las posiciones se optimizan para encontrar el mínimo global.

Las funciones de diseño pueden ser planteadas para reproducir prácticamente cualquier estructura de la cápside, incluyendo las soportadas por los modelos de Caspar y Klug [64], Twarock y Luque [70] y Rochal y sus colaboradores [67-69, 71, 72] junto con muchas otras estructuras anómalas (ver sección 4.1). Además, al aumentar su complejidad, el modelo permite un control más fino de las posiciones de las partículas en la estructura final. Se asignan medidas

cuantitativas de contenido de información y complejidad tanto a las funciones de diseño como a las geometrías de la cápside en la sección de Conclusiones (5).

1.2. Modos normales

Una de las características más notables de los virus, que es relevante en su ciclo vital, es su capacidad de autoensamblarse formando cápsides regulares de tamaño y geometría bien definidos. Este proceso también puede observarse *in vitro* sin el material genético [81–83]. Cabe destacar que una arquitectura de cápside determinada puede ser compartida por muchos virus muy diferentes [84], lo que permite su agrupación como una familia o clase particular. Todas estas características evidencian la existencia de interacciones efectivas universales que actúan entre los componentes básicos de estos sistemas biológicos [21].

Los virus icosaédricos más simples tienen $T = 1$ donde la cápside está formada por 60 repeticiones de una sola proteína y las posibles subunidades poliméricas, de entre las mencionadas anteriormente, pueden ser pentones, trímeros o dímeros. Estas subunidades tienen un eje de simetría de rotación que es quinario para los pentones (grupo C_5), ternario para los trímeros (grupo C_3) y binario para los dímeros (grupo C_2). En la cápside icosaédrica $T = 1$, estos ejes de simetría de rotación deben coincidir con los correspondientes ejes de simetría del grupo de simetría icosaédrica. Los pentones se deben situar en los vértices del icosaedro, los trímeros en las caras y los dímeros en las aristas. Si se identifican los capsómeros con las caras del poliedro, entonces 20 trímeros equivalentes formarán un icosaedro regular, mientras que 12 pentones equivalentes producirán su poliedro dual, es decir, un dodecaedro regular. Estos son los dos poliedros regulares convexos con simetría icosaédrica.

Las propiedades elásticas y mecánicas de las cápsides virales han sido objeto de investigaciones recientes [57, 85, 86]. En los últimos años teniendo en cuenta estas propiedades han aparecido en la literatura científica propuestas para atacar a los virus. Esta acción se llevaría a cabo mediante procedimientos mecánicos como los ultrasonidos [87, 88], o con radiación electromagnética mediante el uso de la dispersión Raman estimulada impulsivamente [89–92].

Importantes propiedades estructurales y mecánicas de la cápside que intervienen en muchos procesos como los anteriores están determinadas por el espectro de frecuencias y los movimientos de los modos normales de la cápside.

El análisis de modos normales (AMN) proporciona una metodología sistemática para investigar todos estos aspectos. El AMN [93] como herramienta para estudiar la dinámica de las proteínas en condiciones de equilibrio y su relación con la estructura se inició hace más de treinta años [94–96] y se ha extendido fructíferamente, más recientemente, a muchos otros sistemas biológicos como los virus [18, 19, 47–50, 56, 97–100]. La dinámica más genuina está asociada a los modos de baja frecuencia, ya que estos están relacionados con los movimientos menos rígidos y posiblemente más lábiles de la cápside. Por lo tanto, el uso de modelos de interacción de grano grueso estaría totalmente justificado para estudiar este espectro de baja frecuencia.

El procedimiento general para realizar dicho estudio es uno de los objetivos de este trabajo, que se centra, a título ilustrativo, en una cápside $T = 1$. Para lograr este objetivo el modelo de grano grueso presentado en un trabajo anterior [58] que describe las subunidades como cuerpos rígidos con simetría axial, será convenientemente generalizado. Se requerirán términos adicionales para dar cuenta de la particular simetría rotacional de la subunidad capsomérica y otros efectos necesarios. En la sección 2.2, se muestra el modelo de energía de interacción de grano grueso y la generalización necesaria para tener en cuenta la dinámica de modos normales de las cápsides $T = 1$. Se presentan expresiones para las constantes de fuerza de la interacción binaria como funciones analíticas de los parámetros del modelo y se dan los pasos para el cálculo de los modos normales de la cápside. La sección 4.2 presenta los espectros de frecuencia de los modos normales obtenidos mediante el ajuste del espectro obtenido en los cálculos atomísticos de Dykeman y Sankey para el Virus Satélite de la Necrosis del Tabaco (VSNT) [1, 98]. Los modos normales dependen de los valores de las constantes de fuerza y del tipo de subunidades utilizadas (ya sean trímeros o pentones). Se proporcionará la escala física real de las constantes de fuerza. Se demostrará que el modelo descubre inestabilidades estructurales latentes totalmente coherentes con los conocimientos actuales sobre esta cápside, que no se autoensambla en ausencia de ARN y es térmicamente inestable.

1.3. Hendimiento de virus

El mínimo desarrollo multipolar sirve para definir el modelo de grano grueso en la escala de capsómeros más simple capaz de reproducir completamente la dinámica de la cápside en un régimen de respuesta lineal y por lo tanto, asignar

valores no nulos a las constantes de fuerza de la interacción binaria involucrando tanto traslaciones como orientaciones. Sin embargo, el comportamiento más allá de la respuesta lineal puede no quedar apropiadamente caracterizado. Por lo tanto, y con el fin de explorar adaptaciones prácticas en experimentos ampliamente practicados, se toma como referencia el hendimiento de cápsides, con especial énfasis en cápsides $T = 1$. El hendimiento de una cápside se lleva a cabo presionándola con la punta de un Microscopio de Fuerza Atómica (MFA) en la dirección normal al sustrato sobre el que descansa la cápside. Existe una multitud de experimentos *in vitro* [16, 101–107], *in silico* [24, 39–41, 43, 44, 46, 57, 86, 108–110], mixtos [42, 55, 85, 111] y de revisión [112–114] que preceden al trabajo realizado aquí realizado. En esta memoria, se realiza una contribución teórico-computacional ya que se deduce un modelo a partir del propuesto para los modos normales que, posteriormente, se simplifica y se adapta fuera del régimen de respuesta lineal con el fin de reproducir los resultados experimentales del Virus Diminuto del Ratón (VDR) [104, 106], involucrando todas las coordenadas de simetría de la interacción binaria con el menor número de términos posible. La forma concreta de la simplificación y de la adaptación del potencial de modos normales a la dinámica fuera del régimen lineal se describen en la sección 2.2.2.

En la sección 4.3 no sólo se reproduce satisfactoriamente una curva de hendimiento cuasiestático compatible con los datos experimentales disponibles sobre el VDR sino que, a partir de los parámetros ajustados, se ofrece la respuesta de un sistema binario formado por dos trímeros de VDR alterando cada vez una única coordenada de simetría partiendo de la configuración de equilibrio. Hasta la fecha, no se encuentra disponible información cuantitativa sobre la participación del conjunto completo de las coordenadas de simetría de la interacción binaria, luego este estudio permite predecir por dónde y cómo se rompería la unión de dos trímeros del VDR según se realicen unos u otros movimientos.

Capítulo 2

Desarrollo de modelos de grano grueso

2.1. Función de diseño de cápsides víricas multicapa

Con el propósito de predecir las posibles estructuras de cápsides de virus icosaédricos de una o varias capas, se ha aplicado la técnica de grano grueso particionando cada capa en un conjunto de unidades constituyentes. Tales unidades podrán pertenecer a una o más clases de equivalencia, es decir, unas unidades que serán intercambiables entre sí y otras, no. Por ejemplo, en el VDR ($T = 1$), una partición posible son sus veinte trímeros. Permutar un trímero por otro deja la cápside en una configuración indistinguible de la de partida y se dice que los trímeros pertenecen a una misma clase de equivalencia.

El primer requisito para poder obtener cápsides icosaédricas es que el número de unidades de una capa dada N_s sea compatible con la simetría icosaédrica:

$$N_s = 60n + 12n_5 + 20n_3 + 30n_2, \quad (2.1)$$

donde n es 0 o un número natural y n_5 , n_3 y n_2 pueden tomar los valores 0 y 1. Fuera de los ejes de simetría puede haber siempre $60n$ unidades, con independencia de su simetría. Los doce ejes C_5 admiten o bien ninguna unidad o bien doce unidades, una por cada eje, que estén provistas de simetría axial cuyo orden sea múltiplo natural de 5; así, en los ejes C_5 pueden haber $12n_5$ unidades. Los veinte ejes C_3 permiten que en ellos se coloque o ninguna unidad o veinte unidades a la vez, una por eje, que tengan un eje de rotación cuyo orden

sea múltiplo natural de 3; sumando las $20n_3$ unidades. Finalmente, lo mismo ocurre con los treinta ejes C_2 , es decir, que o bien no hay unidades en dichos ejes o bien en todos ellos hay una unidad sumando así otras $30n_2$ unidades, siempre que éstas tengan simetría axial de orden múltiplo natural de 2. Por ejemplo, un decámero, esto es, un capsómero de simetría C_{10} , podría ocupar (o no) posiciones fuera de ejes (esto siempre es una posibilidad), así como en ejes C_2 y C_5 pero nunca en ejes C_3 (diez no es múltiplo de tres). De este modo, un hipotético virus de una sola capa constituida por decámeros de una o de varias clases de equivalencia podría tener en total 12, 30, 42, 60, 72, 90, 102, 120 ... unidades. Por supuesto, los capsómeros más habituales son los dímeros, los trímeros, los pentones y los hexones. Además, nada impide que haya más de un tipo de capsómero por capa, de hecho es lo más común cuanto más compleja la cápside (por ejemplo $T = 3$ implica pentones y hexones). Entonces, el hipotético virus a base de sólo decámeros del ejemplo se ha escogido simplemente como ejercicio. No obstante, el caso más sencillo de este ejemplo, esto es, el de doce decámeros, constituye el núcleo de los rotavirus [115] y del Virus de la Lengua Azul [116], compuestos por 120 proteínas ($T=2^*$)¹.

Una vez definidas las unidades de un hipotético virión, el segundo requisito es disponer de un criterio para distribuir las unidades constituyentes. En este modelo, se consigue definiendo una función de coste que toma a las unidades constituyentes como partículas. Los grados de libertad asociados con la orientación también podrían tenerse en cuenta, así como otras propiedades tales como el volumen y la forma. Sin embargo, ninguna de estas características ha sido necesaria para reproducir con éxito cápsides reales, como se muestra en la sección 4.1.

Se considera una cápside compuesta por M capas esféricas. Cada capa, etiquetada como s , tiene un radio R_s y contiene N_s partículas idénticas en posiciones \mathbf{r}_i , dadas en términos de sus coordenadas esféricas (R_s, θ_i, ϕ_i) . Diferentes capas pueden compartir el mismo radio, número de partículas, o ambos. Cuando hay más de una capa con un radio común se debe entender que corresponden a una misma envoltura real del virión, con conjuntos separados de partículas, es decir, las unidades pertenecen a diferentes clases de equivalencia.

El número total de partículas es, por tanto, $N = \sum_{s=1}^M N_s$. Con $r_{ij} = |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i|$ se denota la distancia entre dos partículas en la misma o diferente capa. La

¹La simetría $T=2^*$ es una denominación no oficial. En rigor, la cápside tiene una simetría $T=1$ estando cada unidad asimétrica compuesta por un homodímero.

función de coste, a la que se nombra en esta memoria función de diseño \mathcal{D} , es entonces:

$$\mathcal{D} = \sum_{s=1}^M (P_{s,s} + E_s) + \frac{1}{2} \sum_{s \neq t}^M P_{s,t}, \quad (2.2)$$

donde $P_{s,s}$ y $P_{s,t}$ son las contribuciones asociadas a la distribución de las unidades de la misma capa y entre capas, respectivamente, y E_s refleja restricciones externas.

$P_{s,s}$ y $P_{s,t}$ se eligen para favorecer las estructuras óptimas de máximo empaquetado y/o cobertura. No hay una elección única para estas funciones. Por ejemplo, Conway y Sloan [74] describen el problema de empaquetado (maximizar la distancia mínima entre partículas), el problema de cobertura (minimizar la distancia máxima entre vecinos), y el problema de volumen máximo (maximizar el volumen de la envolvente convexa). Estos tres problemas conducen a distribuciones de apariencia uniforme de puntos sobre una esfera. El problema de Thomson con interacciones electrostáticas generalizadas $1/r_{ij}^\alpha$ también es una opción en este campo de la optimización matemática [76]. Entre sus atractivas propiedades están la analiticidad, la fácil generalización y la sencilla implementación computacional. Hay otra característica más que es decisiva para decantarse por generalizar el problema de Thomson: sus mínimos globales son estructuras icosaédricas más frecuentemente que cuando se practican los otros tres problemas de optimización en la esfera [74]. Dado que la meta es encontrar diseños de mínimo coste para cápsulas icosaédricas, la forma Thomson es posiblemente la mejor elección para $P_{s,s}$ y $P_{s,t}$. Por lo tanto,

$$P_{s,s} = \frac{1}{2} \sum_{i \neq j}^{N_s} \frac{K_{s,s}}{r_{ij}^{\alpha_{s,s}}} \quad (2.3)$$

y

$$P_{s,t} = \sum_{i=1}^{N_s} \sum_{j=1}^{N_t} \frac{K_{s,t}}{r_{ij}^{\alpha_{s,t}}}, \quad (2.4)$$

con parámetros $K_{s,s}$, $K_{s,t} = K_{t,s}$, $\alpha_{s,s}$, $\alpha_{s,t} = \alpha_{t,s}$. Entre éstos, $K_{s,t}$ and $\alpha_{s,t}$ representan la intensidad y el alcance de la interacción entre una partícula en la capa s y otra partícula en la capa t , respectivamente. Por supuesto, $t = s$ es el caso de los parámetros $K_{s,s}$ y $\alpha_{s,s}$ en $P_{s,s}$.

Las funciones E_s sirven para favorecer la simetría icosaédrica en una capa s . La analogía física de E_s es la interacción de las partículas de la capa s con un campo externo de simetría icosaédrica. Los campos externos en las funciones de coste se desarrollan en una base de Armónicos Icosaédricos (AI):

$$E_s = \sum_{i=1}^{N_s} \sum_{l=0}^L \sum_{n=0}^{N_l-1} c_{s,l,n} I_{l,n}(\theta_i, \phi_i), \quad (2.5)$$

donde $c_{s,l,n}$ son parámetros y cada $I_{l,n}(\theta_i, \phi_i)$ representa el AI con índice l , procedente de los correspondientes AI $Y_{l,m}$ e índice n , que recorre los n_l AI linealmente independientes que pueden construirse a partir de los $2l + 1$ AI para cada l (ya que $m = -l, -l + 1, \dots, 0, \dots, l - 1, l$). Así, n toma valores enteros desde 0 hasta un máximo de $n_l - 1$. Estos AI, que se transforman como la representación irreducible totalmente simétrica en I , existen para un subconjunto reducido, aunque infinito, de valores de l (por ejemplo, $l = 0, 6, 10, 12, 15, 16, 18, \dots$) con $n_l = 1$ para todos los AI hasta $l = 30$. Todos los casos que a esta tesis conciernen son hasta $l = 30$, luego el único valor permitido por n_l para n es 0. Las propiedades y las formas explícitas de estos $I_{l,n}(\theta_i, \phi_i)$ son las dadas por Zheng y Doerschuck [80]. Los AI más elementales se representan en la Figura 2.1 y son los que se han empleado ya que con sólo los tres primeros AI se puede favorecer o desfavorecer selectivamente la presencia de partículas en las posiciones de cada tipo de eje de simetría de rotación (binario, ternario o quinario) e $I_{15,0}$ es el primer AI impar por lo que puede utilizarse para romper la simetría de inversión.

La función de coste está totalmente definida cuando se fijan todos sus parámetros, incluyendo el número de capas, el número de unidades por capa, los parámetros de las interacciones Thomson, el número de AI y sus correspondientes coeficientes, si es que se emplean. La condición (2.1) es necesaria pero no suficiente para garantizar que el mínimo global de la función de diseño \mathcal{D} presente simetría icosaédrica. Por lo tanto, los parámetros de la función de diseño \mathcal{D} deben ser elegidos convenientemente, en número y en valor, para reproducir la estructura objetivo.

2.2. Potencial de interacción entre capsómeros con simetría axial

Como se ha mencionado en la Introducción, el modelo de interacción de grano grueso elegido supone unidades rígidas (sólidos rígidos) y, por lo tanto, se

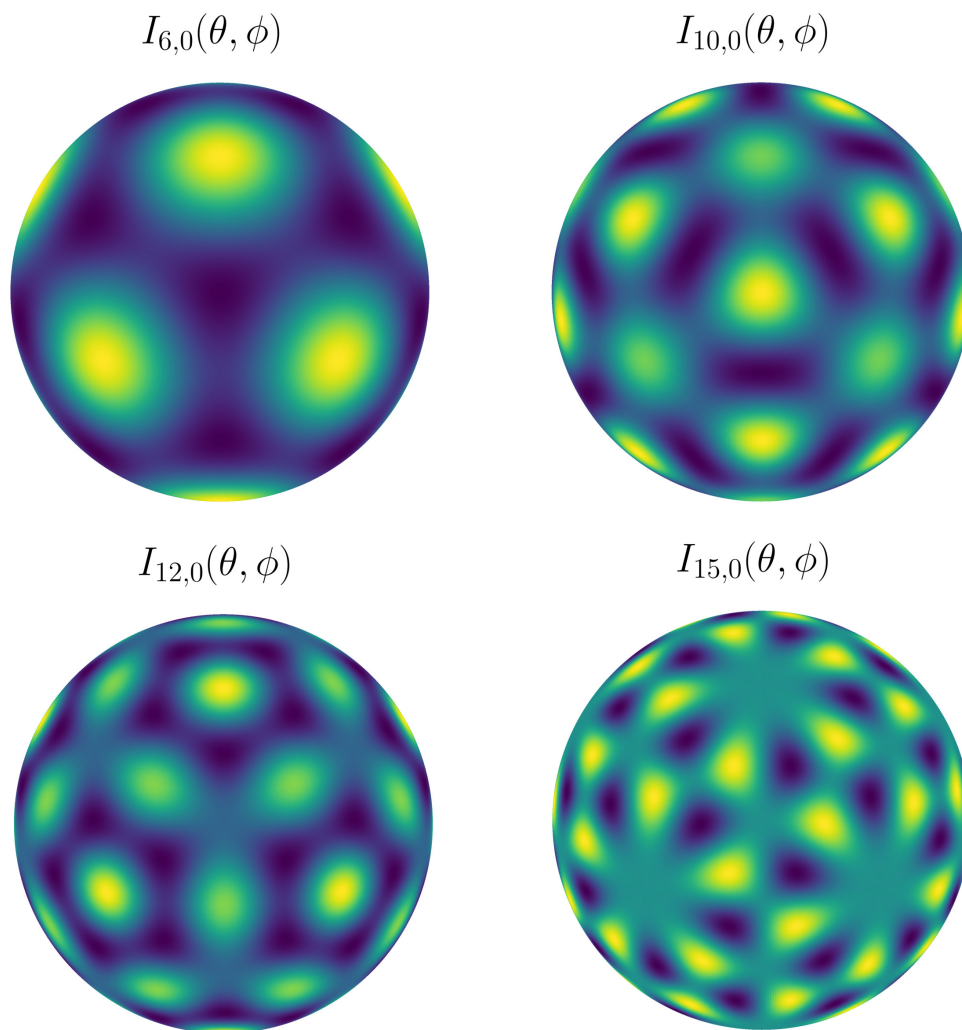


Figura 2.1 Diagramas de densidad de los cuatro primeros Armónicos Icosaédricos (AI) no triviales. El degradado de colores entre el amarillo y el azul oscuro representa la variación entre los máximos y los mínimos, respectivamente, de cada AI.

requieren seis grados de libertad para fijar la posición y la orientación de cada una de ellas. Para los virus $T = 1$, que son el objeto de este trabajo, todas las unidades son idénticas. En particular, se consideran los trímeros y los pentones.

2.2.1. Mínimo desarrollo multipolar

La expresión de partida para la interacción binaria es la forma presentada en trabajos anteriores [58, 117], que es una interacción anisótropa que incluye los términos de menor orden de un desarrollo multipolar, a saber

$$V_{ij}^{(0)} = p_0 F_0(r_{ij}) + p_1 F_1(r_{ij}) \left[1 - \mathbf{v}_{zi} \cdot \mathbf{v}_{zj} + 2(\mathbf{v}_{zi} \cdot \mathbf{n}_{ij})(\mathbf{v}_{zj} \cdot \mathbf{n}_{ij}) \right] + p_2 F_2(r_{ij}) \left[(\mathbf{v}_{zi} \cdot \mathbf{n}_{ij} + \cos \theta_{e_n})^2 + (\mathbf{v}_{zj} \cdot \mathbf{n}_{ij} - \cos \theta_{e_n})^2 \right], \quad (2.6)$$

donde \mathbf{n}_{ij} es el vector unitario $\mathbf{n}_{ij} = \mathbf{r}_{ij}/r_{ij}$, siendo \mathbf{r}_{ij} la posición relativa del capsómero j respecto del i , y \mathbf{v}_{zi} es el vector unitario que da la orientación del eje Z fijo en el capsómero i . Este eje se elige coincidente con el eje de simetría de rotación y lo mismo sucede con el capsómero j y su vector \mathbf{v}_{zj} . Aquí, p_0 , p_1 y p_2 son parámetros con dimensiones de energía. La forma requerida de las funciones isotropas F_0 , F_1 y F_2 y el papel del parámetro angular θ_e se dará más adelante.

Este potencial se ha diseñado para asegurar que cada uno de los tres términos de la Ec. (2.6) fija los valores de equilibrio de un subconjunto de los seis grados de libertad internos del problema de dos cuerpos con un número mínimo de términos con el menor orden posible del desarrollo multipolar general (esto es siempre posible para cualquier tipo de interacción anisótropa). Los grados de libertad de orientación de ambos capsómeros se darán tomando como referencia un sistema de laboratorio con su eje Z apuntando a lo largo de \mathbf{n}_{ij} . Entonces, el sistema de referencia fijo del cuerpo en el capsómero i proporciona su orientación, que viene determinada por los correspondientes tres ángulos de Euler θ_i , ϕ_i y χ_i . Estos ángulos se definen con la convención ZYZ [118], en cuyo caso θ_i y ϕ_i pueden identificarse respectivamente con los ángulos polares y azimutales de las coordenadas esféricas del vector \mathbf{v}_{zi} en el sistema de referencia del laboratorio. La Fig. 2.2 es una ilustración de la configuración de equilibrio de dos capsómeros.

En el primer término de la Ec. (2.6), $F_0(r_{ij})$ es adimensional y totalmente isotropo y debe elegirse para fijar la distancia de equilibrio $r_{ij} = r_e$, donde tomará el valor $F_0(r_e) = -1$. El parámetro r_{e_n} determina la escala de longitud del sistema

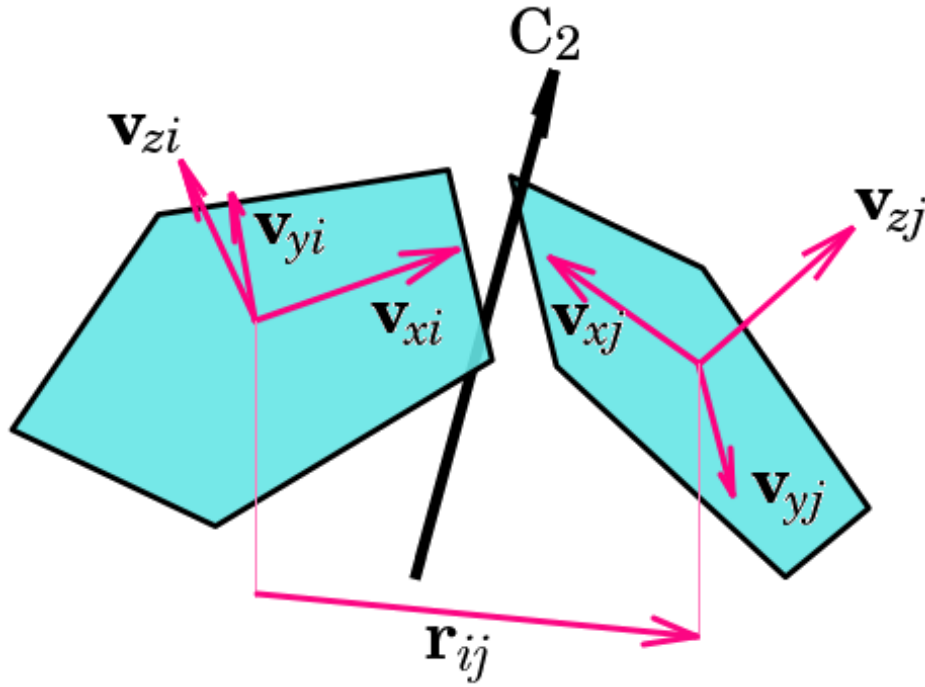


Figura 2.2 Configuración de equilibrio de un par de pentones en torno a un eje de simetría de segundo orden C_2 .

y, por tanto, puede utilizarse como unidad de longitud, es decir, $r_{e_n} = 1$. El subíndice n denota explícitamente su dependencia del tipo de capsómero (ya sea $n = 3$ para los trímeros o $n = 5$ para los pentones). Los otros dos términos tienen partes isótropas que se han elegido respectivamente para que sus contribuciones desaparezcan en la configuración de equilibrio, por lo que $V_{ij}^{(0)} = -p_0$, siendo éste el valor mínimo de esta energía de interacción binaria si p_0 es positivo y p_1 y p_2 son semidefinidos positivos. El valor de p_0 puede tomarse entonces como la unidad de energía natural del sistema, en cuyo caso $p_0 = 1$. El segundo término incluye las contribuciones anisótropas dipolo-dipolo y fija la configuración de equilibrio por las condiciones $\phi_i - \phi_j = 0$ y $\theta_i + \theta_j = \pi$. El tercer término incorpora las interacciones monopolo-dipolo y monopolo-cuadrupolo y fija el ángulo diedro de equilibrio entre las dos subunidades a través del parámetro θ_{e_n} y las condiciones $\theta_j = \theta_{e_n}$ y $\theta_i = \pi - \theta_{e_n}$, que son totalmente compatibles con las condiciones anteriores. Como se verá más adelante, el valor requerido del parámetro θ_{e_n} depende del tipo de capsómero. La energía potencial $V_{ij}^{(0)}$ no depende de los dos grados de libertad restantes, χ_i y χ_j , por lo que las subunidades en este modelo tienen simetría axial. Ambas funciones $F_1(r_{ij})$ y $F_2(r_{ij})$ en la Ec. (2.6) son funciones isótropas adimensionales que deben ser elegidas

para satisfacer $F_1(r_{e_n}) = F_2(r_{e_n}) = 1$. Pronto se verá que estas son las únicas condiciones que han de imponerse sobre estas funciones dentro del régimen de respuesta lineal. Por supuesto, más allá de este régimen el comportamiento de las funciones $F_0(r)$, $F_1(r)$ y $F_2(r)$ con r deben ajustarse a requisitos físicos adicionales en la escala de longitud pertinente. Por ejemplo, V_{ij} debe desaparecer convenientemente a distancias grandes con respecto a la escala molecular.

El estudio de los modos normales de la cápside sólo requiere el conocimiento de la forma de interacción para pequeños desplazamientos alrededor de la configuración de equilibrio de la cápside, y dicha forma viene determinada por la correspondiente matriz hessiana simétrica de constantes de fuerza. Como se discutirá más adelante, el equilibrio global se alcanza cuando cada par vecino de capsómeros en la cápside está en su configuración de equilibrio libre. Por lo tanto, en estas circunstancias, la matriz de constantes de fuerza de la cápside estará determinada por la de la interacción binaria. Se tienen tantas constantes de fuerza diagonales como el número de grados de libertad internos, es decir, seis para la interacción binaria. Como se muestra en la Fig. 2.2, la configuración de equilibrio dihedral para los dos capsómeros tiene un eje de simetría binario perpendicular al vector \mathbf{n}_{ij} (este eje debe coincidir con uno de los ejes de simetría de segundo orden de la cápside icosaédrica). En consecuencia, las constantes de fuerza diagonales deben estar asociadas a modos que serán simétricos o antisimétricos con respecto a una rotación de π alrededor de ese eje. Una de estas constantes de fuerza, k_r , está relacionada con la pequeña oscilación de la coordenada escalada r_{ij}/r_{e_n} alrededor de su valor de equilibrio (modo de estiramiento o *stretching*). Este es un modo simétrico que está determinado por F_0 en $V_{ij}^{(0)}$. El término proporcional a p_1 en la Ec. (2.6) determina la constante de fuerza, k_ϕ , asociada al desplazamiento de la coordenada angular $\phi_j - \phi_i$, que se llamará torsión ϕ^+ por ser simétrica. Se obtiene fácilmente para esta constante de fuerza la expresión $k_\phi = p_1 \sin^2 \theta_{e_n}$. Hay otras dos constantes de fuerza relacionadas con las pequeñas oscilaciones de θ_i y θ_j (modos de flexión o *bending*). La coordenada simétrica se corresponde con el desplazamiento de la coordenada $\theta^+ = \theta_j - \theta_i$ mientras que la antisimétrica está asociada a $\theta^- = \theta_i + \theta_j$. Las constantes de fuerza correspondientes son $k_{\theta^+} = p_2 \sin^2 \theta_{e_n}$ y $k_{\theta^-} = p_1 + p_2 \sin^2 \theta_{e_n}$. Sólo se dispone de dos parámetros para fijar las tres constantes de fuerza k_ϕ , k_{θ^+} y k_{θ^-} . Como el potencial de interacción no depende de χ_i y χ_j , las dos constantes de fuerza correspondientes serían nulas.

Para tener en cuenta todos los modos normales, el modelo de interacción binaria más general debe incorporar una matriz simétrica de constantes de fuerza independientes y libres cuya dimensión coincida con el número de grados de libertad. Para ello, se necesita, por un lado, un parámetro extra que permita dos constantes de fuerza independientes k_θ y, por otro lado, hay que romper la simetría axial de los capsómeros en (2.6) incorporando términos dependientes de χ . Por supuesto, estos términos serán diferentes para los trímeros y los pentones al incluir la particular simetría rotacional de la unidad. Se proponen los siguientes términos adicionales por ser los más simples del desarrollo multipolar:

$$\begin{aligned}
V_{ij}^{(1)} = & p_3 F_3(r_{ij}) \left\{ \text{Re} \left\{ [-(\mathbf{v}_{xi} + i \mathbf{v}_{yi}) \cdot \mathbf{n}_{ij}]^n + [(\mathbf{v}_{xj} + i \mathbf{v}_{yj}) \cdot \mathbf{n}_{ij}]^n \right\} \right. \\
& \left. + [1 - (\mathbf{v}_{zi} \cdot \mathbf{n}_{ij})^2]^{n/2} + [1 - (\mathbf{v}_{zj} \cdot \mathbf{n}_{ij})^2]^{n/2} \right\} \\
& + p_4 F_4(r_{ij}) (\mathbf{v}_{zi} \cdot \mathbf{n}_{ij} + \cos \theta_{e_n}) (\mathbf{v}_{zj} \cdot \mathbf{n}_{ij} - \cos \theta_{e_n}) \\
& + p_5 F_5(r_{ij}) \text{Im} \left\{ [-(\mathbf{v}_{xi} + i \mathbf{v}_{yi}) \cdot \mathbf{n}_{ij}]^n \right\} \text{Im} \left\{ [(\mathbf{v}_{xj} + i \mathbf{v}_{yj}) \cdot \mathbf{n}_{ij}]^n \right\}, \quad (2.7)
\end{aligned}$$

siendo los nuevos parámetros del modelo con dimensión energía p_3 , p_4 y p_5 , siendo p_3 semidefinido positivo y p_4 y p_5 , reales. Como antes, F_3 , F_4 y F_5 son funciones adimensionales generales que satisfacen la restricción $F_3(r_e) = F_4(r_e) = F_5(r_e) = 1$. De nuevo, más allá del régimen de respuesta lineal, puede ser necesario imponer otras restricciones. El primer y el tercer término introducen constantes de fuerza arbitrarias y no degeneradas, respectivamente. Los vectores unitarios que dan, respectivamente, la orientación de los ejes x e y del sistema de referencia fijo del capsómero i son \mathbf{v}_{xi} y \mathbf{v}_{yi} , ver Fig. 2.2, y lo mismo para j cambiando i por j . Los símbolos Re e Im se refieren a las partes real e imaginaria respectivamente. El segundo término añade un parámetro más (es decir, no sólo añade el p_i correspondiente, p_4 , sino también $\cos \theta_{e_n}$) para fijar las constantes de fuerza $k_{\theta+}$ y $k_{\theta-}$. Ninguno de los términos de (2.7) altera los valores de equilibrio anteriores para θ_i , θ_j y $\phi_i - \phi_j$. Además, los dos últimos términos proporcionan n valores de equilibrio equivalentes para χ_i y χ_j , dotando de simetría axial de orden n pero manteniendo la simetría C_2 de la configuración de equilibrio. El diseño de $V_{ij}^{(1)}$ sigue al de $V_{ij}^{(0)}$, y al igual que los términos anisótropos proporcionales a F_1 y F_2 en la Ec. (2.6), todos los términos de la Ec. (2.7) se anulan en la configuración de equilibrio.

La suma de estas dos contribuciones, $V_{ij}^{(0)} + V_{ij}^{(1)}$, determina completamente las seis constantes de fuerza diagonales en las coordenadas adaptadas a la simetría, como funciones lineales de los seis parámetros del modelo p_i , $i = 0, \dots, 5$. Como ya se sabe, la constante de fuerza de estiramiento k_r y la constante de fuerza de torsión k_ϕ están determinadas por $V_{ij}^{(0)}$. Las constantes de fuerza de flexión k_{θ^+} y k_{θ^-} están determinadas por $V_{ij}^{(0)}$ y $V_{ij}^{(1)}$. Por último, las constantes de fuerza de torsión k_{χ^+} y k_{χ^-} están fijadas por $V_{ij}^{(1)}$. Para fijar k_r se necesita la forma funcional explícita de $F_0(r)$. En realidad, sólo se requiere su segunda derivada a la distancia de equilibrio $r = r_{e_n}$. Se utiliza aquí una expresión que se ha demostrado muy conveniente para la optimización global y los estudios cinéticos, a saber, el potencial de Lennard-Jones generalizado en forma adimensional:

$$F_0(r) = \left(\frac{r_{e_n}}{r}\right)^{2m} - 2\left(\frac{r_{e_n}}{r}\right)^m, \quad (2.8)$$

donde el parámetro de potencia m debe elegirse para fijar la escala del rango de la interacción. Esta forma satisface $F_0(r_{e_n}) = -1$. De ahí se obtiene la constante de fuerza de estiramiento $k_r = 2p_0 m^2$. Para las tareas de optimización global, una forma explícita sencilla es conveniente para las otras funciones $F_i(r)$, a saber

$$F_i(r) = \left(\frac{r_{e_n}}{r}\right)^m, \quad i = 1, \dots, 5, \quad (2.9)$$

con el mismo parámetro m . Claramente, satisfacen la condición $F_i(r_e) = 1$. Las expresiones para las constantes de fuerza diagonal de interacción binaria como funciones de los parámetros del modelo, junto con las correspondientes coordenadas y sus valores de equilibrio, se recogen en la tabla 2.1, con $s_n = \sin \theta_{e_n}$.

La forma proporcionada hasta ahora para la interacción binaria de las unidades tiene constantes de fuerza no diagonales nulas para las coordenadas adaptadas a la simetría de la interacción binaria. Una forma general completa requiere valores libres adicionales para dar lugar a tales elementos de acopla-

Tabla 2.1 Coordenadas adaptadas a la simetría adimensionales (primera columna) cuyos desplazamientos respecto a sus valores de equilibrio (segunda columna) proporcionan las correspondientes constantes de fuerza diagonal (con dimensiones de energía) como funciones de los parámetros del modelo (tercera columna, con $s_n = \sin \theta_e$). Los signos +, - denotan la simetría (simétrica o antisimétrica respectivamente) del modo con respecto de una rotación de π alrededor del eje C_2 de la configuración de equilibrio.

Coordenadas	Equilibrio	Constantes de fuerza diagonales
$r^+ = r_{ij}/r_{e_n}$	1	$k_r = 2p_0m^2$
$\phi^+ = \phi_j - \phi_i$	0	$k_\phi = p_1s_n^2$
$\theta^+ = \theta_j - \theta_i$	$2\theta_{e_n} - \pi$	$k_{\theta^+} = \left(p_2 - \frac{1}{2}p_4\right)s_n^2$
$\chi^+ = \chi_j + \chi_i$	$\pi \pm \frac{2\pi l}{n}; l \in Z$	$k_{\chi^+} = \frac{1}{2}n^2 (p_3 + p_5s_n^n) s_n^n$
$\theta^- = \theta_j + \theta_i$	π	$k_{\theta^-} = p_1 + (p_2 + \frac{1}{2}p_4)s_n^2$
$\chi^- = \chi_j - \chi_i$	$-\pi \pm \frac{2\pi l}{n}; l \in Z$	$k_{\chi^-} = \frac{1}{2}n^2 (p_3 - p_5s_n^n) s_n^n$

miento. Con este fin, se introducen los siguientes términos:

$$V_{ij}^{(r)} = \frac{r_{ij}}{r_{e_n}} - 1, \quad (2.10)$$

$$V_{ij}^{(\phi)} = (\mathbf{v}_{zi} \times \mathbf{v}_{zj}) \cdot \mathbf{n}_{ij}, \quad (2.11)$$

$$V_{ij}^{(\theta^+)} = (\mathbf{v}_{zi} - \mathbf{v}_{zj}) \cdot \mathbf{n}_{ij} + 2 \cos \theta_{e_n}, \quad (2.12)$$

$$V_{ij}^{(\theta^-)} = (\mathbf{v}_{zi} + \mathbf{v}_{zj}) \cdot \mathbf{n}_{ij}, \quad (2.13)$$

$$V_{ij}^{(\chi^+)} = \text{Im} \{ [-(\mathbf{v}_{xi} + i\mathbf{v}_{yi}) \cdot \mathbf{n}_{ij}]^n + [(\mathbf{v}_{xj} + i\mathbf{v}_{yj}) \cdot \mathbf{n}_{ij}]^n \}, \quad (2.14)$$

$$V_{ij}^{(\chi^-)} = \text{Im} \{ [-(\mathbf{v}_{xi} + i\mathbf{v}_{yi}) \cdot \mathbf{n}_{ij}]^n - [(\mathbf{v}_{xj} + i\mathbf{v}_{yj}) \cdot \mathbf{n}_{ij}]^n \}, \quad (2.15)$$

los cuales, en torno a la configuración de equilibrio binaria, son lineales con respecto de la coordenada de simetría del superíndice. Por lo tanto, la contribución adicional para la interacción binaria cruza dichos términos:

$$\begin{aligned} V_{ij}^{(2)} = & p_6 F_6(r_{ij}) V_{ij}^{(r)} V_{ij}^{(\phi)} + p_7 F_7(r_{ij}) V_{ij}^{(r)} V_{ij}^{(\theta^+)} + p_8 F_8(r_{ij}) V_{ij}^{(r)} V_{ij}^{(\chi^+)} \\ & + p_9 F_9(r_{ij}) V_{ij}^{(\phi)} V_{ij}^{(\theta^+)} + p_{10} F_{10}(r_{ij}) V_{ij}^{(\phi)} V_{ij}^{(\chi^+)} \\ & + p_{11} F_{11}(r_{ij}) V_{ij}^{(\theta^+)} V_{ij}^{(\chi^+)} + p_{12} F_{12}(r_{ij}) V_{ij}^{(\theta^-)} V_{ij}^{(\chi^-)}, \end{aligned} \quad (2.16)$$

que, como es necesario, sólo incluye los acoplamientos entre modos con la misma simetría. Al igual que antes, F_i , $i = 6, \dots, 12$, son funciones generales adi-

mensionales que satisfacen $F_i(r_e) = 1$, a las que se les ha dado la forma explícita en la ecuación (2.9). Intervienen seis parámetros adicionales (p_i , $i = 6, \dots, 12$), cada uno de los cuales fija la constante de fuerza no diagonal correspondiente. Por lo tanto, la interacción binaria completa es:

$$V_{ij} = V_{ij}^{(0)} + V_{ij}^{(1)} + V_{ij}^{(2)}, \quad (2.17)$$

y los elementos de la matriz de constantes de fuerza (en unidades de energía) como funciones lineales de los parámetros del modelo se presentan en las tablas 2.2 (para los modos simétricos) y 2.3 (para los modos antisimétricos).

Tabla 2.2 Elementos de la matriz de constantes de fuerza (en unidades de energía) para la interacción binaria como funciones de los parámetros del modelo para las coordenadas internas simétricas (C.S.).

C.S.	r^+	ϕ^+	θ^+	χ^+
r^+	k_r	$k_{r\phi} = p_6 s_n^2$	$k_{r\theta^+} = p_7 s_n$	$k_{r\chi^+} = n p_8 s_n^n$
ϕ^+	$k_{r\phi}$	k_ϕ	$k_{\phi\theta^+} = p_9 s_n^3$	$k_{\phi\chi^+} = n p_{10} s_n^{n+2}$
θ^+	$k_{r\theta^+}$	$k_{\phi\theta^+}$	k_{θ^+}	$k_{\theta^+\chi^+} = n p_{11} s_n^{n+1}$
χ^+	$k_{r\chi^+}$	$k_{\phi\chi^+}$	$k_{\theta^+\chi^+}$	k_{χ^+}

Tabla 2.3 Elementos de la matriz de constantes de fuerza (en unidades de energía) para la interacción binaria como funciones de los parámetros del modelo para las coordenadas internas antisimétricas (C. A.).

C. A.	θ^-	χ^-
θ^-	k_{θ^-}	$k_{\theta^-\chi^-} = n p_{12} s_n^{n+1}$
χ^-	$k_{\theta^-\chi^-}$	k_{χ^-}

Dentro del régimen lineal, la expresión final para V_{ij} dada en la ecuación (2.17) es en realidad la forma más completa que puede ser escrita con el mínimo número de términos multipolares de menor orden para la interacción binaria entre dos cuerpos rígidos que satisfacen las restricciones geométricas impuestas por las simetrías del capsómero y de la cápside. El modelo de interacción binaria (2.17) también podría utilizarse para los hexones tomando $n = 6$. Los pentones y los hexones son subunidades típicas que aparecen juntas en las cápsides icosaédricas de virus con números de triangulación mayores ($T = 3$ sería el caso más simple). Entonces, aparte de las formas de interacción pentón-pentón y hexón-hexón ya dadas aquí, la interacción pentón-hexón sería

también necesaria para modelar estos sistemas. Por supuesto, los parámetros serían en general diferentes para cada una de estas tres formas de interacción.

Conocido el potencial binario, se obtiene fácilmente la energía potencial total de interacción para N capsómeros idénticos (aquí $N = 60/n$):

$$V = \sum_{i,j>i}^N V_{ij}. \quad (2.18)$$

La distancia de equilibrio entre los capsómeros ($r_{e_n} \sim 80 \text{ \AA}$ para el VSNT) es mucho mayor que el rango de interacción molecular ($\sim 1 \text{ \AA}$). Esto requiere valores del parámetro m elevados (mayores que seis) en el término isótropo (2.8). Por lo tanto, y como confirman los cálculos presentados en la sección de resultados, cada unidad en la estructura de equilibrio de la cápside interactúa sólo con sus vecinos más cercanos (interacciones de contacto) y la energía de unión de la cápside, E_b , es la suma de estas interacciones de contacto. En cada estructura $T = 1$ que puede ensamblarse a partir de pentones (un dodecaedro regular) o de trímeros (un icosaedro regular) hay 30 contactos equivalentes. Si cada uno de estos contactos está en la configuración de equilibrio de su interacción binaria, entonces la energía de unión de la cápside $T = 1$ toma el valor $E_b = 30 p_0$ y si dicha configuración de equilibrio corresponde a un punto estacionario estable de V_{ij} (es decir, un mínimo) este valor de E_b es un máximo global (es decir, un mínimo global de V). Cuando esto ocurre, generalmente se habla de una configuración de equilibrio de muchos cuerpos con frustración cero [58].

Para gestionar la frustración, θ_{e_n} es un parámetro geométrico que fija el ángulo diedro entre los dos capsómeros vecinos. Por supuesto, el diseño de una frustración que desaparezca en el equilibrio requiere que este ángulo diedro coincida con el ángulo diedro entre caras vecinas del poliedro regular correspondiente, ya sea un dodecaedro para los pentones o un icosaedro para los trímeros (ver Tabla 3.1). Estos parámetros se fijarán a sus respectivos valores en todos los cálculos realizados en este trabajo. Si el parámetro m se elige lo suficientemente grande como para ajustarse a la longitud de interacción real, los otros parámetros del modelo que tienen un efecto directo en las constantes de fuerza dadas en la Tabla 2.1 y por lo tanto en las propiedades elásticas de la cápside, apenas afectan a la estructura geométrica final de la cápside. El parámetro p_0 fija la escala de energía y r_e la escala de longitud del sistema. Si

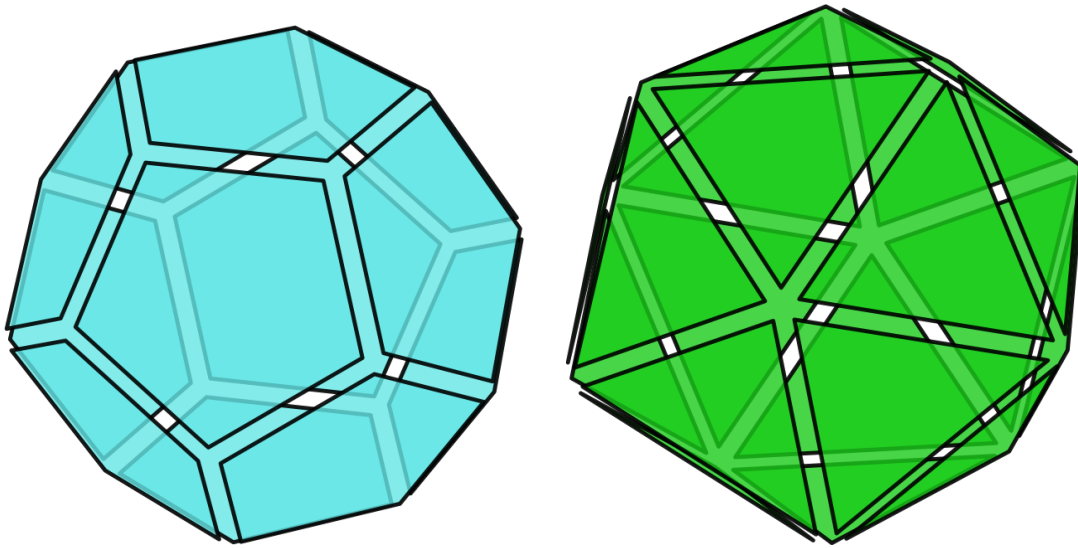


Figura 2.3 Configuración de equilibrio de las cápsides $T = 1$ para pentones (izquierda) y trímeros (derecha).

el resto de los parámetros satisfacen las restricciones previamente establecidas y proporcionan una estructura de equilibrio binaria estable, la geometría de equilibrio de la cápside icosaédrica permanecerá inalterada. Además, se puede encontrar que estas estructuras regulares son efectivamente mínimos de energía global de la correspondiente superficie de energía potencial de la cápside, con la energía de enlace máxima esperada $E_b = 30p_0$. Para encontrar estos mínimos globales, se empleó la técnica de optimización global del Salto de Cuenca [119, 120]. Las ilustraciones de estas estructuras se presentan en la figura 2.3. Aunque la única restricción geométrica para los capsómeros empleados en este trabajo es su simetría rotacional, en esta figura se ha elegido un pentágono regular para los pentones y un triángulo regular para los trímeros. Nótese, sin embargo, que mientras los dos primeros términos ($V_{ij}^{(0)}$ y $V_{ij}^{(1)}$) de la interacción binaria inducen en la cápsula la simetría del grupo I_h , el tercer término $V_{ij}^{(2)}$ destruye el centro de inversión y reduce la simetría de la cápside a la del grupo I , como ocurre en las cápsides reales. Precisamente, los términos de $V_{ij}^{(2)}$ responsables de esta ruptura de simetría son los proporcionales a p_6 , p_8 , p_9 , p_{11} y p_{12} , que cambian de signo bajo inversión.

Modos normales analíticos de respiración y de torsión

Como se verá, tanto los pentómeros como los trímeros dan dos modos A totalmente simétricos. Sus frecuencias pueden obtenerse analíticamente. La primera componente de estos modos corresponde a la respiración de la cápside en la que todos los capsómeros oscilan radialmente en fase. La energía cinética de este movimiento es entonces

$$K_b = \frac{1}{2}NM(\dot{\Delta R})^2,$$

donde ΔR es el desplazamiento radial, N es el número de capsómeros y M es la masa del capsómero. La otra componente de los modos A corresponde a la rotación sincronizada en fase de todos los capsómeros alrededor de su eje de simetría. Su energía cinética es

$$K_r = \frac{1}{2}NI_z(\dot{\Delta\chi})^2,$$

donde $\Delta\chi$ es el cambio angular e I_z es su momento principal de inercia a lo largo de eje de simetría de rotación. Por lo tanto, la energía cinética total es

$$K_A = \frac{1}{2}NM(R\dot{\Delta r^+})^2 + \frac{1}{8}NI_z(\dot{\Delta\chi^+})^2,$$

Las tres constantes de fuerza involucradas en estos dos movimientos son k_r , k_{χ^+} y $k_{r\chi^+}$ y el cambio principal en la energía potencial es

$$V_A = \frac{1}{2}C [k_{\chi^+}(\Delta\chi^+)^2 + k_r(\Delta r^+)^2 + 2k_{r\chi^+}\Delta r^+\Delta\chi^+],$$

donde C es el número de contactos o enlaces (es decir, $C = 30$) y R el radio de la esfera que contiene los centros de masa de los capsómeros en equilibrio, es decir, el radio de la esfera inscrita en el poliedro de equilibrio correspondiente. A partir de estas dos últimas ecuaciones, se obtienen las dos frecuencias siguientes:

$$\omega_b = \sqrt{\frac{15(S - D)}{I_z NM}}, \quad (2.19)$$

$$\omega_r = \sqrt{\frac{15(S + D)}{I_z NM}}, \quad (2.20)$$

para las que se define

$$S = 4Mk_{\chi^+} + I_z k_r / R^2$$

y

$$D = \sqrt{(4Mk_{\chi^+} - I_z k_r / R^2)^2 + 16MI_z(k_r \chi^+ / R)^2}.$$

En estas ecuaciones $NM = M_c$ es la masa total de la cápside. Los valores de R son los radios inscritos r_i de la Tabla 3.1 del dodecaedro para el caso de pentones y del icosaedro para el caso de trímeros. Cuando no hay acoplamiento entre las dos coordenadas adaptadas a la simetría de la interacción binaria, es decir, cuando $k_{r\chi^+} = 0$, $\omega_b = \sqrt{30k_r / (M_c R^2)}$ es la frecuencia del modo de respiración mientras que $\omega_r = 2\sqrt{30k_{\chi^+} / (NI_z)}$ es la frecuencia del modo de torsión simétrica. Todas ellas son ecuaciones relevantes ya que relacionan directamente tres de las constantes de fuerza del modelo con las frecuencias de los modos normales totalmente simétricos.

2.2.2. Adaptación para deformaciones grandes

La forma sugerida en la sección anterior para el potencial de interacción entre capsómeros es tal que si los capsómeros no se encuentran perfectamente orientados, la interacción puede resultar repulsiva y, en caso de no decaer con suficiente rapidez con la separación entre capsómeros, puede llegar a ser relevante incluso para separaciones grandes. Una forma de flexibilizar esto, es permitir que existan diferentes distancias de equilibrio para la interacción binaria entre capsómeros según cambie la coordenada θ^+ en vez de un único valor r_e . Con intención de explorar esta opción, se parte del potencial de Lennard-Jones (2.8) y se pretende introducir simplemente un cambio en la distancia de equilibrio como consecuencia de un cambio de orientación entre capsómeros, pero no en el valor de equilibrio del potencial. Esto significa que si se toman los capsómeros como sólidos rígidos, éstos tendrían la posibilidad de permanecer en equilibrio entre sí al desorientarse si se separan o acercan una distancia adecuada. Por establecer una analogía, los centros de masa de dos solapas de una encuadernación con anillas son libres de moverse a lo largo de la unión. Estos centros de masa estarán separados, como mínimo, por el espesor de las solapas, tanto si se juntan por el anverso como por el reverso y alcanzan su separación máxima cuando se encuentran estiradas. Este efecto es el que se pretende conseguir, el “efecto anillas”.

Dada una configuración de equilibrio arbitraria donde $\theta_i = \pi - \theta_e$, $\theta_j = \theta_e$ y $r_{ij} = r_e$, es posible modificar el potencial de Lennard-Jones de forma tal que deje de ser isótropo mediante una distancia de equilibrio efectiva r_e^* dependiente de los ángulos θ_i y θ_j (más en concreto de su diferencia: $\theta^+ = \theta_j - \theta_i$), de la mínima separación posible r_0 y del parámetro θ_e . Se propone la expresión siguiente:

$$r_e^* = r_0 + (r_e - r_0) \frac{\sin^2 \theta}{\sin^2 \theta_e}, \quad (2.21)$$

donde $\theta = \frac{\pi - \theta^+}{2}$ y por ello, $\sin \theta = \cos \frac{\theta^+}{2}$. Dado que en el convenio ZYZ para los ángulos de Euler, $\theta_i, \theta_j \in [0, \pi)$, resulta que $\theta^+ \in (-\pi, \pi)$ y $\theta \in (0, \pi)$. Aplicando la relación del coseno del ángulo mitad $\cos \frac{\theta^+}{2}$ y la relación del coseno de la resta de argumentos y, finalmente, expresando senos y cosenos en función de los vectores unitarios asociados se obtiene la expresión para el $\sin^2 \theta$:

$$\sin^2 \theta = \frac{1}{2} \left\{ 1 + (\mathbf{v}_{zi} \cdot \mathbf{n}_{ij})(\mathbf{v}_{zj} \cdot \mathbf{n}_{ij}) + \sqrt{[1 - (\mathbf{v}_{zi} \cdot \mathbf{n}_{ij})^2][1 - (\mathbf{v}_{zj} \cdot \mathbf{n}_{ij})^2]} \right\}. \quad (2.22)$$

La matriz de constantes de fuerza en las coordenadas $r^+ = r_{ij}/r_e$ y θ^+ es:

$$K = 2m^2 p_0 \begin{pmatrix} 1 & \frac{r_0 - r_e}{r_e \tan \theta_e} \\ \frac{r_0 - r_e}{r_e \tan \theta_e} & \frac{(r_0 - r_e)^2}{r_e^2 \tan^2 \theta_e} \end{pmatrix}. \quad (2.23)$$

En las dos situaciones extremas, es decir, si dos capsómeros se encuentran justo de frente o de espalda ($\theta^+ = \pi$ y $\theta^+ = -\pi$, respectivamente), la distancia de equilibrio es $r_e^* = r_0$ y, dado que no se penaliza que $\theta^+ \neq 2\theta_e - \pi$, existe toda una línea de mínimos equivalentes que une el valor de equilibrio en la configuración pretendida ($r_e^* = r_e$ y $\theta^+ = 2\theta_e - \pi$) y las dos situaciones extremas consideradas. La expresión (2.21) es 2π -periódica en θ^+ y es la expresión más simple capaz de dar lugar a un desarrollo multipolar en términos de θ^+ cuyo orden es el más bajo en torno a la configuración de equilibrio. El mapa de energía potencial del potencial de Lennard-Jones y el de su adaptación se muestran en la Figura 2.4. Claramente, el potencial adaptado permite una familia de distancias de equilibrio en vez de un único valor gracias a la dependencia con la apertura θ^+ .

Una segunda medida que mitiga que, para separaciones grandes, la interacción sea repulsiva es hacer que las contribuciones anisótropas decaigan a un ritmo mayor que la parte atractiva del potencial de Lennard-Jones. Para ello, se

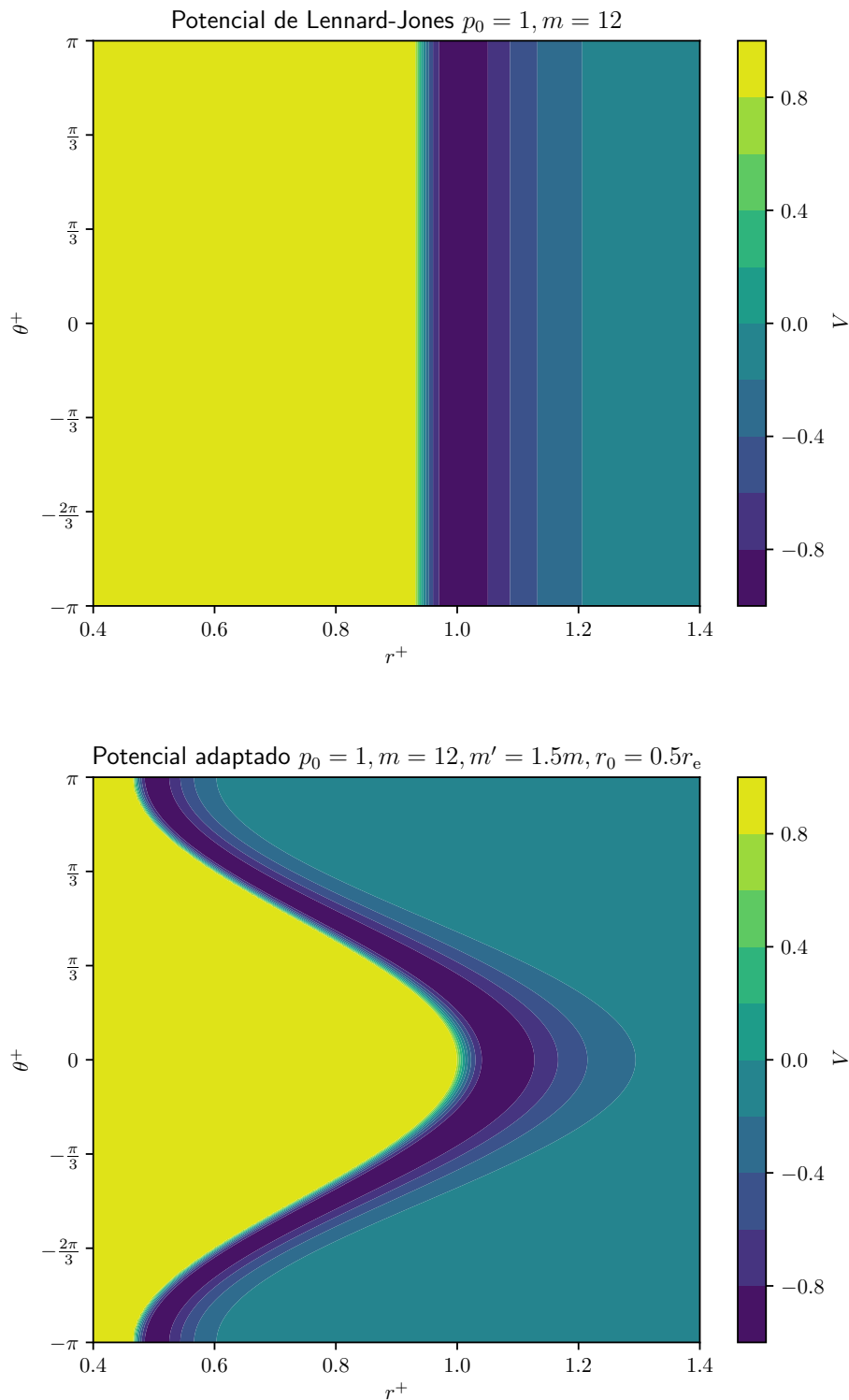


Figura 2.4 Potencial de Lennard-Jones y potencial adaptado. Se ha saturado el valor máximo del potencial en 1 para apreciar las zonas de mínima energía. El “efecto anillas” implica que, en el plano $r^+\theta^+$, existe todo un valle de mínimos de energía equivalentes distinto de la recta $r^+ = 1$.

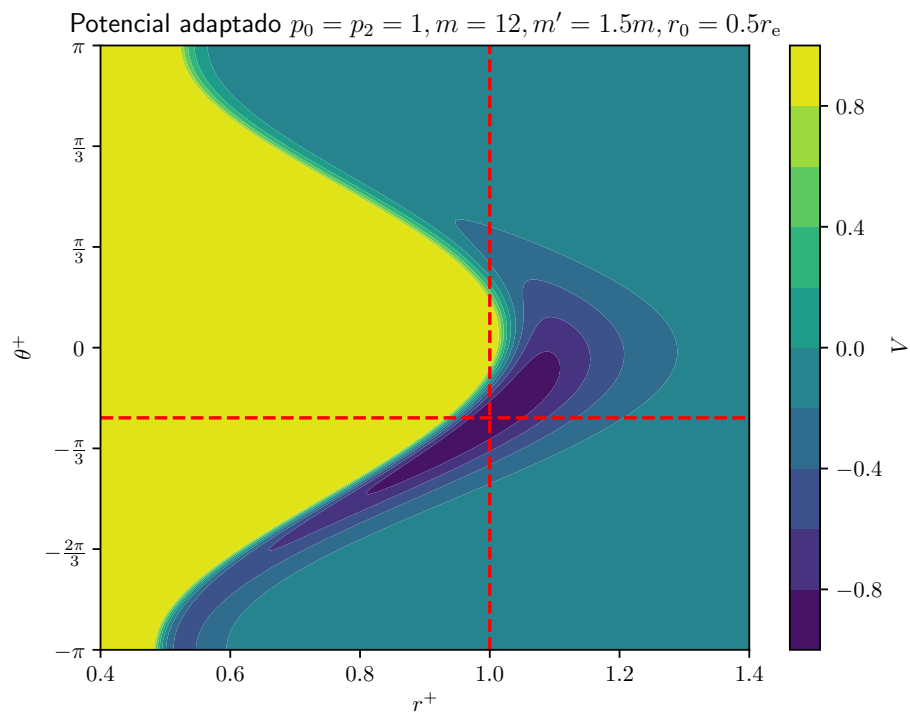


Figura 2.5 Potencial adaptado. Se ha saturado el valor máximo del potencial en 1 para apreciar las zonas de mínima energía. El parámetro $p_2 = 1$ y el resto de parámetros p_i no influyen en esta gráfica si, con excepción de θ^+ y de r^+ , se mantienen las demás coordenadas de equilibrio de la interacción binaria y se impone $p_7 = 0$. La intersección de las líneas rojas entrecortadas muestran el mínimo de energía de la configuración de equilibrio pretendida para trímeros.

escogen las funciones

$$F_i(r) = \left(\frac{r_{e_n}}{r} \right)^{m' m}, \quad i \geq 1, \quad m' \in (1, 2). \quad (2.24)$$

La cota inferior de m' garantiza que decaigan los términos anisótropos más rápidamente que el término atractivo del potencial de Lennard-Jones, de rango m , para distancias largas (mayores que r_{e_n}). La cota superior previene que, en distancias cortas (inferiores a r_{e_n}), un término anisótropo atractivo pueda superar la contribución repulsiva del potencial de Lennard-Jones, de rango $2m$, evitando así posibles singularidades para distancia cero.

La propuesta de esta tesis para reproducir de forma minimalista un experimento de hendimiento de una cápside combina pues las dos modificaciones, es decir, la introducción de la distancia de equilibrio efectiva r_e^* con el parámetro r_0 (2.21) y la modificación para el decaimiento de los términos anisótropos $F_i(r), i \geq 1$ (2.24) con el parámetro m' . Por otra parte, los términos en (2.16) lejos de la configuración de equilibrio pretendida pueden ser tanto mayores como menores de cero y, dependiendo de la magnitud de sus parámetros, dar lugar a otro mínimo de energía más profunda. Con la información experimental disponible en la sección 4.3, no resulta posible ajustar sus parámetros de forma que se evite dicha situación, de manera que se suprimen. Por la misma razón, se eliminan las contribuciones que acompañan a los parámetros p_4 y p_5 de (2.7). Esta simplificación provoca que $k_{\chi^+} = k_{\chi^-}$ y que las constantes de fuerza no diagonales se anulen excepto $k_{r\theta^+}$ debido al parámetro $r_0 \neq 1$. Estos cambios alteran parte de las expresiones en las tablas 2.1 y 2.2. Las constantes de fuerza de la interacción binaria bajo el potencial adaptado a un régimen no lineal quedan como sigue (aunque el uso de estas constantes de fuerza no implica que estemos restringiéndonos al régimen lineal en torno a la configuración de

equilibrio):

$$k_r = 2p_0m^2, \quad (2.25)$$

$$k_\phi = p_1s_n^2, \quad (2.26)$$

$$k_{\theta^+} = p_2s_n^2 + k_r \left(\frac{r_0 - r_e}{r_e \tan \theta_e} \right)^2, \quad (2.27)$$

$$k_{\chi^+} = \frac{1}{2}n^2p_3s_n^n, \quad (2.28)$$

$$k_{\theta^-} = p_1 + p_2s_n^2, \quad (2.29)$$

$$k_{\chi^-} = k_{\chi^+}, \quad (2.30)$$

$$k_{r\theta^+} = k_r \frac{r_0 - r_e}{r_e \tan \theta_e}. \quad (2.31)$$

El valor parámetro r_0 informa sobre la forma oblata ($r_0 < r_e$) o prolata ($r_0 > r_e$) del capsómero. Para comprobar que la ecuación (2.21) tiene las consecuencias deseadas, se examina el efecto sobre un experimento hipotético en el que se aplastan dos capsómeros inicialmente en la configuración pretendida contra un substrato plano. Se comparan las consecuencias de tal experimento con la curva de mínimos de energía equivalente del potencial adaptado, con todos los p_i nulos salvo $p_0 = 1$. En la Figura 2.6 se observa que en el caso oblato se producen los cambios

$$r_e^* : r_e \rightarrow r_0 + \frac{r_e - r_0}{\sin^2 \theta_e}, \quad \theta_i : \frac{\pi}{2} - \theta_e \rightarrow 0, \quad \theta_j : -\frac{\pi}{2} + \theta_e \rightarrow 0, \quad \theta^+ : 2\theta_e - \pi \rightarrow 0,$$

y en el caso prolato,

$$r_e^* : r_e \rightarrow r_0, \quad \theta_i : \frac{\pi}{2} - \theta_e \rightarrow \frac{\pi}{2}, \quad \theta_j : -\frac{\pi}{2} + \theta_e \rightarrow -\frac{\pi}{2}, \quad \theta^+ : 2\theta_e - \pi \rightarrow -\pi,$$

por lo que, teniendo en cuenta que $\theta_e \in [0, \pi/2]$, el aplastamiento de los dos capsómeros oblatos aumenta θ^+ y, por el contrario, el de los prolatos, lo reduce. Esto es consistente con la curva de mínimos equivalentes de la Figura 2.7 en donde la configuración de los capsómeros oblatos ascendería por la línea azul hasta $\theta^+ = 0$ y la de prolatos, descendería por la línea naranja hasta $\theta^+ = -\pi$. En ambos casos, aplastar la configuración de los dos capsómeros separa más sus centros de masa.

El “efecto anillas” que se logra introduciendo r_e^* en el potencial de Lennard-Jones se transforma en lo que podría denominarse el “efecto libro” dando va-

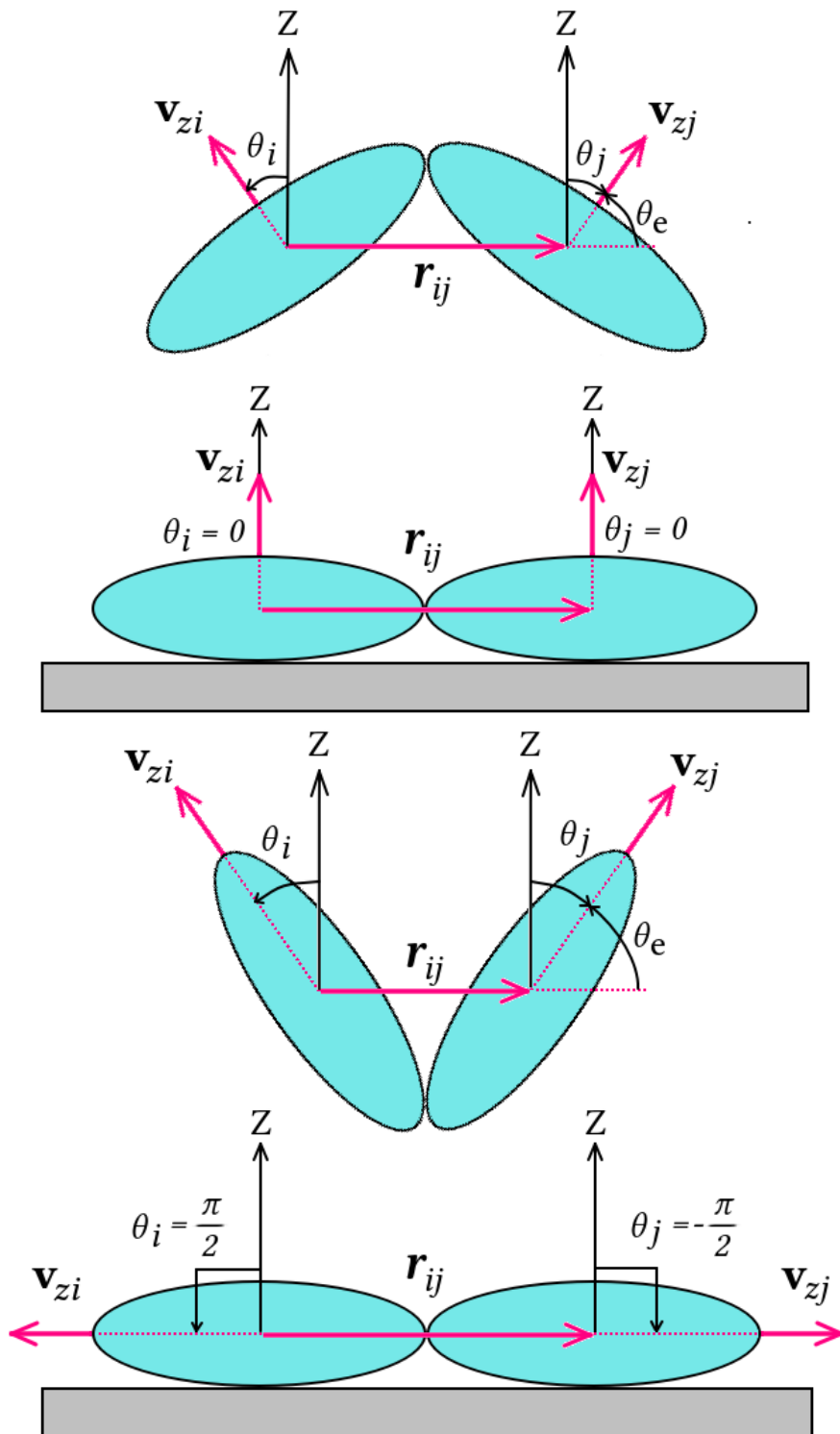


Figura 2.6 Cambio en la configuración de equilibrio entre dos capsómeros oblatos (figura superior) y prolatos (figura inferior) tras ser aplastados contra un substrato plano.

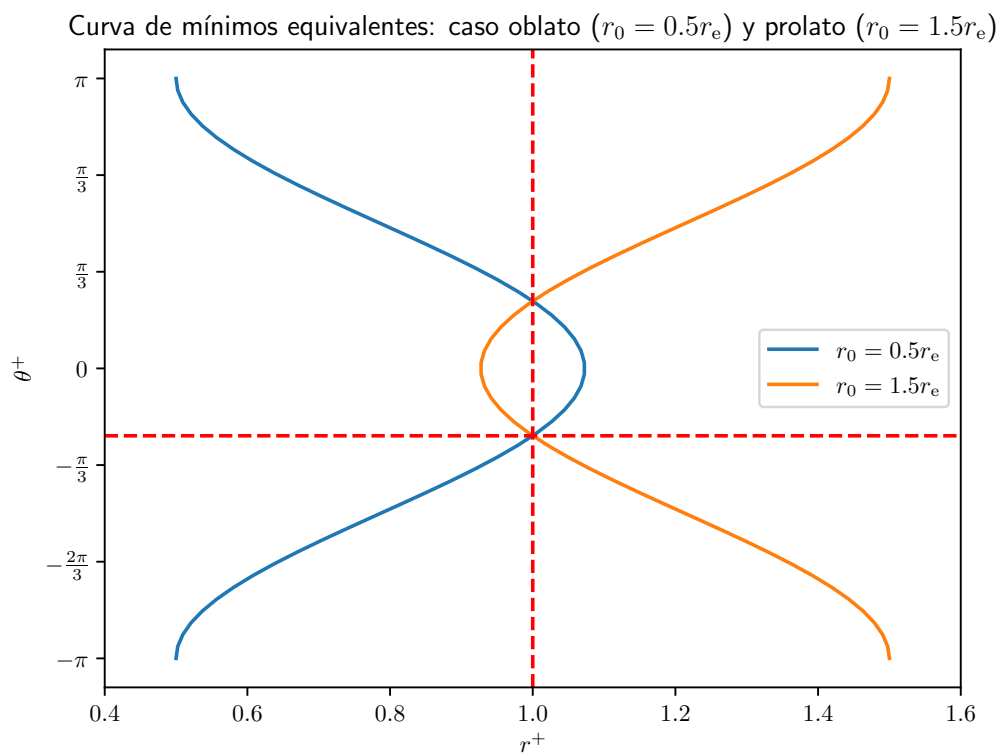


Figura 2.7 Potencial adaptado con todos los parámetros p_i nulos salvo $p_0 = 1$. Como ejemplo de capsómero oblató se toma $r_0 = 0.5r_e$ y de prolato, $r_0 = 1.5r_e$. La intersección de las líneas rojas entrecortadas muestra la configuración de equilibrio pretendida.

lores positivos a p_i , $i = 1, 2, 3$. El “efecto libro” se denomina así porque por una parte, p_2 fija el mínimo de energía para $\theta^+ = 2\theta_c - \pi$. Por otra parte, p_1 fija simultáneamente el valor de equilibrio para $\phi^+ = 0$ y $\theta^- = \pi$. Por último, p_3 fija las dos mitades del libro arista con arista, teniendo energía mínima en $\chi^+ = \pi$ y $\chi^- = -\pi$. El “efecto libro” se ha aplicado en la sección 4.3 teniendo p_0 como unidad de energía y como parámetros p_1, p_2, p_3, m, m' y r_0 con el propósito de modelizar los trímeros del VDR para el experimento de hendimiento con la punta de un MFA.

Capítulo 3

Métodos matemáticos y numéricos

3.1. Optimización global

La optimización global de una función real $f : \mathbf{x} \in \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}$ consiste en hallar el mínimo de su imagen dentro de la región \mathcal{D} . La optimización global es de por sí un amplio campo de estudio ya que salvo en casos triviales no hay forma de determinar si realmente se ha encontrado el verdadero mínimo global o si sólo es un mínimo local profundo. No obstante, el algoritmo se puede ejecutar desde una serie de puntos de partida aleatorios diferentes, denominados trayectorias, para poder afirmar con más garantías que el mínimo más bajo encontrado haya convergido al mínimo global comparando el mínimo más profundo de cada trayectoria con el de las demás.

La función que se pretende minimizar recibe el nombre de función de coste y generalmente es no lineal, puede depender de variables discretas o continuas, encontrarse o no sujeta a restricciones o aplicarse sobre un dominio más complicado que simples intervalos, por sólo citar algunos aspectos que deben tenerse en cuenta. En consecuencia, los métodos de minimización pueden estar basados o no en gradientes, tener o no ligaduras, entre otras características. Para tener una perspectiva general sobre diversos problemas de optimización, recomiendo la lectura de los libros [121, 122].

En lo que concierne a esta tesis, se han empleado dos métodos de optimización global: el Método de Salto de Cuenca (MSC) y el Método de Búsqueda de Armonía (MBA).

3.1.1. Método de Salto de Cuenca

Se trata de un algoritmo estocástico especialmente indicado para encontrar el mínimo global de una función escalar suave [119, 120].

En cada iteración se realizan tres acciones en orden:

1. Minimizar localmente.
2. Someter a una prueba de aceptación a las nuevas coordenadas en función del valor del mínimo local obtenido.
3. Perturbar aleatoriamente las últimas coordenadas aceptadas.

El método de minimización local empleado en esta tesis es el L-BFGS-B [123, 124], el cual limita la búsqueda de las coordenadas \mathbf{x} en los intervalos $l_i \leq x_i \leq u_i$, siendo l_i y u_i las componentes de los vectores \mathbf{l} y \mathbf{u} .

Amén de otras opciones, la prueba de aceptación típica es el criterio de Metrópolis de los algoritmos estándar de Monte Carlo [125-127]. Por consideraciones de mecánica estadística, se sabe que la probabilidad p_i de encontrar un estado con energía E_i es proporcional a:

$$p_i \propto \exp\left(-\frac{E_i}{k_B T}\right),$$

y por lo tanto:

$$\frac{p_j}{p_i} = \exp\left(-\frac{E_j - E_i}{k_B T}\right).$$

Si se asume que la probabilidad de transición de un estado de energía E_i a otro de energía E_j es:

$$p_{i \rightarrow j} = \begin{cases} 1 & \text{si } E_j \leq E_i \\ \exp\left(-\frac{E_j - E_i}{k_B T}\right) & \text{si } E_j > E_i \end{cases},$$

resulta posible entonces establecer una analogía para funciones genéricas y no relacionadas necesariamente con energía alguna mediante una temperatura ficticia T que prescinde de la constante de Boltzmann k_B :

$$p_{i \rightarrow j} = \begin{cases} 1 & \text{si } f(\mathbf{x}_j) \leq f(\mathbf{x}_i) \\ \exp\left(-\frac{f(\mathbf{x}_j) - f(\mathbf{x}_i)}{T}\right) & \text{si } f(\mathbf{x}_j) > f(\mathbf{x}_i) \end{cases}. \quad (3.1)$$

En el caso de que $f(\mathbf{x}_j) \leq f(\mathbf{x}_i)$, se acepta el nuevo mínimo, sin más. En caso contrario, se genera un número aleatorio $a \in [0, 1)$ que si supera a la exponencial, implica el rechazo del mínimo y en caso contrario, implica su aceptación.

3.1.2. Método de Búsqueda de Armonía

También estocástico, el MBA es un algoritmo de optimización libre de derivadas inspirado en el proceso de composición musical. Se encuentra particularmente indicado para problemas con variables discretas, si bien resuelve con éxito problemas continuos [128].

Se define una matriz, la Memoria de Armonía (MA), cuyo número de elementos es el Tamaño de la Memoria de Armonía (TMA). Asimismo, se define el vector F con el mismo número de elementos, TMA. Cada fila de MA es un vector \mathbf{x}_i y cada elemento de F es la correspondiente imagen $f(\mathbf{x}_i)$. Los vectores \mathbf{x}_i tienen dimensión N , las dimensiones de la MA son $TMA \times N$ y la longitud de F es TMA.

En una trayectoria, se realizan los siguientes pasos en cada iteración

1. Construir un vector de prueba.
2. Si la imagen del vector de prueba es inferior al máximo de F , ésta lo sustituye y el vector de prueba sustituye en MA al vector asociado con el máximo de F .

La construcción del vector de prueba se hace componente a componente y requiere la introducción de cinco definiciones más: la Tasa de Consideración de la Memoria de Armonía (TCMA), la Tasa de Ajuste de Tono (TAT), el Ancho de Banda (AB), el vector de cotas inferiores \mathbf{l} y el vector de cotas superiores \mathbf{u} . En esta tesis, se ha considerado que AB puede ser diferente para cada componente de \mathbf{x} por lo que se considera como un vector \mathbf{AB} mientras que TCMA y TAT se fijan en un mismo valor para todos los casos. Dado que tanto TCMA como TAT son probabilidades, están acotadas entre 0 y 1. Los vectores \mathbf{l} , \mathbf{u} y \mathbf{AB} tienen longitud N . El significado de estas cinco definiciones se puede comprender observando sus efectos en el proceso de obtención de la componente j -ésima del vector de prueba:

1. Se genera un número aleatorio $a \in [0, 1)$.
2. Si TCMA supera a a , la componente j -ésima es la componente j -ésima de alguno de los TMA vectores de MA.

- a) Las componentes j -ésimas de los TMA vectores de la MA tienen la misma probabilidad de ser elegidas.
- b) La componente j -ésima del vector de prueba resultante tiene una probabilidad de ser perturbada una magnitud $b AB_j$, donde $b \in [-1, 1]$.
3. En caso contrario, la componente j -ésima no se busca en la MA sino que es un valor cualquiera generado con probabilidad uniforme entre l_j y u_j las cotas inferior y superior para la componente j -ésima.

La ventaja fundamental de la búsqueda de armonía frente al salto de cuenca es la ausencia de gradientes en el método.

3.2. Rotaciones y cuaterniones

Una rotación es una aplicación lineal $\mathbf{R} : \mathbb{K}^n \rightarrow \mathbb{K}^n$ cuya representación matricial es ortonormal y de determinante unidad $\det(\mathbf{R}) = 1$. De este modo, si se toman las columnas (también se podría razonar en términos de filas) de la matriz $\mathbf{R} = [\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n]: \mathbf{r}_i \cdot \mathbf{r}_j = \delta_{ij}, \|\mathbf{r}_i\| = 1$. En \mathbb{R}^3 , las rotaciones forman el grupo especial ortogonal $SO(3)$. Existen diversas formas de representar las rotaciones [129] tales como: matrices, cosenos directores, ángulos de Euler, ángulo-eje, parámetros de Euler y cuaterniones. En esta tesis se han empleado los ángulos de Euler con el convenio ZYZ para la definición de coordenadas adaptadas a la simetría en el diseño de potenciales y los cuaterniones para realizar los cálculos numéricos. El paso de ángulos de Euler en sus diferentes convenciones a cuaterniones y viceversa, puede consultarse en [130].

3.2.1. Ángulos de Euler

En el convenio ZYZ, primero se rota un ángulo ϕ en torno al eje Z del sistema de coordenadas original, después un ángulo θ respecto del resultante eje Y' y finalmente, otro ángulo χ en torno al nuevo eje Z'' fruto de la rotación previa. El sistema de ejes resultante es X'''Y'''Z'''. Las coordenadas se relacionan linealmente de este modo:

$$\left. \begin{aligned} \mathbf{x} &= \mathbf{R}_\phi \mathbf{x}' \\ \mathbf{x}' &= \mathbf{R}_\theta \mathbf{x}'' \\ \mathbf{x}'' &= \mathbf{R}_\chi \mathbf{x}''' \end{aligned} \right\} \mathbf{x} = \mathbf{R}_\phi \mathbf{R}_\theta \mathbf{R}_\chi \mathbf{x}''',$$

donde el producto de matrices es:

$$\mathbf{R}_\phi \mathbf{R}_\theta \mathbf{R}_\chi = \begin{pmatrix} \cos \phi & -\sin \phi & 0 \\ \sin \phi & \cos \phi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \theta & 0 & \sin \theta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta & 0 & \cos \theta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \chi & -\sin \chi & 0 \\ \sin \chi & \cos \chi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

La matriz que relaciona las coordenadas del sistema rotado \mathbf{x}''' con las del sistema de referencia original \mathbf{x} es pues $\mathbf{R} = \mathbf{R}_\phi \mathbf{R}_\theta \mathbf{R}_\chi$:

$$\mathbf{x} = \mathbf{R}\mathbf{x}'''; \quad \mathbf{x}''' = \mathbf{R}^T \mathbf{x},$$

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} -\sin \chi \sin \phi + \cos \chi \cos \phi \cos \theta & -\sin \chi \cos \phi \cos \theta - \sin \phi \cos \chi & \sin \theta \cos \phi \\ \sin \chi \cos \phi + \sin \phi \cos \chi \cos \theta & -\sin \chi \sin \phi \cos \theta + \cos \chi \cos \phi & \sin \phi \sin \theta \\ -\sin \theta \cos \chi & \sin \chi \sin \theta & \cos \theta \end{pmatrix}. \quad (3.2)$$

Los ángulos de Euler se acotan en intervalos: $\phi \in (-\pi, \pi]$, $\theta \in [0, \pi]$, $\chi \in (-\pi, \pi]$. Cuando la matriz de rotación es conocida, los ángulos de Euler se pueden deducir:

$$\phi = \arctan 2(R_{23}, R_{13}), \quad \theta = \arccos R_{33}, \quad \chi = \arctan 2(R_{32}, -R_{31}).$$

3.2.2. Cuaterniones

Los cuaterniones forman un anillo de división \mathbb{H} , cuya letra hace referencia al apellido de su autor Sir William Rowan Hamilton, quien los concibió en 1843. Los cuaterniones básicos son \mathbf{i} , \mathbf{j} y \mathbf{k} cuyo producto es asociativo pero no conmutativo según las reglas:

$$\mathbf{i}^2 = \mathbf{j}^2 = \mathbf{k}^2 = \mathbf{ijk} = -1.$$

Un cuaternión genérico tiene la forma:

$$\mathbf{q} = q_0 + q_1 \mathbf{i} + q_2 \mathbf{j} + q_3 \mathbf{k},$$

siendo $q_i \in \mathbb{R}, i = 0, 1, 2, 3$. Las reglas con respecto de la adición son las mismas que las de los números complejos \mathbb{C} por lo que los cuaterniones guardan también la propiedad distributiva.

El conjugado del cuaternión \mathbf{q}^* y la medida o valor absoluto $\|\mathbf{q}\|$ son:

$$\mathbf{q}^* = q_0 - q_1\mathbf{i} - q_2\mathbf{j} - q_3\mathbf{k}; \quad \|\mathbf{q}\| = \sqrt{\mathbf{q}^*\mathbf{q}} = \sqrt{\mathbf{q}\mathbf{q}^*} = \sqrt{q_0^2 + q_1^2 + q_2^2 + q_3^2},$$

en función de los cuales se define el inverso multiplicativo \mathbf{q}^{-1} :

$$\mathbf{q}\mathbf{q}^{-1} = \mathbf{q}^{-1}\mathbf{q} = 1; \quad \mathbf{q}^{-1} = \frac{\mathbf{q}^*}{\|\mathbf{q}\|^2}.$$

En esta tesis, los cuaterniones se representan en un espacio vectorial de dimensión cuatro \mathbf{R}^4 con la base $\{1, \mathbf{i}, \mathbf{j}, \mathbf{k}\}$, quedando sus coordenadas expresadas en un vector (q_0, q_1, q_2, q_3) . Un cuaternión relaciona las coordenadas del sistema rotado \mathbf{x}''' con las del sistema de referencia original \mathbf{x} del modo siguiente:

$$\tilde{\mathbf{x}} = \mathbf{q}\tilde{\mathbf{x}}'''\mathbf{q}^{-1}, \quad (3.3)$$

con los cuaterniones $\tilde{\mathbf{x}} = (0, x_1, x_2, x_3)$ y $\tilde{\mathbf{x}}''' = (0, x_1''', x_2''', x_3''')$ relacionados respectivamente con las coordenadas $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)$ y $\mathbf{x}''' = (x_1''', x_2''', x_3''')$, siguiendo la notación de la sección previa sobre ángulos de Euler. El significado del cuaternión \mathbf{q} se vuelve claro cuando éste se vuelve unitario, es decir, con $\hat{\mathbf{q}} = \mathbf{q}\|\mathbf{q}\|^{-1}$ el cual representa una rotación θ en torno a un eje $\hat{\mathbf{u}}$ cuyas coordenadas sean los cosenos directores (u_1, u_2, u_3) :

$$\hat{\mathbf{q}} = \cos \frac{\theta}{2} + \sin \frac{\theta}{2} (u_1\mathbf{i} + u_2\mathbf{j} + u_3\mathbf{k}), \quad \|\hat{\mathbf{u}}\| = 1. \quad (3.4)$$

Cuando el cuaternión es unitario (esto es una ligadura que rebaja el número de grados de libertad de cuatro a tres), la relación (3.3) suele expresarse como:

$$\tilde{\mathbf{x}} = \hat{\mathbf{q}}\tilde{\mathbf{x}}'''\hat{\mathbf{q}}^*, \quad (3.5)$$

y las componentes del cuaternión coinciden con los parámetros de Euler, cuya relación con los ángulos de Euler es:

$$\hat{\mathbf{q}} = \cos \frac{\theta}{2} \cos \frac{\phi + \chi}{2} - \sin \frac{\theta}{2} \sin \frac{\phi - \chi}{2} \mathbf{i} + \sin \frac{\theta}{2} \cos \frac{\phi - \chi}{2} \mathbf{j} + \cos \frac{\theta}{2} \sin \frac{\phi + \chi}{2} \mathbf{k}.$$

No obstante, a la hora de trabajar con cálculo simbólico y en particular, cuando hay derivadas involucradas (gradientes, hessianos, etc.), se debe trabajar con la relación (3.3). Sólo una vez finalizada la deducción de todas las expresiones requeridas para abordar un problema dado, se puede imponer la condición $\|\mathbf{q}\| = 1$, es decir $s = 1$. Por lo tanto, a partir de (3.3) y centrándose sólo en las componentes $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)$ y $\mathbf{x}''' = (x_1''', x_2''', x_3''')$ se obtiene la matriz \mathbf{R} que relaciona las coordenadas del sistema rotado \mathbf{x}''' con las del sistema de referencia original \mathbf{x} en función de las coordenadas de un cuaternión cualquiera (q_0, q_1, q_2, q_3) :

$$\mathbf{x} = \mathbf{R}\mathbf{x}'''; \quad \mathbf{x}''' = \mathbf{R}^T \mathbf{x},$$

$$\mathbf{R} = 2s \begin{pmatrix} -q_2^2 - q_3^2 + \frac{1}{2s} & -q_0q_3 + q_1q_2 & q_0q_2 + q_1q_3 \\ q_0q_3 + q_1q_2 & -q_1^2 - q_3^2 + \frac{1}{2s} & -q_0q_1 + q_2q_3 \\ -q_0q_2 + q_1q_3 & q_0q_1 + q_2q_3 & -q_1^2 - q_2^2 + \frac{1}{2s} \end{pmatrix}. \quad (3.6)$$

siendo la función $s = s(\mathbf{q})$:

$$s = \|\mathbf{q}\|^{-2} = \frac{1}{q_0^2 + q_1^2 + q_2^2 + q_3^2},$$

cuyas derivadas se pueden expresar en función de la misma s y de, por supuesto, las componentes del cuaternión de las que, en última instancia, depende. Lo mismo sucede con las derivadas sucesivas de las componentes de la matriz \mathbf{R} , es decir, que pueden expresarse en función de s y de las componentes del cuaternión. Resulta conveniente mantener la función s en vez de sustituirla por su expresión en la matriz \mathbf{R} ya que las derivadas parciales de \mathbf{R} se simplifican si, a posteriori, se sustituye $s = 1$, implicando trabajar con cuaterniones unitarios. Las expresiones para la matriz de rotación (3.2) y (3.6) son numéricamente idénticas, sólo dependen de variables diferentes. La ventaja de emplear cuaterniones es que, pese a trabajar con cuatro coordenadas en vez de tres, no hay funciones trigonométricas involucradas, lo cual es rentable en tiempo de cómputo. Asimismo, los ángulos de Euler se ven afectados por el bloqueo del cardán o *gimball lock*, que es la pérdida accidental de un grado de libertad cuando dos de los tres ejes del cardán se vuelven paralelos. Por ejemplo, si $\theta = 0$, los ángulos ϕ y χ actúan sobre el mismo eje $Z=Z''$, luego uno de los dos sobra ya que para una rotación dada de ángulo α en torno al eje Z , existe toda una familia de combinaciones de ϕ y de χ que suman dicho ángulo $\alpha = \phi + \chi$. Sin embargo,

con cuaterniones, tanto $\hat{\mathbf{q}}$ como $-\hat{\mathbf{q}}$ son válidos puesto que los signos se cancelan en (3.4), siendo ésta la única arbitrariedad. Por otra parte, los ángulos de Euler presentan singularidades ausentes en las rotaciones descritas mediante cuaterniones, como se discute en los artículos de Evans [131, 132].

3.3. Oscilaciones pequeñas y modos normales de vibración

Comenzando con el estudio de las cuerdas vibrantes y de la estabilidad orbital, los trabajos del siglo XVIII de Joseph-Louis Lagrange y de Leonhard Euler, Daniel Bernoulli y Jean le Rond d'Alembert [133] fueron cruciales en la génesis del formalismo del análisis de la respuesta de un sistema mecánico frente a perturbaciones pequeñas. Generalmente, la evolución de un sistema ¹ depende del tiempo t y de los vectores de coordenadas y velocidades generalizadas, ζ y $\dot{\zeta}$, respectivamente. La energía cinética T y las fuerzas generalizadas Q_i que actúan sobre el sistema permiten deducir las expresiones de su evolución mediante la integración de las ecuaciones de Lagrange:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial T(t, \zeta, \dot{\zeta})}{\partial \dot{\zeta}_i} \right) - \frac{\partial T(t, \zeta, \dot{\zeta})}{\partial \zeta_i} = Q_i(t, \zeta, \dot{\zeta}). \quad (3.7)$$

En el caso de que exista un potencial generalizado $V(t, \zeta, \dot{\zeta})$ tal que:

$$Q_i(t, \zeta, \dot{\zeta}) = \frac{d}{dt} \left(\frac{\partial V(t, \zeta, \dot{\zeta})}{\partial \dot{\zeta}_i} \right) - \frac{\partial V(t, \zeta, \dot{\zeta})}{\partial \zeta_i}, \quad (3.8)$$

resulta posible definir la función lagrangiana \mathcal{L} como la diferencia de la energía cinética T y del potencial del sistema V , es decir, $\mathcal{L} = T - V$ y reformular las ecuaciones de Lagrange (3.7) como:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \mathcal{L}(t, \zeta, \dot{\zeta})}{\partial \dot{\zeta}_i} \right) - \frac{\partial \mathcal{L}(t, \zeta, \dot{\zeta})}{\partial \zeta_i} = 0. \quad (3.9)$$

Un sistema se encontrará en equilibrio si las fuerzas generalizadas Q_i (3.8) se anulan. En particular, si $V = V(\zeta)$, una configuración descrita completamente

¹Esta subsección se basa en la formulación de Lagrange para el estudio de vibraciones expuesta en el libro de Mecánica Clásica de Herbert Goldstein, Charles Poole y John Safko [134], de donde se recomiendan los capítulos "1. Survey of the Elementary Principles" y "6. Oscillations".

mediante el vector de coordenadas generalizadas ζ_e es de equilibrio si:

$$Q_i(\zeta)|_{\zeta_e} = - \left. \frac{\partial V(\zeta)}{\partial \zeta_i} \right|_{\zeta_e} = 0. \quad (3.10)$$

Una configuración de equilibrio es estable en el sentido de Liapunov si tras cualquier perturbación infinitesimal, el desplazamiento de la configuración del sistema $\eta = \zeta - \zeta_e$ también es infinitesimal. El vector η contiene las coordenadas generalizadas de desplazamiento. Para consultar la definición formal de la estabilidad en el sentido de Liapunov, véase [135]. El régimen de pequeñas oscilaciones de un sistema dado en torno a una configuración de equilibrio es aquel en donde su dinámica se puede describir correctamente con ecuaciones de evolución análogas a las de un sistema de osciladores armónicos acoplados. Esto significa que la energía cinética es una forma cuadrática con coeficientes constantes para las velocidades y el potencial es una forma cuadrática con coeficientes constantes para las coordenadas. En los siguientes párrafos, se muestra cómo a partir de una configuración de equilibrio resulta posible establecer esta analogía.

En el desarrollo en serie de Taylor en torno a la configuración de equilibrio para el potencial:

$$V(\zeta) = V(\zeta_e) + \sum_i \left(\left. \frac{\partial V(\zeta)}{\partial \zeta_i} \right|_{\zeta=\zeta_e} \right) \eta_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \left(\left. \frac{\partial^2 V(\zeta)}{\partial \zeta_i \partial \zeta_j} \right|_{\zeta=\zeta_e} \right) \eta_i \eta_j + \dots, \quad (3.11)$$

el término $V(\zeta_e)$ se puede ignorar ya que, por ser constante, no afecta a las ecuaciones de evolución (3.8) y el segundo término se anula debido a la condición de equilibrio (3.10), donde los desplazamientos η_i en cada coordenada generalizada ζ_i son $\eta_i = \zeta_i - \zeta_{e_i}$. En términos matriciales, el potencial queda aproximado con la forma cuadrática:

$$V(\zeta) \simeq \frac{1}{2} \eta^T \mathbf{F} \eta, \quad (3.12)$$

con el vector de desplazamientos η como vector columna y con la matriz hessiana de la energía potencial \mathbf{F} , también denominada matriz de constantes de fuerzas asociadas a las coordenadas ζ . La matriz de constantes de fuerza se define como:

$$\mathbf{F} = \mathbf{H}(V(\zeta))|_{\zeta=\zeta_e} = \left(\left. \frac{\partial^2 V(\zeta)}{\partial \zeta_i \partial \zeta_j} \right|_{\zeta=\zeta_e} \right) = F_{ij}, \quad (3.13)$$

la cual es simétrica y, en caso de ser definida positiva (que todos sus autovalores sean positivos), supone la estabilidad de la configuración.

Por otra parte, dado que el vector de coordenadas generalizadas no depende explícitamente del tiempo, se puede demostrar ² que la energía cinética viene dada por la expresión:

$$T = \frac{1}{2} \dot{\zeta}^T \mathbf{M} \dot{\zeta} = \frac{1}{2} \dot{\eta}^T \mathbf{M} \dot{\eta}, \quad (3.14)$$

siendo en general \mathbf{M} una matriz dependiente de las coordenadas generalizadas ζ , la cual, componente a componente, puede desarrollarse en serie de Taylor en torno a la configuración de equilibrio:

$$M_{ij}(\zeta) = M_{ij}(\zeta_e) + \sum_k \left(\frac{\partial}{\partial \zeta_i} M_{ij}(\zeta) \right) \Big|_{\zeta=\zeta_e} \eta_k + \dots, \quad (3.15)$$

Aceptar $M_{ij}(\zeta) \simeq M_{ij}(\zeta_e)$ conduce a una forma cuadrática en las velocidades de desplazamiento en la expresión de la energía cinética, en cuyo caso, todos los elementos de la matriz \mathbf{M} son constantes y se representa por \mathbf{G}^{-1} , recibiendo el nombre matriz de energía cinética:

$$T \simeq \frac{1}{2} \dot{\eta}^T \mathbf{G}^{-1} \dot{\eta}, \quad (3.16)$$

Tomando las aproximaciones (3.12) y (3.16) como igualdades, la expresión para la función lagrangiana en el régimen de pequeñas oscilaciones es:

$$\mathcal{L} = \frac{1}{2} \dot{\eta}^T \mathbf{G}^{-1} \dot{\eta} - \frac{1}{2} \eta^T \mathbf{F} \eta, \quad (3.17)$$

dando lugar a la evolución:

$$\mathbf{G}^{-1} \ddot{\eta} = -\mathbf{F} \eta, \quad (3.18)$$

según las cuales, cada coordenada η_k evoluciona, en el caso más general, en función de todas las demás η ya que no está garantizado que las matrices \mathbf{G}^{-1} y \mathbf{F} sean diagonales. Unas coordenadas de desplazamiento se denominan ponderadas cuando la energía cinética toma la forma $\frac{1}{2} \dot{\mathbf{q}}^T \dot{\mathbf{q}}$ con $\eta = \mathbf{C} \mathbf{q}$. Las coordenadas de desplazamiento que, además de ser ponderadas, expresan el potencial mediante una forma cuadrática de matriz diagonal $\mathbf{\Lambda} : \Lambda_{ij} = \lambda_i \delta_{ij}$

²Véase por ejemplo el capítulo de repaso de los principios elementales del libro de Goldstein [134])

son las coordenadas normales de vibración \mathbf{Q} con $\boldsymbol{\eta} = \mathbf{L}\mathbf{Q}$ según las cuales³:

$$\mathcal{L} = \frac{1}{2}\dot{\mathbf{Q}}^T\dot{\mathbf{Q}} - \frac{1}{2}\mathbf{Q}^T\boldsymbol{\Lambda}\mathbf{Q}. \quad (3.19)$$

En consecuencia, en coordenadas normales, la ecuación (3.18) se transforma en:

$$\ddot{\mathbf{Q}} = -\boldsymbol{\Lambda}\mathbf{Q}, \quad (3.20)$$

lo que implica que la evolución de cada una de las coordenadas normales Q_i no depende de forma explícita de las demás, es decir, las ecuaciones de evolución se encuentran desacopladas.

Expresando las coordenadas generalizadas en función de las coordenadas normales en la expresión (3.17):

$$\mathcal{L} = \frac{1}{2}\dot{\mathbf{Q}}^T\mathbf{L}^T\mathbf{G}^{-1}\mathbf{L}\dot{\mathbf{Q}} - \frac{1}{2}\mathbf{Q}^T\mathbf{L}^T\boldsymbol{\Lambda}\mathbf{L}\mathbf{Q}, \quad (3.21)$$

lo cual, por identificación de términos con (3.19) y despejando:

$$\left. \begin{array}{l} \mathbf{L}^T\mathbf{G}^{-1}\mathbf{L} = \mathbb{I} \\ \mathbf{L}^T\mathbf{F} \mathbf{L} = \boldsymbol{\Lambda} \end{array} \right\} \left. \begin{array}{l} \mathbf{L}^T = \mathbf{L}^{-1}\mathbf{G} \\ \mathbf{L}^T\mathbf{F}\mathbf{L} = \boldsymbol{\Lambda} \end{array} \right\} \mathbf{L}^{-1}\mathbf{G}\mathbf{F}\mathbf{L} = \boldsymbol{\Lambda}; \mathbf{G}\mathbf{F}\mathbf{L} = \mathbf{L}\boldsymbol{\Lambda}, \quad (3.22)$$

junto con el hecho de que la matriz $\boldsymbol{\Lambda}$ es diagonal conduce a la igualdad:

$$\mathbf{G}\mathbf{F}\mathbf{L} = \mathbf{L}\boldsymbol{\Lambda}. \quad (3.23)$$

Consecuentemente, es posible obtener simultáneamente la matriz $\boldsymbol{\Lambda}$ y la matriz de transformación \mathbf{L} sin más que calcular los valores propios de la matriz $\mathbf{G}\mathbf{F}$, que se corresponden con los elementos λ_i de la matriz $\boldsymbol{\Lambda}$, cuyos vectores propios son las columnas i de la matriz \mathbf{L} . Este procedimiento se conoce como método de la matriz GF de Wilson [136]. Las soluciones de las ecuaciones diferenciales de evolución para las coordenadas normales (3.20) son los i -ésimos modos normales de vibración \mathbf{Q}_i . Éstos son sinusoides de frecuencia ω_i y fase ϕ_i para todas las coordenadas simultáneamente:

$$\mathbf{Q}_i = \mathbf{u}_i \sin(\omega_i t + \phi_i), \quad (3.24)$$

³En esta sección se ha procurado reservar las mayúsculas en negrita para matrices. Sin embargo, por tradición, el vector de coordenadas normales se expresa como \mathbf{Q} .

donde el vector de amplitudes \mathbf{u}_i y la fase ϕ_i las determinan las condiciones iniciales⁴ y las frecuencias ω_i están relacionadas con los elementos diagonales de la matriz Λ :

$$\omega_i = \sqrt{\lambda_i}, \quad (3.25)$$

y se denominan frecuencias naturales o resonantes.

3.3.1. Cuaterniones y modos normales

Una relación fundamental entre los cuaterniones unitarios y la dinámica de rotación es su conexión con el vector de velocidad angular $\boldsymbol{\Omega} = (\Omega_1, \Omega_2, \Omega_3)$ de un cuerpo visto desde el sistema de laboratorio, la cual se puede expresar mediante su cuaternión asociado $\tilde{\mathbf{Q}} = (0, \Omega_1, \Omega_2, \Omega_3)$:

$$\tilde{\mathbf{Q}} = 2\dot{\mathbf{q}}\hat{\mathbf{q}}^* .$$

El vector de velocidad angular visto desde el sistema del cuerpo $\boldsymbol{\omega} = (\omega_1, \omega_2, \omega_3)$, es decir, aquel ligado a los ejes principales de inercia⁵, mediante del cuaternión asociado $\tilde{\boldsymbol{\omega}} = (0, \omega_1, \omega_2, \omega_3)$, también es posible obtenerlo a partir del cuaternión unitario:

$$\tilde{\boldsymbol{\omega}} = 2\hat{\mathbf{q}}^*\dot{\mathbf{q}} . \quad (3.26)$$

Esta relación es de especial interés puesto que la contribución de la rotación a la energía cinética se puede expresar en función de los momentos principales de inercia:

$$T_R = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 I_i \omega_i^2 . \quad (3.27)$$

En las simulaciones, las coordenadas de desplazamiento se escogen de manera que la matriz de energía cinética de un cuerpo rotante $\mathbf{G}_{6 \times 6}^{-1}$ se exprese en función de su masa m y de sus momentos principales de inercia I_1, I_2 e I_3 , lo que la vuelve diagonal. A su vez, la matriz de energía cinética del sistema $\mathbf{G}_{6N \times 6N}^{-1}$ compuesto por N cuerpos idénticos será diagonal también y tendrá N filas y N

⁴Si en vez de imponer que la fase sea necesariamente la misma para todas las componentes y en consecuencia, que las amplitudes puedan ser negativas en algunas componentes, imponemos que las amplitudes sean necesariamente positivas, entonces para compensar la ausencia de signo negativo en dichas componentes, su fase cambia a $\phi_i + \pi$ y se dice que dicha componente está en contrafase.

⁵En esta subsección, $\boldsymbol{\omega}$ no tiene nada que ver con las frecuencias de la expresión (3.25) y constituye por lo tanto un abuso de notación justificado únicamente por la tradición.

columnas cuyos elementos son matrices 6×6 :

$$\mathbf{G}_{6 \times 6}^{-1} = \begin{pmatrix} m & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & m & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & m & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & I_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & I_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & I_3 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{G}_{6N \times 6N}^{-1} = \begin{pmatrix} \mathbf{G}_{6 \times 6}^{-1} & \mathbb{0}_{6 \times 6} & \cdots & \mathbb{0}_{6 \times 6} \\ \mathbb{0}_{6 \times 6} & \mathbf{G}_{6 \times 6}^{-1} & \cdots & \mathbb{0}_{6 \times 6} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbb{0}_{6 \times 6} & \mathbb{0}_{6 \times 6} & \cdots & \mathbf{G}_{6 \times 6}^{-1} \end{pmatrix}.$$

Por lo tanto, las coordenadas de desplazamiento son los desplazamientos cartesianos para las traslaciones $\Delta \mathbf{x} = (\Delta x_1, \Delta x_2, \Delta x_3)$ y los ángulos de rotación infinitesimales $\Delta \boldsymbol{\alpha} = (\Delta \alpha_1, \Delta \alpha_2, \Delta \alpha_3)$ en torno a los ejes principales para las orientaciones. Según la expresión (3.26), multiplicando por Δt ambos lados de la ecuación y suponiendo $\Delta t \rightarrow 0$, se pueden definir el cuaternión auxiliar $\Delta \tilde{\boldsymbol{\alpha}} = (0, \Delta \alpha_1, \Delta \alpha_2, \Delta \alpha_3)$ y relacionarlo con las coordenadas de desplazamiento cuaterniónicas $\Delta \mathbf{q} = (\Delta q_0, \Delta q_1, \Delta q_2, \Delta q_3)$:

$$\Delta \tilde{\boldsymbol{\alpha}} = 2\hat{\mathbf{q}}^* \Delta \mathbf{q}; \quad \Delta \mathbf{q} = \frac{1}{2}\hat{\mathbf{q}} \Delta \tilde{\boldsymbol{\alpha}},$$

lo cual en forma matricial y eliminando las contribuciones relacionadas con la componente nula de $\Delta \tilde{\boldsymbol{\alpha}}$ para trabajar directamente con $\Delta \boldsymbol{\alpha}$, se corresponde con:

$$\Delta \boldsymbol{\alpha} = 2\mathbf{Q}_r^T \Delta \mathbf{q}; \quad \Delta \mathbf{q} = \frac{1}{2}\mathbf{Q}_r \Delta \boldsymbol{\alpha}; \quad \mathbf{Q}_r = \begin{pmatrix} -q_1 & -q_2 & -q_3 \\ q_0 & -q_3 & q_2 \\ q_3 & q_0 & -q_1 \\ -q_2 & q_1 & q_0 \end{pmatrix}. \quad (3.28)$$

Para un cuerpo dado, la transformación de coordenadas de desplazamiento $\boldsymbol{\eta} = \Delta \mathbf{x} \oplus \Delta \boldsymbol{\alpha}$ y $\boldsymbol{\eta}' = \Delta \mathbf{x} \oplus \Delta \mathbf{q}$ toma entonces la forma:

$$\boldsymbol{\eta}' = \mathbf{B}\boldsymbol{\eta}; \quad \mathbf{B} = \begin{pmatrix} \mathbb{I}_{3 \times 3} & \mathbb{0}_{3 \times 3} \\ \mathbb{0}_{4 \times 3} & \frac{1}{2}\mathbf{Q}_r \end{pmatrix}, \quad (3.29)$$

donde \mathbf{B} tiene, por lo tanto, dimensiones 7×6 . La matriz de constantes de fuerza $\mathbf{F}_{6N \times 6N}$ necesaria para aplicar el método de la matriz GF se calcula definiendo la matriz $\mathbf{B}_{7N \times 6N}$ de N filas y N columnas, cuyos elementos diagonales son las matrices \mathbf{B} asociadas con cada cuerpo i y los no diagonales, matrices nulas $\mathbb{0}_{7 \times 6}$:

$$\mathbf{F}_{6N \times 6N} = \mathbf{B}_{7N \times 6N}^T \mathbf{V}_{7N \times 7N} \mathbf{B}_{7N \times 6N}; \quad \mathbf{B}_{7N \times 6N} = \begin{pmatrix} \mathbf{B}_1 & \mathbb{0}_{7 \times 6} & \cdots & \mathbb{0}_{7 \times 6} \\ \mathbb{0}_{7 \times 6} & \mathbf{B}_2 & \cdots & \mathbb{0}_{7 \times 6} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbb{0}_{7 \times 6} & \mathbb{0}_{7 \times 6} & \cdots & \mathbf{B}_N \end{pmatrix}, \quad (3.30)$$

siendo $\mathbf{V}_{7N \times 7N}$ el hessiano del potencial de interacción del sistema en coordenadas cartesianas y cuaterniones $(\mathbf{x}_1 \oplus \mathbf{q}_1 \oplus \cdots \oplus \mathbf{x}_N \oplus \mathbf{q}_N)$.

3.4. Simetría icosaédrica

3.4.1. Dodecaedros e icosaedros regulares

Los sólidos platónicos de doce y veinte caras son, respectivamente, el dodecaedro regular y el icosaedro regular y se dice que uno es el sólido dual del otro. Las propiedades [137] de mayor relevancia para el desarrollo de la tesis para cualquiera de estos dos sólidos son el radio circunscrito r_u , el radio inscrito r_i , el interrradio r_m y el ángulo diedro θ_d .

El radio circunscrito es la distancia del centro del sólido a un vértice. El radio inscrito es la distancia del centro del sólido a una cara. El interrradio es la distancia del centro del sólido a la mitad de una arista. El ángulo diedro es el formado por dos caras conectadas por una arista. A partir del ángulo diedro, es posible calcular el coseno del ángulo θ_e formado por el radiovector que une dos polígonos y el vector normal al polígono. Definiendo a las aristas de un pentágono y de un triángulo como a_p y a_t , se reflejan las magnitudes mencionadas en la Tabla 3.1:

El símbolo φ denota el número de oro $\frac{1}{2}(1 + \sqrt{5})$. Si se conoce el interrradio de uno de estos sólidos y se pretende determinar la separación r_e entre los centros de dos caras conectadas por una arista, se debe tener en cuenta que los centros de las caras son los vértices del sólido dual. Esto significa que el sólido dual se encuentra circunscrito en la esfera inscrita en el sólido de partida. Por consiguiente, esquemáticamente se pueden ir averiguando magnitudes como

Tabla 3.1 Tabla con las propiedades del dodecaedro e icosaedro regulares de mayor relevancia para esta tesis.

Sólido	r_u	r_i	r_m	θ_d	$\cos \theta_e$
Dodecaedro	$a_p \frac{\sqrt{3}}{2} \varphi$	$a_p \frac{\varphi^2}{2\sqrt{3-\varphi}}$	$a_p \frac{\varphi^2}{2}$	$\arccos \left(-\frac{\sqrt{3}}{2} \right)$	$\cos(\arctan \varphi)$
Icosaedro	$a_t \frac{\sqrt{\varphi\sqrt{5}}}{2}$	$a_t \frac{\varphi^2}{2\sqrt{3}}$	$a_t \frac{\varphi}{2}$	$\arccos \left(-\frac{1}{\sqrt{5}} \right)$	$\frac{1}{\varphi\sqrt{3}}$

sigue:

$$\begin{aligned} r_m^D &\longrightarrow a_p \longrightarrow r_i^D = r_u^I \longrightarrow a_t = r_e^D, \\ r_m^I &\longrightarrow a_t \longrightarrow r_i^I = r_u^D \longrightarrow a_p = r_e^I, \end{aligned}$$

lo que, tras operar, da como resultado:

$$r_e^D = r_m^D \frac{2}{\sqrt{\varphi(3-\varphi)\sqrt{5}}}; \quad r_e^I = r_m^I \frac{2}{3}. \quad (3.31)$$

3.4.2. Consecuencias sobre los modos normales

Antes de realizar cálculo alguno, es posible conocer cuántas frecuencias naturales tiene un sistema de sólidos rígidos. Un sólido rígido tiene tres grados de libertad traslacionales y tres rotacionales, por lo que un sistema de N sólidos tendrá $6N$ grados de libertad. Sin embargo, el sistema en su conjunto puede ser observado desde un sistema de referencia arbitrario, en particular, uno solidario con uno de los sólidos rígidos que lo constituyen, lo que evidencia seis grados de libertad redundantes, luego para un sistema de sólidos rígidos hay $6N - 6$ grados de libertad. La aproximación (3.12) requiere una forma cuadrática cuya matriz asociada sea consistente con el número de grados de libertad independientes del sistema, lo que implica dimensiones $(6N - 6) \times (6N - 6)$, y en consecuencia, el número máximo de frecuencias naturales diferentes entre sí es $6N - 6$.

En la práctica, el número de frecuencias naturales diferentes entre sí es inferior a $6N - 6$ ya que pueden existir algunas frecuencias ω_i con degeneración g_i , es decir, que estén repetidas g_i veces. Existen dos tipos de degeneración: la degeneración accidental fruto de ciertos valores de la matriz de constantes de fuerza (3.13) y la degeneración por simetría derivada de las restricciones que ésta impone sobre las coordenadas normales. Antes de realizar cálculo al-

guno, la teoría de grupos aplicada a la simetría del problema permite conocer de antemano cuántas son las degeneraciones por simetría: Las bases de las representaciones irreducibles del grupo de simetría puntual del sistema son las mismas que las de los valores propios de (3.23), es decir, las coordenadas normales.

Debido a las propiedades de simetría de las coordenadas normales, la dimensión l_i de la i -ésima representación irreducible Γ_i para la que forman una base es la degeneración por simetría de la frecuencia ω_i . Por lo tanto, salvo por posibles degeneraciones accidentales, $g_i = l_i$. Por otra parte, el número de veces que aparece cada representación irreducible Γ_i en la representación reducible Γ es a_i . Por lo tanto, el total de frecuencias diferentes entre sí es: $\sum_i a_i$. Para realizar este cálculo, la teoría de grupos provee la siguiente expresión:

$$a_i = \frac{1}{h} \sum_c n(c) \chi_i^*(c) \chi_\Gamma(c), \quad (3.32)$$

donde h es el orden del grupo de simetría (número de operaciones de simetría del grupo, pues las operaciones de simetría son los elementos del grupo), c es cada clase del grupo puntual, $n(c)$ es el número de operaciones de simetría de la clase c , $\chi_i^*(c)$ es el complejo conjugado del carácter de la representación irreducible para la clase c y $\chi_\Gamma(c)$ es el carácter de la representación reducible para la clase c .

Los grupos puntuales de simetría que conciernen a las cápsides estudiadas en esta memoria son los icosaédricos I_h e I , cuya tabla de caracteres se muestra en la Tabla 3.2. En dicha tabla, si se desea consultar el subgrupo I , sólo se debe tomar el recuadro superior izquierdo y eliminar el subíndice g de las representaciones irreducibles y tener en cuenta que las traslaciones (x, y, z) se asocian con la representación T_1 , junto con las rotaciones (R_x, R_y, R_z) . El número de operaciones de simetría de cada clase $n(c)$ y el orden del grupo se expresan en la tabla 3.3.

Tabla 3.2 Tabla de caracteres del grupo I_h y su subgrupo I .

Γ_i	\hat{E}	$12\hat{C}_5$	$12\hat{C}_5^2$	$20\hat{C}_3$	$15\hat{C}_2$	\hat{i}	$12\hat{S}_{10}$	$12\hat{S}_{10}^3$	$20\hat{S}_6$	$15\hat{\sigma}$	trasl. rots.	cuadráticas
A_g	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		$x^2 + y^2 + z^2$
T_{1g}	3	φ	$1-\varphi$	0	-1	3	$1-\varphi$	φ	0	-1	(R_x, R_y, R_z)	
T_{2g}	3	$1-\varphi$	φ	0	-1	3	φ	$1-\varphi$	0	-1		
G_g	4	-1	-1	1	0	4	-1	-1	1	0		
H_g	5	0	0	-1	1	5	0	0	-1	1		$[2z^2 - x^2 - y^2, x^2 - y^2, xy, xz, yz]$
A_u	1	1	1	1	1	-1	-1	-1	-1	-1		
T_{1u}	3	φ	$1-\varphi$	0	-1	-3	$\varphi-1$	$-\varphi$	0	1	(x, y, z)	
T_{2u}	3	$1-\varphi$	φ	0	-1	-3	$-\varphi$	$\varphi-1$	0	1		
G_u	4	-1	-1	1	0	-4	1	1	-1	0		
H_u	5	0	0	-1	1	-5	0	0	1	-1		

Tabla 3.3 Tabla del número de operaciones por clase $n(c)$ y orden h de cada del grupo I_h y su subgrupo I .

Γ_i	\hat{E}	\hat{C}_5	\hat{C}_5^2	\hat{C}_3	\hat{C}_2	\hat{i}	\hat{S}_{10}	\hat{S}_{10}^3	\hat{S}_6	$\hat{\sigma}$	h
I_h	1	12	12	20	15	1	12	12	20	15	120
I	1	12	12	20	15	-	-	-	-	-	60

Cada sólido rígido requiere 6 coordenadas, tres para traslaciones y tres para su orientaciones (la rotación de sus ejes principales con respecto de los del sistema de laboratorio). La representación reducible escogiendo los ejes cartesianos orientados según el sistema de laboratorio será $\Gamma = \Gamma_{6N}$. Para poder calcular cada a_i sólo falta averiguar la traza $\chi_{\Gamma}(c)$ de la representación matricial de cada clase c en la representación reducible Γ . Con este propósito, se construye cada matriz y se calcula la traza. Por ejemplo, para el caso de un dodecaedro, es posible etiquetar las caras de forma que, bajo una rotación \hat{C}_5 se alteren del modo siguiente:

Tabla 3.4 Destino de los capsómeros de partida bajo una rotación \hat{C}_5

\hat{C}_5	Partida	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Destino	1	3	4	5	6	2	7	9	10	11	12	8

Por lo tanto, sólo habrá cuatro submatrices en la diagonal de la representación matricial $\mathbf{D}(\hat{C}_5)$ (dos debido a las traslaciones y orientaciones del pentágono 1 y dos debido a las del pentágono 7), siendo ignorables a efectos de traza los elementos no diagonales (\dots) y siendo nulos el resto de elementos diagonales ($\cdot\cdot$):

$$\mathbf{D}(\hat{C}_5) = \begin{pmatrix} \mathbf{R} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \mathbf{R} & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \cdot\cdot & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \mathbf{R} & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \mathbf{R} & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \cdot\cdot \end{pmatrix}; \text{ con } \mathbf{R} = \begin{pmatrix} \cos\left(\frac{2\pi}{5}\right) & -\sin\left(\frac{2\pi}{5}\right) & 0 \\ \sin\left(\frac{2\pi}{5}\right) & \cos\left(\frac{2\pi}{5}\right) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Con lo que $\chi_{\Gamma}(\hat{C}_5) = 4 \left[1 + 2 \cos\left(\frac{2\pi}{5}\right) \right] = 4\varphi$. Procediendo de forma similar, el caracter de la operación \hat{C}_5^2 en la representación reducible es: $\chi_{\Gamma}(\hat{C}_5^2) = 4 \left[1 + 2 \cos\left(\frac{4\pi}{5}\right) \right] = 4(1 - \varphi)$.

Para la operación identidad \hat{E} , los pentágonos i no se ven alterados: y hay N matrices identidad $\mathbb{1}_{6 \times 6}$ en la diagonal ($\cdot\cdot$) de la representación matricial $\mathbf{D}(\hat{E})$

Tabla 3.5 Destino de los capsómeros de partida bajo la operación identidad \hat{E}

\hat{E}	Partida	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Destino	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

siendo los elementos no diagonales (...) todos nulos:

$$\mathbf{D}(\hat{E}) = \begin{pmatrix} \mathbb{I}_{6 \times 6} & \cdots & \cdots \\ \cdots & \ddots & \cdots \\ \cdots & \cdots & \mathbb{I}_{6 \times 6} \end{pmatrix} = \mathbb{I}_{72 \times 72}.$$

Con lo que, como $N = 12$, la traza es $\chi_{\Gamma}(\hat{E}) = 12 \cdot 6 = 72$.

En cuanto al resto de operaciones de simetría, dado que no contienen submatrices en la diagonal de sus representaciones matriciales, su traza es nula. La única excepción son las operaciones de reflexión σ en caso de que el sistema presente un centro de inversión (grupo puntual I_h). Por ejemplo, para la clase de operaciones de reflexión σ , se puede ver fácilmente que para la operación σ_{xz} que contenga al eje C_2 más próximo a los pentágonos 1 y 2, sólo las submatrices de los cuatro pentágonos 1, 2, 7 y 8 caen en la diagonal de la

representación matricial asociada:

$$\mathbf{D}(\sigma) = \begin{pmatrix} \mathbf{R} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \mathbf{R}' & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \mathbf{R} & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \mathbf{R}' & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \ddots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \mathbf{R} & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \mathbf{R}' & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \mathbf{R} & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \mathbf{R}' & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \ddots \end{pmatrix}, \text{ con } \begin{cases} \mathbf{R} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \\ \mathbf{R}' = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \end{cases} .$$

Donde se tiene en cuenta que las rotaciones (orientaciones) debido a su carácter pseudovectorial no se reflejan en los espejos con \mathbf{R}' (de traza -1) como lo hacen las posiciones con \mathbf{R} (de traza 1). Puesto que todas las operaciones de reflexión pertenecen a la misma clase, tendrán la misma traza: $\chi_{\Gamma}(\hat{\sigma}) = 4(1+(-1)) = 0$. Esta traza no tendría por qué haber resultado nula puesto que hay elementos diagonales no nulos en la matriz $\mathbf{D}(\sigma)$. Sin embargo, los comportamientos de las traslaciones y de las orientaciones se han cancelado entre sí a efectos de traza para esta operación de simetría en este sistema. En la Tabla 3.6 se muestran cuáles habrían sido los caracteres para cada clase en el caso de haber trabajado con la suma directa de las representaciones reducibles de las traslaciones Γ_{3N} y las orientaciones Γ'_{3N} en vez de como se ha hecho, es decir, directamente con Γ_{6N} , con el didáctico propósito de apreciar las diferencias con mayor claridad. El resto de operaciones de simetría no contienen elementos en la diagonal de su representación matricial (todo cambia de sitio), luego su traza es nula:

Tabla 3.6 Tabla de caracteres $\chi_{\Gamma}(c)$ de la representación reducible para cada clase. Primero se muestra como suma directa de una representación reducible asociada a traslaciones y otra a orientaciones $\Gamma_{3N} \oplus \Gamma'_{3N}$ y después, tomada en conjunto, Γ_{6N} .

Γ_i	E	$12C_5$	$12C_5^2$	$20C_3$	$15C_2$	i	$12S_{10}$	$12S_{10}^3$	$20S_6$	15σ
Γ_{3N}	36	2φ	$2(1-\varphi)$	0	0	0	0	0	0	4
Γ'_{3N}	36	2φ	$2(1-\varphi)$	0	0	0	0	0	0	-4
Γ_{6N}	72	4φ	$4(1-\varphi)$	0	0	0	0	0	0	0

Entonces, para el caso del grupo puntual I_h sobre los doce sólidos rígidos considerados en la representación reducible Γ_{6N} , se calcula:

$$\begin{aligned}
 a_{A_g} &= \frac{1}{120} [1 \cdot 1 \cdot 72 + 12 \cdot 1 \cdot 4\varphi + 12 \cdot 1 \cdot 4(1-\varphi)] = 1, \\
 a_{T_{1g}} &= \frac{1}{120} [1 \cdot 3 \cdot 72 + 12 \cdot \varphi \cdot 4\varphi + 12 \cdot (1-\varphi) \cdot 4(1-\varphi)] = 3, \\
 a_{T_{2g}} &= \frac{1}{120} [1 \cdot 3 \cdot 72 + 12 \cdot (1-\varphi) \cdot 4\varphi + 12 \cdot \varphi \cdot 4(1-\varphi)] = 1, \\
 \dots &= \dots = \dots,
 \end{aligned}$$

lo que da lugar a la descomposición de la representación reducible en las representaciones irreducibles:

$$\Gamma_{6N} = \bigoplus_i a_i \Gamma_i = A_g \oplus 3T_{1g} \oplus T_{2g} \oplus 2G_g \oplus 3H_g \oplus A_u \oplus 3T_{1u} \oplus T_{2u} \oplus 2G_u \oplus 3H_u.$$

Sin embargo, la descomposición auténtica Γ requiere descontar las traslaciones y las rotaciones del sistema tomado como un todo a Γ_{6N} :

$$\begin{aligned}
 \Gamma &= \Gamma_{6N} \ominus T_{1u} \ominus T_{1g} = \\
 &= A_g \oplus 2T_{1g} \oplus T_{2g} \oplus 2G_g \oplus 3H_g \oplus A_u \oplus 2T_{1u} \oplus T_{2u} \oplus 2G_u \oplus 3H_u.
 \end{aligned}$$

Si el sistema es un icosaedro (20 unidades), hay que obtener las trazas de las representaciones matriciales de las operaciones de simetría en la represen-

tación reducible y después, mutatis mutandis, se obtiene:

$$\begin{aligned}\Gamma &= \Gamma_{6N} \ominus T_{1u} \ominus T_{1g} = \\ &= A_g \oplus 2T_{1g} \oplus 3T_{2g} \oplus 4G_g \oplus 5H_g \oplus A_u \oplus 2T_{1u} \oplus 3T_{2u} \oplus 4G_u \oplus 5H_u.\end{aligned}$$

Si el grupo es I , el cálculo se simplifica ya que el número de operaciones de simetría es inferior (las inversiones, reflexiones y rotaciones impropias desaparecen y $h = 60$ en vez de 120). En la práctica, las cápsides no tienen centro de inversión. Repitiendo el procedimiento anterior, las descomposiciones para el dodecaedro (3.33) y el icosaedro (3.34) sin centro de inversión son, en este orden:

$$\Gamma = 2A \oplus 4T_1 \oplus 2T_2 \oplus 4G \oplus 6H, \quad (3.33)$$

$$\Gamma = 2A \oplus 4T_1 \oplus 6T_2 \oplus 8G \oplus 10H. \quad (3.34)$$

Con o sin centro de inversión, el número de frecuencias diferentes entre sí salvo por degeneración accidental es de 18 y 30 respectivamente para el dodecaedro y el icosaedro.

Propagación de pentones y de trímeros por el icosaedro

El modelo de grano grueso introducido en este trabajo establece a los trímeros y a los pentones como sólidos rígidos interactuantes. Estos capsómeros, sin embargo, no son completamente rígidos, sino que tienen movimientos internos que, para un capsómero aislado, pueden expresarse en términos de su propio conjunto de modos normales. Estos modos pueden implicar movimientos más o menos colectivos o incluso muy localizados. Dado que los capsómeros elegidos tienen un eje de simetría de rotación de orden n (ya sea $n = 3$ o $n = 5$) sus modos normales deben tener las simetrías de las representaciones irreducibles del correspondiente grupo puntual de simetría (ya sea C_3 o C_5). Ambos grupos tienen una representación irreducible no degenerada y totalmente simétrica, A . Además, mientras que el grupo C_3 tiene una representación adicional doblemente degenerada E , el grupo C_5 tiene dos de este tipo, E_1 y E_2 . Si se toma el mismo modo particular en cada capsómero, el conjunto así formado define una representación reducible del grupo puntual icosaédrico I . Al reducir esta representación se encuentra la simetría de los correspondientes modos normales de la cápside en los que participa el modo normal interno del capsómero. Este proceso de reducción se condensa en la Tabla 3.7. La aproximación del capsómero rígido asume que las frecuencias de estos modos internos son

mucho mayores que las frecuencias de los modos derivados con el modelo rígido. Con todo, nada impide que tal vez alguno de estos modos internos se corresponda con un movimiento muy localizado y débil con una frecuencia baja, del orden de las de la región de baja frecuencia de los modos del modelo de grano grueso. Para la cápside $T = 1$ considerada en este trabajo, tal modo aparecería en cada una de sus 60 proteínas (la unidad asimétrica de la cápside). El conjunto de estos 60 modos locales equivalentes define una representación reducible para el grupo de simetría icosaédrica, cuya reducción proporciona las especies de simetría de los correspondientes modos normales de la cápside. Estas especies se dan en la última fila de la tabla 3.7. Si el modo local de este tipo en una proteína está lo suficientemente lejos de los átomos de las proteínas vecinas, su acoplamiento con los otros modos equivalentes e incluso con otros movimientos es despreciable, y su frecuencia se observa prácticamente sin cambios en todos los modos normales correspondientes de la cápside pertenecientes a las especies de simetría que se acaban de dar. Si no se puede despreciar el acoplamiento entre los modos locales, pueden observarse cambios en las frecuencias. Además, el modo local de baja frecuencia también puede acoplarse a los modos del modelo de grano grueso y, por tanto, contaminarlos y alterar sus frecuencias. Estos efectos se discuten para la cápside del VSNT en la sección de resultados.

Para concluir esta sección, se presenta una ilustración del efecto del acoplamiento entre los modos intracapsomérico e intercapsomérico. Supongamos que se tiene un intermodo de la cápside (es decir, de grano grueso) Q_1 de frecuencia ω_1 , y un intramodo Q_2 de frecuencia ω_2 , ambos pertenecientes a la misma especie de simetría A , y un acoplamiento entre ellos de fuerza λ . La energía (cinética + potencial) de estos dos modos en la aproximación armónica es entonces

$$E = \frac{1}{2}(\dot{Q}_1^2 + \dot{Q}_2^2) + \frac{1}{2}(\omega_1^2 Q_1^2 + \omega_2^2 Q_2^2) + \lambda Q_1 Q_2. \quad (3.35)$$

Si $\omega_2 \gg \omega_1$, las nuevas frecuencias derivadas de la Ec. (3.35) son $\omega'_1 \sim \omega_1 - \lambda^2 / (2\omega_1\omega_2^2 - 2\omega_1^3) \leq \omega_1$ y $\omega'_2 \sim \omega_2 + \lambda^2 / (2\omega_2^3 - 2\omega_2\omega_1^2) \geq \omega_2$, por lo que mientras la baja frecuencia intermodal disminuye, la intramodal mayor aumenta. Además, se observaría cierta mezcla en los nuevos modos. Por supuesto, este efecto desaparece aquí y en general en el límite de frecuencia alta para el modo intracapsómero ω_2 (límite del capsómero rígido). Por el contrario, el efecto se acentúa cuando las dos frecuencias se acercan y/o el acoplamiento λ aumenta. Cuando se acoplan más modos (todos ellos deben pertenecer a la misma especie de simetría), la

Tabla 3.7 Reducción de las representaciones reducibles (R. R.) realizadas con copias equivalentes en todas las subunidades de la cápside (ya sean 20 o 12) de cada especie de simetría del grupo de simetría del capsómero, C_n (ya sea $n = 3$ o $n = 5$), en las representaciones irreducibles (R. I.) del grupo de simetría icosaédrico I de la cápside. La última fila recoge el caso de una representación formada mediante las 60 repeticiones equivalentes de un modo en la unidad asimétrica (grupo de simetría C_1). Las sumas de las R. I. de I en cada uno de los tres grupos (C_3 , C_5 y C_1) coinciden.

Grupo puntual	R. R.	R. I. en el I
C_3	20A	$A \oplus T_1 \oplus T_2 \oplus 2G \oplus H$
	20E	$2T_1 \oplus 2T_2 \oplus 2G \oplus 4H$
C_5	12A	$A \oplus T_1 \oplus T_2 \oplus H$
	12E ₁	$2T_1 \oplus 2G \oplus 2H$
	12E ₂	$2T_2 \oplus 2G \oplus 2H$
C_1	60A	$A \oplus 3T_1 \oplus 3T_2 \oplus 4G \oplus 5H$

situación es más compleja, pero siempre hay una disminución de la frecuencia para los modos de menor frecuencia y un aumento para los de mayor frecuencia.

Capítulo 4

Resultados y discusión

4.1. Diseño de cápsides icosaédricas

Cuando las diversas capas de una cápside se particionan como requiere el modelo de la Sección 2.1, se definen subunidades constituyentes, las cuales pueden ser simétricas o asimétricas. En esta tesis, las subunidades asimétricas que se han considerado han sido las proteínas y las subunidades simétricas han sido, por una parte, los capsómeros ya que presentan simetría axial y, por otra, los huecos, dotados de la más alta simetría puntual posible (la simetría esférica). Los huecos no son subunidades reales pero a pesar de ello, sorprendentemente, se encuentran presentes en los diseños encontrados experimentalmente en diversas cápsides. En vez de considerar los huecos como un defecto en la predicción de un diseño que excluir posteriormente, como en los trabajos de [67-69], en el modelo presentado en esta tesis [73] se considera un ente más del diseño.

Hay plena libertad para aplicar la función de diseño a las subunidades reales (proteínas o capsómeros) o a las entradas que faltan en la estructura (huecos), así como combinarlas entre sí. El uso de partículas reales o de huecos depende de diferentes factores. Por ejemplo, si las subunidades son asimétricas, no pueden ocupar lugares simétricos (ejes de orden dos, tres y cinco) y, en ese caso, puede ser recomendable emplear huecos. Rochal y sus colaboradores [67, 68] excluyen explícitamente esas ubicaciones simétricas para las subunidades asimétricas. En otros casos los huecos están presentes en la estructura de la cápside y pueden estar asociados a una función biológica particular. La naturaleza de tales funciones está fuera del alcance del presente trabajo, pero los huecos observados son necesarios para proporcionar funciones de diseño mínimas.

Los parámetros con valores enteros, como el número de capas y el número de subunidades por capa, deben inferirse a partir de la estructura objetivo. Los parámetros con valores continuos, como las interacciones de Thomson, pueden variar normalmente en un amplio rango sin efectos significativos en la estructura objetivo. De forma similar, los valores de los coeficientes $c_{s,l,n}$ admiten cambios de alrededor de un 10 % si bien permiten un ajuste más fino de las posiciones de las partículas. En resumen, la elección de todos estos parámetros se determina empíricamente, guiada por la geometría de la estructura objetivo. Una vez fijados, se encuentran las coordenadas de las partículas (configuración) correspondientes al mínimo de \mathcal{D} (2.2) utilizando la optimización global del MSC (Sección 3.1.1) para comprobar si esa configuración se corresponde efectivamente con la estructura objetivo. Bastan cuatro ejecuciones independientes (trayectorias) con entre 100 y 1000 pasos para encontrar el mínimo global de \mathcal{D} . La temperatura ficticia no ha resultado crítica y cualquier valor entre 0.1 y 1 es generalmente adecuado. No han habido prácticamente estructuras competitivas, lo que indica que el espacio de parámetros para estas funciones de diseño conduce a paisajes fuertemente canalizados [61, 138-140].

En las próximas subsecciones, se emplea la notación de Rochal y sus colaboradores [67] $\langle h, k \rangle$ junto con los números de triangulación T para etiquetar las estructuras de la cápside. Dadas las propiedades de periodicidad de los AI [80], el desarrollo de la densidad de masa general real en una determinada cápside icosaédrica puede requerir un gran número de AI. [71, 72] Sin embargo, la densidad más suave compatible con una red esférica dada $\langle h, k \rangle$ puede lograrse con un conjunto mínimo de AI que tienen $l \leq l_c$, siendo $l_c(h, k)$ un valor de corte que aumenta con h y k . No se conoce una forma explícita y rigurosa para $l_c(h, k)$, pero se pueden estimar los valores para determinadas redes. Por ejemplo, para la red $\langle 3, 0 \rangle$, $l_c(3, 0) = 18$. En el resto de casos explorados en esta tesis, el desarrollo en AI del campo externo utilizado en las funciones de diseño sólo se requiere un número reducido de términos (los representados en la Figura 2.1) para producir la distribución objetivo de las subunidades de la cápside. Este resultado es fruto del papel dominante de las contribuciones de tipo electrostático en la función de diseño, que favorecen una distribución uniforme y evitan la aglomeración de partículas en los mínimos del potencial externo.

Las funciones de diseño están escaladas fijando el radio de la capa más interna $R_1 = 1$ y su intensidad de interacción $K_{1,1} = 1$. Además, el rango para

todos los casos se ha limitado al de una analogía electrostática para partículas puntuales, es decir, $\alpha_{s,t} = 1$ para todo par s, t , incluso $s = t$.

4.1.1. Reproducción de cápsides de una capa

Distribución de capsómeros en una sola capa

Las estructuras objetivo de esta subsección son cápsides de una sola capa, para las que se mantienen las reglas de Caspar y Klug, y las subunidades son capsómeros inicialmente equivalentes. Para estas cápsides simples, la función de diseño más sencilla corresponde al problema de Thomson sin parámetros libres. Las cápsides icosaédricas con una abundancia relativamente alta en la naturaleza pueden ser obtenidas de las funciones de diseño más sencillas y tienen números de triangulación $T = 1, 3$ y 7 . Se parte de la base de que existe una relación entre la abundancia y la simplicidad de las funciones de diseño en estos casos. La prueba de esto es comparar estas abundancias con las de las cápsides que requieren funciones de diseño más complejas, tales como las que tienen números de triangulación $T = 4$ y 9 (estas son las cápsides más pequeñas de la clase $\langle h, 0 \rangle$), las cuales no son mínimo global en el problema de Thomson [78, 79]. Las diferencias de tamaño de las cápsides $T = 3$ y $T = 7$ con las $T = 4$ y $T = 9$ parecen inducir una abundancia notablemente mayor para las primeras. Las cápsides más pequeñas ($T = 1$) son, con mucho, las más abundantes entre los ejemplos icosaédricos.

La complejidad de la función de diseño se asume que crece con el número de parámetros esenciales para reproducir unas estructuras objetivo dadas como mínimos globales. Entonces, por hipótesis, los modelos de interacción a escala de grano grueso de capsómero serán más difíciles de construir para las estructuras $T = 4$ y $T = 9$ que para las que tienen $T = 3$ y $T = 7$, respectivamente. Esta situación se confirma con los cálculos realizados con anteriores modelos de interacción de grano grueso. Algunos de ellos [21, 38, 58] son incapaces de producir las estructuras $T = 4$ y $T = 9$ o requieren dos tipos de subunidades y términos adicionales en la interacción [58]. Además, todas las partículas de la función de diseño de Thomson para cápsides con $T = 1, 3$ y 7 son idénticas, lo que sugiere que modelos de grano grueso con interacción de corto alcance basados en un solo tipo de subunidad podrían ser capaces de presentar estas estructuras como mínimos globales. Esta situación se da, obviamente, en el caso de las cápsides $T = 1$, que pueden representarse en términos de pentones idénticos. Las cápsides con $T = 3$ y 7 requieren pento-

Tabla 4.1 Coeficientes $c_{l,n}$ en el desarrollo del campo externo en AI. N es el número de capsómeros de la capa.

T	N	$c_{6,0}$	$c_{10,0}$	$c_{12,0}$	$c_{15,0}$
4	42	0.3	0.1	-1.5	0
9	92	1.3	-0.8	-1	0.5
16	162	-10	0	0	0
25	252	-10	0	0	0

nes y hexámeros. Sin embargo, los cálculos basados en un modelo minimalista y un único tipo de subunidad [58, 60] también apoyan la conjetura anterior para estas cápsides. Es más, para una cápside de $T = 7$, la cápside del Virus del Papiloma, está compuesta por un único tipo de subunidad, los pentones [141]. Como consecuencia de la simetría axial de orden quinto, según se indica en la Sección 2.1, los pentones están situados en ejes C_5 (12 de ellos) y en posiciones asimétricas (los otros 60). En cambio, si se aplica el mismo argumento a una cápside $T = 3$ construida a partir de un único tipo de capsómero, la subunidad requeriría tanto simetrías axiales de quinto como de tercer orden, que son las simetrías locales de los sitios del capsómero en esta estructura. Por lo tanto, la subunidad requerida sería un capsómero de simetría axial de orden múltiplo natural de 15, lo cual no se ha observado ni en cápsides $T = 3$ ni en ninguna otro tipo de cápside hasta la fecha. El problema de Thomson, a pesar de ello, sí reproduce una cápside $T = 3$ con una única clase de equivalencia. Por lo tanto, las clases de equivalencia de las subunidades que realmente compongan una cápside serán en general las mismas o más que las empleadas en la función de diseño.

Las estructuras $\langle h, 0 \rangle$ no reproducidas por el problema de Thomson se pueden obtener introduciendo un campo externo que favorezca las geometrías icosaédricas quedando la función de diseño lo suficientemente versátil como para lograrlo. En este trabajo, se han reproducido hasta el número de triangulación $T = 28$.

En la tabla 4.1 se presentan los valores de los parámetros utilizados en \mathcal{D} para algunas de estas cápsides. El subíndice s en N_s y en los coeficientes $c_{s,l,n}$ se ha omitido ya que se ha empleado una sola capa. Las estructuras se presentan en la Figura 4.1, utilizando diagramas de teselación de Voronoi. Se conocen

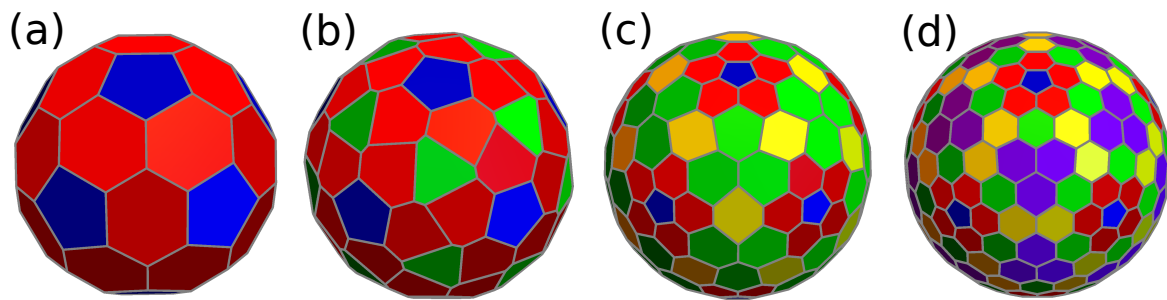


Figura 4.1 Representaciones de Voronoi de las estructuras obtenidas con los parámetros de la función de diseño dados en la Tabla 4.1. Estas estructuras corresponden a las cápsides del Virus de la Hepatitis B humana (a, $T = 4, < 2, 0 >$), Virus Fago de Enterobacterias N4 (b, $T = 9, < 3, 0 >$) el Virus de la Varicela-Zóster (c, $T = 16, < 4, 0 >$) y el Adenovirus Humano (d, $T = 25, < 4, 0 >$). Para cada estructura, los elementos de la misma órbita se colorean de forma idéntica. Por ejemplo, en (b) tenemos doce pentágonos con simetría axial C_5 , veinte hexágonos verdes con simetría axial C_3 , y sesenta hexágonos rojos asimétricos.

ejemplos reales para los números de triangulación: el Virus de la Hepatitis B Humana ($T = 4$) [142], el Fago N4 de Enterobacterias ($T = 9$) [143], el Virus de la Varicela-Zóster ($T = 16$) [144], y el Adenovirus Humano ($T = 25$) [145]. En la Figura 4.1, a pesar de que las subunidades son idénticas en lo que concierne a la función de diseño, se separan en diferentes clases simétricamente equivalentes (órbitas del grupo puntual) que están determinadas por su posición en la red esférica y se representan con diferentes colores en cada cápside. Las órbitas de una capa son la suma de los enteros positivos $n + n_5 + n_3 + n_2$ que aparecen en la fórmula (2.1).

La cápside (b) con número de triangulación $T = 9$ es anómala en cuanto a las reglas de Caspar y Klug. A diferencia de las demás cápsides de la figura, carece de centro de inversión y no parece coincidir con la estructura de la cápside del Virus Fago N4 de Enterobacterias, que exhibe un centro de inversión en la escala de grano grueso del capsómero, y por tanto sigue el esquema Caspar y Klug. No obstante, dentro de nuestro modelo todavía es posible lograr esta simetría I_h aumentando la complejidad de la función de diseño con la inclusión de un AI más de mayor l , concretamente $l = 18$, que coincide con el valor de corte $l_c(3, 0) = 18$ estimado para esta red esférica ($< 3, 0 >$) al principio de esta sección. Otra posibilidad es la separación de los 92 capsómeros en dos conjuntos no equivalentes (dos capas diferentes pero del mismo radio), e introducir dos nuevos parámetros de fuerza $K_{1,2} = K_{2,1}$ y $K_{2,2}$. Los dos conjuntos de

Tabla 4.2 Parámetros para las funciones de diseño de dos capas de igual radio para la estructura anómalas (a) y la normal (b) de un $T = 9$.

Caso	N_s	R_s	$K_{s,t}$
(a)	$\begin{pmatrix} 32 \\ 60 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0.01 \\ 0.01 & 0.05 \end{pmatrix}$
(b)	$\begin{pmatrix} 12 \\ 80 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0.1 \\ 0.1 & 0.1 \end{pmatrix}$

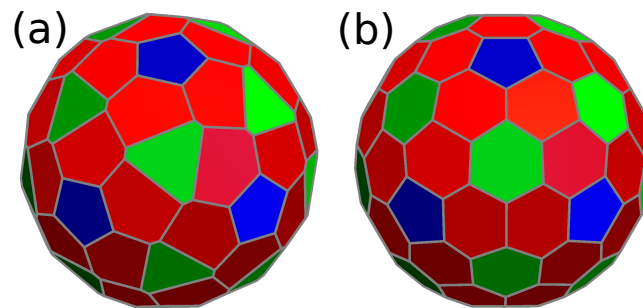


Figura 4.2 Representaciones de Voronoi de una cápside $T = 9$ obtenida con los parámetros de la función de diseño dados en la Tabla 4.2. El caso (a) es la cápside anómala predicha y el (b) la estructura de CK, cuyos índices en el modelo de red esférica son $\langle 3, 0 \rangle$.

valores de los parámetros que figuran en la tabla 4.2 producen las estructuras I (a) y I_h (b), respectivamente, de la Figura 4.2. Sin embargo, mientras que esta segunda alternativa para la estructura (a) de simetría I presenta los isómeros laevo y dextro como mínimos globales degenerados de la función de diseño, el $AI = 15$ es impar por lo que, por una parte, permite seleccionar uno u otro isómero cambiando el signo del coeficiente $c_{15,0}$ y, por otra, rompe la simetría de inversión.

Distribución de proteínas en una sola capa

Se seleccionan las cápsides del Virus Satélite del Mosaico del Tabaco (VSMT) [146], el Virus L-A [147], el Virus del Dengue [148], el Virus del Moteado Clorótico del Caupí (VMCC) [149] y el Virus Sindbis [150] cuyas estructuras han sido reproducidas recientemente por Rochal y sus colaboradores [69] dentro de su modelo de red esférica. Como estas subunidades son asimétricas, apa-

Tabla 4.3 Coeficientes $c_{l,0}$ de las funciones de diseño de cápsides monocapa de N subunidades monoproteicas.

Cápside	N	$c_{6,0}$	$c_{10,0}$	$c_{12,0}$	$c_{15,0}$
VSMT	60	2	0	0	0
L-A	120	10	0	0	0
Dengue	180	0	0	10	10
VMCC	180	2	8	0	0
Sindbis	240	3.5	-5	6	0

recen en múltiplos de 60 en cada una de estas cápsides. En la tabla 4.3 se recogen parámetros que conducen a sus correspondientes estructuras.

Las cápsides se ilustran en la Figura 4.3 utilizando diagramas de teselación de Voronoi. Las estructuras en (b) y (c) son anómalas en términos de las reglas Caspar y Klug. Las demás tienen números de triangulación $T = 1$ (a), $T = 3$ (d) y $T = 4$ (e). A continuación, se muestra cómo la introducción de huecos puede reducir la complejidad de la función de diseño para algunas de estas estructuras. Un hueco en este contexto es una entidad simétrica que representa la ausencia de una partícula real, como se avanzaba al comienzo de esta Sección 4.1. Algunas cápsides pueden representarse de forma más eficiente en términos de huecos y partículas que en términos de partículas únicamente, lo que da lugar a enfoques alternativos. En concreto, dos posibles opciones son:

1. Optimizar una función de diseño para los huecos y, posteriormente, distribuir las partículas con una segunda función de diseño utilizando las interacciones electrostáticas repulsivas de Thomson de las partículas reales con los huecos ya fijados.
2. Definir una única función de diseño para dos (tres en el caso (e)) capas de radio común, una (dos en el caso (e)) para los huecos y otra para las partículas.

En ambos casos se reduce la complejidad del problema. En esta memoria se ha optado por la primera opción ya que suele ser más simple de realización que la segunda. Los casos (a), (b) y (c) de la figura 4.3 son equivalentes en términos de huecos ya que en todos ellos doce huecos bastan para distribuir las partículas

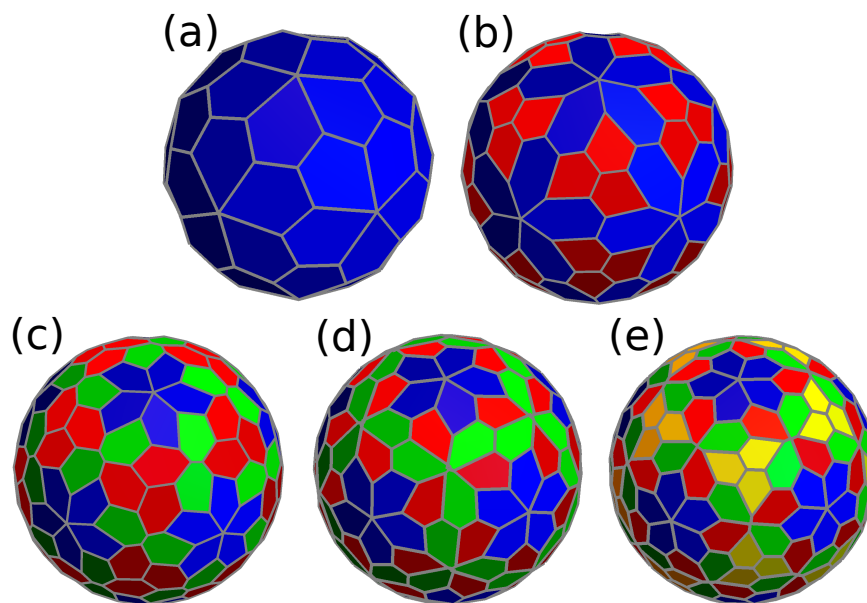


Figura 4.3 Representaciones de Voronoi de los mínimos globales de las funciones de diseño con los parámetros coeficientes dados en la Tabla 4.3. Las estructuras corresponden a las cápsides del VSMT (a, 60 proteínas, $\langle 2, 1 \rangle$), el Virus L-A (b, 120 proteínas, $\langle 3, 1 \rangle$), el Virus del Dengue (c, 180 proteínas, $\langle 3, 2 \rangle$), el VMCC (d, 180 proteínas, $\langle 4, 1 \rangle$) y el Sindbis (e, 240 proteínas, $\langle 4, 2 \rangle$). Las diferentes órbitas de polígonos equivalentes se muestran con diferentes colores.

Tabla 4.4 Parámetros para las funciones de diseño mono y multicapa empleadas para distribuir huecos que reflejen las estructuras de la Figura 4.3. N_h es el número de huecos.

N_h	N_s	R_s	$K_{s,t}$
12	12	1	1
32	32	1	1
42	$\begin{pmatrix} 12 \\ 30 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0.1 \\ 0.1 & 0.1 \end{pmatrix}$

reales apropiadamente con la contribución de Thomson en la función de diseño. Es equivalente a la distribución de los pentones en una cápside $T = 1$; así, los huecos ocupan los ejes C_5 y su función es, por tanto, la exclusión de las subunidades proteicas asimétricas de estas posiciones. Los casos (d) y (e) requieren 32 y 42 huecos, respectivamente. Éstos excluyen las proteínas de los ejes C_5 y C_3 en el caso (d), y de los ejes C_5 y C_3 en el caso (e). La construcción seguida por Rochal y sus colaboradores para dar cuenta de todas estas estructuras [69] excluye explícitamente las proteínas de todos estos sitios. La disposición correcta de los 32 huecos en el caso (d) puede obtenerse simplemente a partir del problema de Thomson. Este problema es equivalente a la ubicación de los 32 capsómeros en una cápside $T = 3$. Sin embargo, la localización correcta de 42 huecos en el caso (e) requiere una función de diseño más compleja, bien con tres términos de AI en el potencial externo, o bien dos capas de radio común formadas por huecos: una con 12 y otra con 30. Este problema es equivalente a la distribución de los 42 capsómeros en una cápside $T = 4$, y se puede utilizar la misma función de diseño para cualquiera de estos dos problemas. La tabla 4.4 proporciona parámetros no nulos para la función de diseño de dos capas, es decir, para el caso (e) de 42 huecos, junto con los parámetros para los casos triviales (a), (b), (c) de 12 huecos y el (d) de 32.

La distribución correcta de las partículas alrededor de estos huecos fijos puede obtenerse ahora con una función de diseño significativamente menos compleja. La tabla 4.5 da un ejemplo de valores de los parámetros para la función de diseño de las cápsides de la Figura 4.3. No se requiere ningún potencial externo.

Tabla 4.5 Parámetros para funciones de diseño que permiten el paso de huecos a partículas según la Tabla Table 4.4, para los tres casos dados en la Figura 4.3

Caso	N_s	R_s	$K_{s,t}$
(c)	$\begin{pmatrix} 12 \\ 180 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}$
(d)	$\begin{pmatrix} 32 \\ 180 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}$
(e)	$\begin{pmatrix} 42 \\ 240 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}$

Tabla 4.6 Parámetros para una función de diseño de dos capas con campos externos que conduce a la estructura objetivo $T3 - T4$.

N_s	R_s	$c_{s,l,0}$
$\begin{pmatrix} 32 \\ 42 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1.0 \\ 1.2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} -0.004 & -0.02 & 0 & 0 \\ -0.04 & 0.04 & 0 & 0 \end{pmatrix}$

4.1.2. Reproducción de cápsides de dos capas

En esta subsección se consideran las cápsides de dos capas, y como subunidades se tomarán tanto capsómeros como proteínas. Se comienza analizando una estructura hipotética de dos capas que aún no se ha dado en un virus natural. Este ejemplo se escoge porque permite resumir las estrategias utilizadas para encontrar las formas más simples de la función de diseño utilizando huecos o partículas de diferentes tipos. La estructura objetivo es una cápside doble con una capa interior de $T = 3$ que contiene 32 capsómeros, y una capa exterior $T = 4$ con 42 capsómeros. Para esta estructura $T3 - T4$, se parte de la forma más general de la función de diseño que incluye las dos capas dadas y los potenciales externos para las partículas en cada una de ellas. La tabla 4.6 proporciona los valores de parámetros. La estructura mínima global resultante de la optimización de la función de diseño con estos parámetros es el caso (a) de la Figura 4.4.

Una segunda opción para la función de diseño incluye tres capas, a saber, una primera capa interior con 32 partículas, y dos capas exteriores de radio

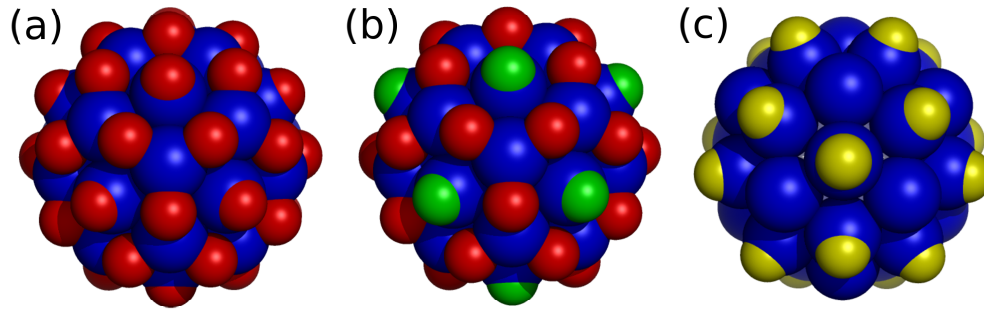


Figura 4.4 Estructuras objetivo para la cápside doble $T3 - T4$. El caso (a) corresponde a la función de diseño con campos externos para cada cápside y los parámetros indicados en la tabla 4.6. El caso (b) se obtiene con la función de diseño de tres capas cuyos parámetros están en Tabla 4.7 pero sin campos externos. La segunda capa tiene dos clases de partículas (en rojo y verde). Por último, el caso (c) corresponde a la función de diseño con 20 huecos en la segunda capa (en amarillo).

Tabla 4.7 Parámetros para una función de diseño de tres capas que conduce a la estructura objetivo $T3 - T4$ sin el empleo de campos externos.

N_s	R_s	$K_{s,t}$
$\begin{pmatrix} 32 \\ 30 \\ 12 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1.0 \\ 1.2 \\ 1.2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0.01 & -0.01 \\ 0.01 & 0.01 & 0.01 \\ -0.01 & 0.01 & 0.1 \end{pmatrix}$

Tabla 4.8 Parámetros de para una función de diseño de dos capas con huecos en la capa exterior que conduce a la estructura objetivo $T3 - T4$ sin potenciales externos.

N_s	R_s	$K_{s,t}$
$\begin{pmatrix} 32 \\ 20 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1.0 \\ 1.2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & -0.01 \\ -0.01 & 0.1 \end{pmatrix}$

Tabla 4.9 Parámetros de una función de diseño de dos capas para convertir los 20 huecos en 42 partículas en la capa exterior de la estructura del objetivo $T3 - T4$.

N_s	R_s	$K_{s,t}$
$\begin{pmatrix} 20 \\ 42 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1.2 \\ 1.2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0.1 \\ 0.1 & 1 \end{pmatrix}$

común con 30 y 12 partículas, respectivamente. Este modelo no requiere potenciales externos. Posibles valores para los parámetros se dan en la Tabla 4.7. El caso (b) de la Figura 4.4 presenta el correspondiente mínimo global obtenido con este método, y muestra las dos clases de partículas de la capa exterior en diferentes colores. Otra tercera opción es una función de diseño de dos capas con 32 partículas en la capa interior y 20 huecos en la capa exterior que interactúan de forma atractiva con las partículas de la capa interior. No se requieren potenciales externos tampoco. Unos posibles parámetros para este tercer enfoque se dan en la Tabla 4.8. El caso (c) de la Figura 4.4 muestra la estructura de partículas y huecos obtenida con este método. Los huecos de la capa exterior pueden convertirse en partículas utilizando una función de diseño hueco-partícula con los huecos fijados en las posiciones dadas anteriormente y las 32 partículas necesarias situadas en la misma capa interactuando repulsivamente con los mismos. De nuevo, no se requieren campos externos, y un ejemplo de posibles parámetros se dan en la Tabla 4.9. La estructura final es, por supuesto, la que se muestra en la Figura 4.4(a), mismo resultado que con la primera opción.

Una característica importante de la estructura $T3 - T4$ es que las dos capas no conmensuran, lo que probablemente explica por qué no se observa en la naturaleza. La conmensurabilidad puede recuperarse eliminando las partículas rojas (dímeros) o verdes (pentones) en la Figura 4.4(b). Existen cápsides $T3$ con salientes justo en alguna de esas dos posiciones.

Ahora, se muestra el análisis de cápsides víricas de doble capa conocidas. En particular, del Norovirus Murino (NM) [151] y el Virus del Enanismo del Arroz (VEA) [152]. Estas estructuras han sido interpretadas por Rochal y sus colaboradores mediante sus reglas de construcción [67-69, 71, 72]. A diferencia de la anterior cápside $T3 - T4$, estas dos cápsides presentan conmensurabilidad. El NM tiene una capa interna $T = 3$ con 12 pentones y 20 hexones, y un conjun-

Tabla 4.10 Parámetros de la función de diseño del NM y del VEA. Las subunidades del NM son todas las partículas reales mientras que las del VEA son partículas reales para la envoltura interior y huecos para la exterior.

Caso	N_s	R_s	$K_{s,t}$
NM	$\begin{pmatrix} 32 \\ 90 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1.0 \\ 1.2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0.1 \\ 0.1 & 0.1 \end{pmatrix}$
	VEA	$\begin{pmatrix} 120 \\ 132 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1.0 \\ 1.2 \end{pmatrix}$

to de 90 dímeros salientes. Se puede definir una función de diseño simple de dos capas para este virus, con 32 partículas en la capa interna y 90 partículas en la capa exterior, y con todas las interacciones repulsivas. La estructura de la cápside de doble capa obtenida con estas funciones de diseño se muestra en la Figura 4.5. Para el mismo virus, otra función de diseño aún más simple podría haber requerido una capa exterior con 32 huecos que interactuasen de forma atractiva con las 32 partículas de la capa interior y sin campos externos. El papel de los huecos en este caso es la exclusión de los dímeros de los sitios incompatibles con los ejes de simetría de tercer y cuarto orden (un total de $12 + 20 = 32$ sitios).

Por otro lado, la cápside del VEA tiene 120 proteínas en la capa interior y 260 trímeros en la capa exterior. Una función de diseño de doble capa con estas partículas requiere un gran número de términos en los desarrollos de los campos externos por lo que se vuelve bastante compleja. Sin embargo, si en lugar de 260 partículas se utilizan los correspondientes 132 huecos en la segunda capa, no se necesitan campos externos. En este caso, las posiciones de los huecos corresponden a las posiciones de los capsómeros de una cápside $T = 13$ descrita por las reglas de Caspar y Klug. Estos huecos pueden convertirse en las 260 partículas reales con otra función de diseño simple de dos capas sin campos externos. Los parámetros sugeridos para estas cápsides de dos capas se proporcionan en las tablas 4.10 y 4.11.

Nuevos diseños poliédricos de subunidades combinadas en una sola capa

En esta última subsección, se presentan funciones de diseño cuyos objetivos son cápsides que siguen el esquema de construcción propuesto por Twarock y Luque [70]. Se selecciona la cápside más pequeña derivada del plegado de

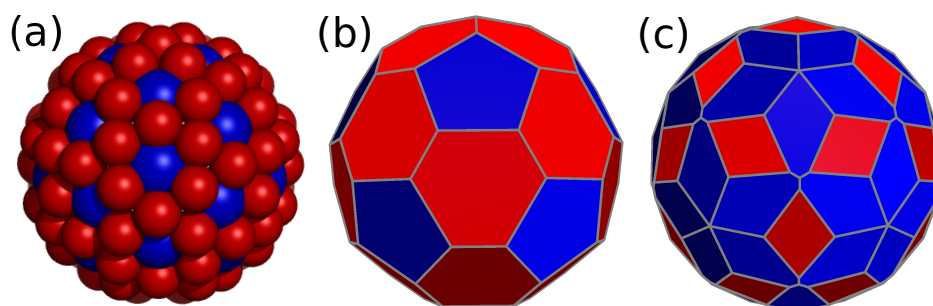


Figura 4.5 Ilustraciones del Norovirus Murino. (a) muestra la conmensurabilidad de los capsómeros de la primera y la segunda capa. (b) y (c) son las representaciones de Voronoi de la primera y la segunda capa; los diferentes colores corresponden a polígonos en diferentes órbitas.

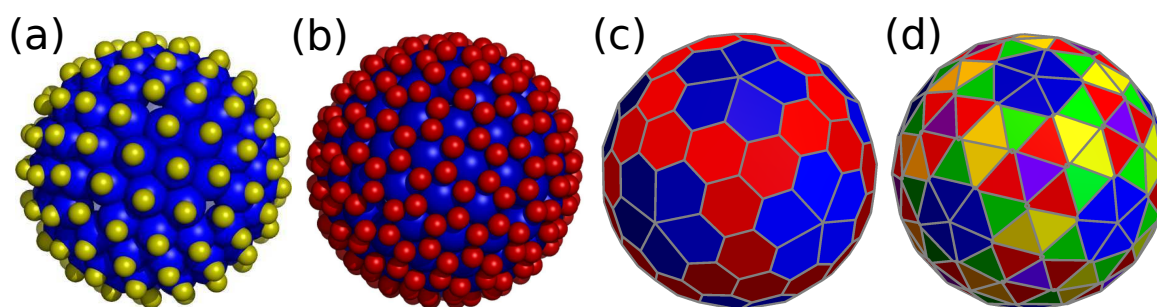


Figura 4.6 Ilustraciones del Virus del Enanismo del Arroz. (a) muestra la conmensurabilidad de la primera y segunda capa de proteínas (rojo) y huecos (amarillo), respectivamente. (b) muestra las partículas conjugadas (trímeros) con los huecos de la segunda capa. (c) y (d) son la representación de Voronoi de la primera y segunda capa de las partículas reales; los diferentes colores corresponden a polígonos en diferentes órbitas.

Tabla 4.11 Parámetros de la función de diseño para la conversión de huecos en partículas reales para la segunda capa del VEA.

N_s	R_s	$K_{s,t}$
$\begin{pmatrix} 132 \\ 260 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1.2 \\ 1.2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}$

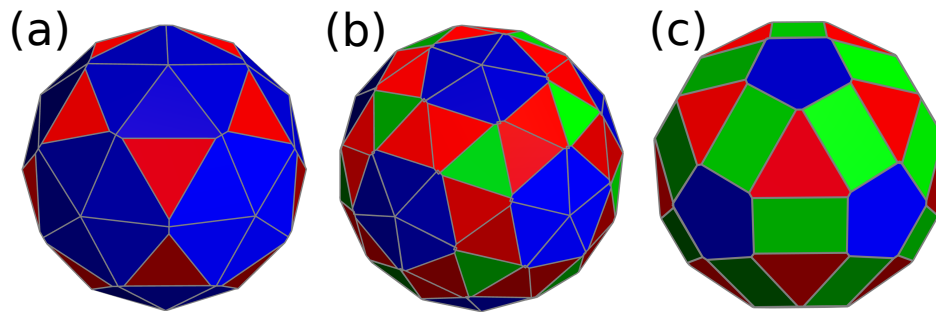


Figura 4.7 Representación de Voronoi de las cápsides más pequeñas obtenidas al plegar el entramado trihexagonal (a), el hexagonal romo (b) y el rombohexagonal (c). Los diferentes colores corresponden a polígonos en diferentes órbitas.

cualquiera de los tres entramados hexagonales arquimedianos no triviales, a saber, el trihexagonal, el hexagonal cerrado y el hexagonal romboidal, con números de triangulación denominados $T_t(h, k)$, $T_s(h, k)$ y $T_r(h, k)$, respectivamente. La cápside más pequeña de cada familia es el caso $h = 1$ y $k = 0$. La función de diseño incluye cinco partículas para cada cara pentagonal y una partícula para cada una de las caras triangulares (trímeros) o rectangulares (dímeros). Los huecos también son necesarios para reproducir estas estructuras.

Se parte de la cápside trihexagonal $\langle 1, 0 \rangle$ con 80 partículas y 42 huecos. En este caso, las partículas son todas subunidades triangulares y los huecos se corresponden con los vértices compartidos por cinco o seis caras triangulares. Primero, se establece una función de diseño para fijar los 42 huecos (30 en sitios de dos caras y 12 en sitios de cinco caras). Este problema es equivalente a la localización de los capsómeros de una cápside $T = 4$ ya tratada previamente y requiere dos tipos de partículas (huecos en este caso) y ningún campo externo. Por lo tanto, la función de diseño ya se conoce (Tabla 4.4, $N = 42$). Una segunda función de diseño con idénticas interacciones electrostáticas repulsivas entre las 80 partículas idénticas y con los huecos fijos proporciona la estructura mostrada en la Figura 4.7 (a). Sus caras triangulares se dividen en dos órbitas.

La cápside hexagonal $\langle 1, 0 \rangle$ requiere 72 huecos y 140 partículas. Como en la estructura anterior, todas las partículas son unidades triangulares y los huecos corresponden a vértices compartidos por cinco o seis caras triangulares. Las ubicaciones de los huecos están en correspondencia uno a uno con las posiciones de los capsómeros de una cápside $T = 7$ descrita según Caspar y Klug. Una función de diseño simple es el problema de Thomson ya que distribuye correctamente estos huecos. Con los huecos fijados, una segunda función de

Tabla 4.12 Parámetros de la función de diseño de tres capas de igual radio para la cápside rombohexagonal mostrada en la Figura 4.7(c).

N_s	R_s	$K_{s,t}$
$\begin{pmatrix} 12 \\ 30 \\ 20 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0.1 & 0.1 \\ 0.1 & 0.1 & 0.01 \\ 0.1 & 0.01 & 0.1 \end{pmatrix}$

diseño con la misma repulsión entre las partículas y los huecos da la estructura objetivo mostrada en la Figura 4.7 (b). Sus caras triangulares se dividen en tres órbitas.

Por último, la cápside rombohexagonal $\langle 1,0 \rangle$ precisa 72 huecos y 110 partículas. La función de diseño adecuada es relativamente compleja y debe separar los huecos y las partículas en conjuntos diferentes e incluir campos externos. En su lugar, se pueden agrupar las cinco partículas de cada cara pentagonal en una subunidad para producir una función de diseño más simple. Esta función utiliza un campo externo con la contribución de sólo los tres primeros A1, o bien separa los capsómeros en tres capas de igual radio: 12 pentones, 20 trímeros y 30 dímeros. Para esta última opción sólo se requieren interacciones Thomson, con los parámetros que se ofrecen en la Tabla 4.12. La estructura objetivo correspondiente se muestra en la figura (c). Cada tipo de subunidad define una órbita en este caso.

Posiblemente debido a su complejidad, las estructuras (b) y (c) de la Figura 4.7 no se han observado en la naturaleza.

4.2. Modos normales de la cápside vacía del VSNT

En esta sección se pone a prueba el modelo de grano grueso basado en capsómeros como sólidos rígidos explicado en la Sección 2.2. Se averigua si dicho modelo describe correctamente los modos normales de baja frecuencia de una cápside icosaédrica $T = 1$. El primer paso en este análisis es la determinación de las constantes de fuerza del modelo. Una forma directa de realizar esta tarea sería, por ejemplo, a partir de un ajuste de la interacción binaria del modelo a un campo de fuerza atomístico. El enfoque aplicado es diferente y más provechoso, ajustando las predicciones del modelo de grano grueso a un espectro ya conocido. Los datos obtenidos por Dykeman y Sankey a partir de un

Tabla 4.13 Modos normales (en cm^{-1}) de la cápside vacía del VSNT para cada una de las representaciones irreducibles del grupo de simetría I según Dykeman y Sankey [1].

Γ_i	ω_1	ω_2	ω_3	ω_4	ω_5
A	2.41	4.73	5.29	6.08	7.10
T_1	2.89	3.57	3.60	4.70	4.89
T_2	2.02	3.42	3.43	3.84	4.30
G	2.38	2.60	3.55	3.95	4.14
H	1.95	2.39	2.86	3.57	3.82

enfoque atomístico para la cápside vacía del VSNT [1, 98] se utilizan con este fin. Estos autores proporcionan una tabla con las cinco frecuencias más bajas para los modos normales en cada una de las especies de simetría Γ_i del grupo icosaédrico I (A , T_1 , T_2 , G y H). Las frecuencias de estos modos se recogen en la tabla 4.13.

Entre estos modos normales, los autores [1, 98] identifican el primer modo colectivo intracapsomérico claro, el llamado modo de arrugamiento A alrededor de los ejes de simetría de orden cinco a una frecuencia de 6.08 cm^{-1} . Por lo tanto, este valor establece, por un lado, un límite superior en las frecuencias de los modos normales que pueden reproducirse con el modelo de grano grueso y, por otro, el inicio de las frecuencias de los modos intracapsoméricos. Un segundo modo intracapsomérico A de carácter débil y local (que implica a unos 140 átomos por proteína) se identificó en la frecuencia relativamente baja de 4.73 cm^{-1} . Como se previó en la sección 3.4.2, este modo implicaría la existencia de modos localizados similares para las otras especies de simetría en el mismo rango de frecuencias, a saber, tres modos T_1 , otros tres T_2 , cuatro modos G y cinco H (véase la tabla 4.13). Los dos modos T_1 con las frecuencias más altas (4.70 y 4.89 cm^{-1}) de la tabla 4.13 se encuentran precisamente dentro de este rango. Sin embargo, el número de átomos que participan en estos modos es unas cinco veces mayor que en el modo A relacionado, lo que indicaría un posible acoplamiento con modos intercapsoméricos que pueden aparecer a estas bajas frecuencias. El modo de mayor frecuencia con A en la tabla 4.13 a 7.10 cm^{-1} también tiene un carácter muy local.

De entre los dos modos A restantes, el de menor frecuencia (2.41 cm^{-1}) corresponde predominantemente al modo de respiración colectiva de la cápside (expansión-contracción radial). En este modo, las tres proteínas más cercanas a cualquier eje de rotación de tercer orden de la cápside parecen tener un desplazamiento oscilatorio dominante en fase a lo largo de dirección de este eje [1, 98], que podría describirse bastante bien como una traslación casi rígida del trímero correspondiente. El último modo A de 5.29 cm^{-1} (un modo de rotación colectiva) corresponde predominantemente a una rotación oscilatoria en fase de las cinco proteínas más cercanas a cualquiera de los ejes de rotación de quinto orden de la cápside en torno a los mismos [1, 98], resultando en una torsión simétrica respecto del eje C_2 . Visto desde encima de un eje de tercer orden, este movimiento parece ser igualmente una rotación oscilante en fase alrededor de este eje por parte de sus tres proteínas más cercanas. Estos dos modos colectivos A están en correspondencia uno a uno con los dos modos A (modos de respiración y torsión respectivamente) proporcionados por el modelo de grano grueso, cuyas frecuencias, como funciones analíticas de los parámetros del modelo fueron dadas en las ecuaciones (2.19) y (2.20). Sin embargo, hay otros modos que deben ser reproducidos y ante la falta de expresiones analíticas para ello, se realiza un ajuste por mínimos cuadrados de las frecuencias de los modos normales predichos por el modelo de grano grueso a un subconjunto de los recogidos en Tabla 4.13. La función de coste escogida es:

$$\mathcal{E} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{1}{f} \sum_{i=1}^f \left(\frac{\omega_{ci}^2 - \omega_{ti}^2}{\omega_{ti}^2} \right)^2}, \quad (4.1)$$

donde f es el número de frecuencias objetivo ω_{ti} de la Tabla 4.13 y ω_{ci} las correspondientes predicciones de grano grueso. El coste \mathcal{E} es una medida del error relativo promedio de la frecuencia media del ajuste; concretamente, la media cuadrática de los errores relativos si los errores relativos son pequeños. Se han considerado diferentes conjuntos de frecuencias objetivo. En todos los casos, los dos modos de carácter local A (a 4.73 y 7.10 cm^{-1}), el modo A de "fruncido" (a 6.08 cm^{-1}) y los dos modos T_1 (a 4.70 y 4.89 cm^{-1}) de los que se sospecha que están contaminados por el movimiento local A de 4.73 cm^{-1} , han sido descartados.

Si se fija la masa del capsómero M_n así como la geometría de la cápside fijando los parámetros geométricos del modelo n ($n = 3$ o 5) y θ_{e_n} , las frecuencias del modo normal obtenidas al resolver el problema secular GF dependen de

Tabla 4.14 Parámetros fijos del modelo para trímeros ($n = 3$) y pentones ($n = 5$). Los valores de la masa se obtienen dividiendo la masa de la cápside entre el número de capsómeros (20 o 12) y las distancias de equilibrio, tomando el interrradio como el radio promedio de la cápside y aplicando (3.31). La masa de la cápside y el radio promedio de la cápside se tomaron de la base de datos VIPERdb.

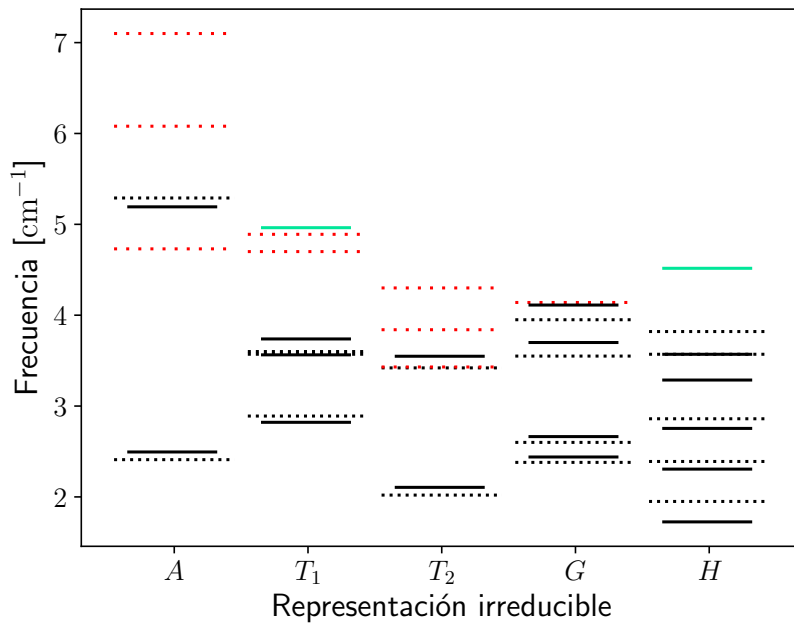
n	m	θ_{e_n} [°]	r_{e_n} [10^{-9} m]	M_n [10^{-22} kg]
3	50	69.095	6.400	1.089
5	50	58.283	8.587	1.815

15 variables, a saber, los dos momentos de inercia diferentes (I_z y $I_x = I_y$) y las 13 constantes de fuerza del modelo de interacción binaria que se dan en tablas 2.1-2.3. La distancia de equilibrio r_e también se ha fijado para reproducir el tamaño real del virus. Por último, se ha dado un valor entero fijo al parámetro de potencia m , que determina el alcance de la interacción.

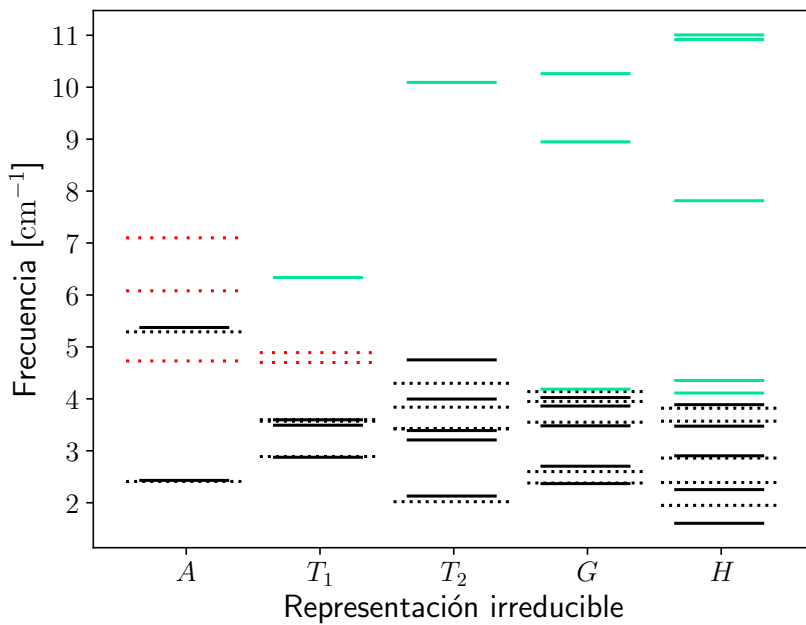
Los valores asignados a estos parámetros fijos se recogen en la Tabla 4.14. Por lo tanto el número de constantes de fuerza coincide con el número de parámetros libres del modelo de interacción p_i , $i = 0, \dots, 12$, y ambos conjuntos están relacionados por la transformación lineal dada en las tablas 2.1, 2.2 y 2.3; así se pueden obtener fácilmente los valores de un conjunto a partir de los del otro. Dado el alto valor de m , la interacción es sólo a primeros vecinos.

Los valores óptimos de los 15 parámetros libres se obtienen minimizando \mathcal{E} . Para ello se ha empleado también la optimización global mediante el MSC. Aquí se presentarán los resultados para el mayor subconjunto de frecuencias objetivo tomadas de la Tabla 4.13 que contiene los dos modos de respiración A a 2.41 cm^{-1} y 5.29 cm^{-1} , los tres primeros modos T_1 (a 2.89 , 3.57 y 3.60 cm^{-1}), los cinco modos T_2 para los trímeros, y los dos primeros para los pentones (para este tipo de capsómeros el modelo predice sólo dos modos T_2), los cinco modos G para los trímeros y los cuatro primeros para los pentones (el modelo predice sólo cuatro modos G en este caso), y los cinco modos H . Por lo tanto, se tienen $f = 20$ frecuencias objetivo para los trímeros y $f = 16$ para los pentones.

Los conjuntos de parámetros óptimos obtenidos para esta muestra se presentan en la Tabla 4.15, junto con los correspondientes valores de la función de coste. Un resultado interesante es que, dado que el modelo completo de interacción binaria propuesto conduce a una configuración de equilibrio de



(a) Modos normales del VSNT con pentones.



(b) Modos normales del VSNT con trímeros.

Figura 4.8 Modos normales por especies de simetría. Las líneas punteadas se corresponden con las frecuencias objetivo de la Tabla 4.13 y las sólidas, con los resultados del modelo de grano grueso. El color negro indica las frecuencias incluidas en la función de coste \mathcal{C} y el rojo, las excluidas del conjunto objetivo. El color turquesa se utiliza para las frecuencias adicionales predichas por el modelo.

Tabla 4.15 Mínimos globales de las funciones de coste \mathcal{E} y los correspondientes valores óptimos de las constantes de fuerza y los momentos de inercia para trímeros ($n = 3$) y pentones ($n = 5$). Las unidades de las constantes de fuerza se han convertido a N/m dividiéndolas entre $r_{e_n}^2$. En cada caso, existe un conjunto enantiomérico equivalente de valores de constantes de fuerza con sólo un cambio en los signos de cinco constantes de fuerza: $k_{r\phi}$, $k_{r\chi^+}$, $k_{\phi\theta^+}$, $k_{\theta^+\chi^+}$ y $k_{\theta^-\chi^-}$

n	\mathcal{E}	k_r	k_ϕ	k_{θ^+}	k_{χ^+}	$k_{r\phi}$	$k_{r\theta^+}$	$k_{r\chi^+}$
[N/m]								
3	0.053	39.72	6.874	27.54	15.67	3.568	-24.53	10.99
5	0.047	19.86	0.335	0.389	3.115	1.414	-1.747	3.535

n	$k_{\phi\theta^+}$	$k_{\phi\chi^+}$	$k_{\theta^+\chi^+}$	k_{θ^-}	k_{χ^-}	$k_{\theta^-\chi^-}$	$I_x = I_y$	I_z
[N/m]							[$M_n r_{e_n}^2$]	
3	-9.213	9.508	-14.29	2.543	9.770	0.671	0.295	0.904
5	-0.153	1.162	0.180	0.657	0.997	0.254	0.057	0.196

la cápside con la simetría del grupo icosaédrico I , hay dos mínimos globales enantioméricos equivalentes de la función de coste que se transforman el uno en el otro por inversión y proporcionan el mismo espectro. Estos dos mínimos globales comparten los valores de todas las constantes de fuerza excepto $k_{r\phi}$, $k_{r\chi^+}$, $k_{\phi\theta^+}$, $k_{\theta^+\chi^+}$, y $k_{\theta^-\chi^-}$, que cambian de signo. Sólo se da uno de estos dos conjuntos en la Tabla 4.15. De las propiedades de escala del problema de modos normales, resulta que las constantes de fuerza óptimas dadas en la Tabla 4.15 (en unidades de fuerza/longitud) son independientes de la escala de longitud del problema, r_{e_n} , y sólo cambian si la escala de masa, dada por la masa del capsómero M_n , cambia. Una vez fijadas estas dos escalas, la escala de energía, p_0 , está determinada por el ajuste y depende del valor dado al parámetro de rango de interacción m .

Por otra parte, la función de coste \mathcal{E} (4.1) es más fácil de optimizar eliminando constantes multiplicativas y elevando al cuadrado, es decir, optimizando en su lugar la función \mathcal{E}' :

$$\mathcal{E}' = \sum_{i=1}^f \left(\frac{\omega_{ci}^2 - \omega_{ti}^2}{\omega_{ti}^2} \right)^2. \quad (4.2)$$

La motivación es que en primer lugar, en el caso más sencillo, la relación entre el cuadrado de una frecuencia y una constante de fuerza es lineal (el típico caso de un muelle único ligado a una masa única, $\omega^2 = \frac{k}{m}$, o un muelle que genera un momento en torno a un eje ligado a un disco, $\omega^2 = \frac{k}{I}$, son lineales con respecto de constantes de fuerza y también con respecto de los inversos de la masa y del momento de inercia, respectivamente) y, en segundo lugar, que el minimizador local L-BFGS-B (Sección 3.1.1) es particularmente eficiente en problemas cuadráticos. La pretensión es, por lo tanto, que la optimización de \mathcal{C}' se asemeje a un ajuste por mínimos cuadrados de una función lineal. Igualmente, en vez de ajustar los momentos principales de inercia directamente, se ajustan sus inversos evitando así ceros en el denominador. Con estas consideraciones, a pesar de que la relación real entre las constantes de fuerza y las frecuencias son generalmente más complejas, apenas unos pasos del MSC (menos de diez) basta para encontrar el mínimo global cuando se parte de un conjunto de parámetros aleatorio. Existe un mínimo competitivo con un coste ligeramente superior en el caso de pentones. Sin embargo, sus constantes de fuerza y momentos de inercia son próximos, como lo son el mínimo global y dicho mínimo competitivo. Estas características proporcionan solidez a los parámetros óptimos del modelo ya que apuntan a que pequeñas variaciones implican aproximadamente los mismos resultados. La Fig. 4.8 compara el espectro de frecuencias predicho por los modelos óptimos de grano grueso con los datos objetivo de la Tabla 4.13.

Los resultados muestran que las frecuencias de los dos modos totalmente simétricos (modos A) coinciden dentro de la precisión computacional, con las predicciones analíticas dadas en las ecuaciones (2.19) y (2.20), que se obtuvieron suponiendo interacciones de contacto con frustración cero. Por lo tanto, los resultados confirman las hipótesis realizadas en el diseño del modelo de interacción. La energía de enlace esperada de la cápside $E_b = 30p_0$ se ha obtenido en ambos casos.

Ambos modelos (trímeros y pentones) son capaces de reproducir las frecuencias objetivo dentro de un error del 5%. No obstante, el modelo de trímeros es capaz de contabilizar más modos intercapsoméricos que el modelo de pentones, como se esperaba según las descomposiciones (3.34) y (3.33). El error cometido se puede explicar sobre la base de que la rigidez de las subunidades es una aproximación. De hecho, los resultados atomísticos de Dykeman y Sankey [1] revelan cierto grado de mezcla entre movimientos rígidos y no

rígidos, a pesar de lo cual, el trabajo presentado aquí demuestra que los modos de grano grueso que congelan adecuadamente muchos de los grados de libertad del problema real pueden ajustarse con gran precisión a su espectro de modos normales de baja frecuencia. Por lo tanto, para la cápside vacía del VSNT no hay diferencia significativa entre los dos ajustes para hacer una elección entre trímeros y pentones como las subunidades óptimas.

En general, los modos normales implican la excitación de todos los grados de libertad internos del par de capsómeros y, por tanto, sus frecuencias van a depender de todas las constantes de fuerza y momentos de inercia cuando uno los cambia en la vecindad de sus valores óptimos. Existe, por supuesto, la excepción de los modos A que, como se ve en las ecuaciones (2.19) y (2.20) sólo implican las coordenadas χ^+ y r y las correspondientes constantes de fuerza k_r , k_{χ^+} y $k_{r\chi^+}$ junto con el momento de inercia I_z y la propia masa M_n . Las otras excepciones se encuentran sólo para la cápside reproducida con pentones. Reduciendo las representaciones Γ_r y Γ_t cuyas bases son, respectivamente el conjunto de los 12 vectores de rotación y 12 vectores de desplazamiento a lo largo de cada eje fijo del cuerpo del penton z se obtiene la descomposición $\Gamma_r = \Gamma_t = A \oplus T_1 \oplus T_2 \oplus H$. La cápside del penton tiene sólo dos modos A y dos modos T_2 . Por lo tanto, los modos T_2 comparten la propiedad conocida de los modos A , es decir, todos estos modos son combinaciones lineales de sólo 24 coordenadas anteriores. Como consecuencia de esto, los modos T_2 no pueden excitar ni ϕ^+ ni θ^+ y no dependen, por tanto, de las constantes de fuerza en las que cualquiera de estas coordenadas aparezca como subíndice, ni del momento de inercia I_x . Otra implicación de las descomposiciones anteriores es que los modos G de la cápside con pentones no pueden excitar ninguna de las 24 rotaciones y traslaciones anteriores, por lo que la frecuencia de estos modos no puede depender de I_z . Para la cápside de trímeros, las representaciones correspondientes de 20 dimensiones Γ_r y Γ_t se reducen como $\Gamma_r = \Gamma_t = A \oplus T_1 \oplus T_2 \oplus 2G \oplus H$ y la simetría no impone restricciones a la dependencia de los parámetros de los modos, con la excepción de los dos modos A . Todas estas predicciones son confirmadas por los cálculos.

Con los parámetros fijos dados en la Tabla 4.14 y los valores óptimos de las constantes de fuerza dados en la Tabla 4.15 se pueden calcular fácilmente las seis frecuencias de los modos normales de un par aislado de capsómeros en la configuración de equilibrio de su interacción binaria. Los valores obtenidos para los trímeros y pentones se recogen en la tabla 4.16. Esta tabla presenta un

Tabla 4.16 Modos normales para la interacción binaria para trímeros y pentones en cm^{-1} empleando los valores óptimos de la Tabla 4.15.

n	ω_1	ω_2	ω_3	ω_4	ω_5	ω_6
3	0.76	2.73	2.84	3.22	3.98	8.98
5	1.21i	0.99	1.65	2.31	2.43	3.32

resultado notable: una de las frecuencias tiene un valor imaginario ($1.21i \text{ cm}^{-1}$) para los pentones, lo que significa que la configuración de equilibrio corresponde a un punto estacionario que es inestable a lo largo de esta coordenada de modo (un estado de transición) para un par de pentones. Un par de trímeros, por el contrario, proporciona un punto fijo estable para la configuración de equilibrio correspondiente. Este es un resultado robusto que también se desprende del ajuste de la forma de interacción binaria más sencilla $V_{ij} = V_{ij}^{(0)} + V_{ij}^{(1)}$ a las mismas frecuencias objetivo, e incluso del ajuste de $V_{ij} = V_{ij}^{(0)}$ a un conjunto de frecuencias objetivo más bajas. Estos últimos resultados son completamente congruentes con el conocimiento actual sobre las propiedades estructurales del VSNT. En primer lugar, el ajuste realizado aquí utiliza las frecuencias objetivo obtenidas por Dykeman y Sankey para la cápside vacía del VSNT utilizando un enfoque atomístico, que partía de una estructura determinada mediante la minimización local de la energía de la estructura del Protein-Data-Bank 2BUK en un campo de fuerza clásico [1, 98]. Los valores reales de las frecuencias de la cápside confirman la estabilidad, al menos local, de dicha estructura. Obviamente, los parámetros óptimos obtenidos del ajuste de nuestro modelo de grano grueso a estos datos conducen igualmente en ambos casos, los trímeros y los pentones, a configuraciones de cápside localmente estables. Sin embargo, mientras que la configuración de los trímeros corresponde a un mínimo global de la superficie de energía potencial de la cápside V , la de los pentones es sólo un mínimo local y hay otras estructuras con energías significativamente menores. La existencia de estas configuraciones más estables para la cápside de pentones es una consecuencia de la inestabilidad inferida de la correspondiente configuración de equilibrio binario a lo largo de su modo inestable, donde existirán estructuras de menor energía para el par de pentones. Las configuraciones inestables del par se estabilizan localmente en la cápside, pero más allá de este punto estable en el espacio de configuración de la cápside, se encontrarán las estructuras asimétricas de menor energía en las que algunos de los pares

de capsómeros han abandonado sus estructuras inestables. La estructura icosaédrica de la cápside podría entonces ser inestable frente a las fluctuaciones térmicas. Aunque este modelo optimizado sería estrictamente preciso dentro de una vecindad suficientemente pequeña alrededor de las configuraciones de equilibrio elegidas, tanto del par de capsómeros como de la cápside completa, y la ampliación de esta precisión más allá de esta región requeriría una elección más cuidadosa de las funciones $F_i(r)$, todavía puede proporcionar alguna idea sobre los cambios estructurales que la inestabilidad pentón-pentón. En concreto, moviéndonos en la dirección del modo inestable de la interacción binaria encontramos mínimos de energía estables en los que se rompe la simetría C_2 y se reduce la distancia intercapsómera. Estas nuevas estructuras de equilibrio se observan también en los mínimos de energía más profundos que existen ahora en la cápside.

Hay trabajos experimentales y teóricos que indican que la cápside vacía del VSNT es inestable a temperatura ambiente [17, 153–157]. Arkhipov y sus colaboradores utilizan un método de dinámica molecular de grano grueso con una resolución de 200 átomos para demostrar que esta cápside vacía se colapsa en una estructura asimétrica y significativamente comprimida. Estos resultados son, por tanto, totalmente consistentes con los obtenidos en esta memoria. Resulta posible explicar la ausencia de esa inestabilidad en el modelo de grano grueso basado en trímeros. El trabajo experimental de Ford y sus colaboradores [155] se centra en el papel de las interacciones de unión ARN-cápside en el ensamblaje del VSNT, según el cual, la cápside no es capaz de ensamblarse en ausencia de ARN. Sus resultados implican la relevancia de estas uniones ARN-cápside en la estabilización de la estructura de la cápside, superando las barreras de repulsión electrostática entre las proteínas alrededor de los ejes de simetría de tercer orden, haciendo de los trímeros las subunidades relevantes de la cápside cuando el ARN se encuentra en su interior. En otras palabras, la inestabilidad de la cápside vacía se localiza alrededor de sus ejes de tercer orden y los enlaces que aparecen allí con el ARN introducen la rigidez de los trímeros necesaria para estabilizar la cápside. El modelo de grano grueso de trímeros produce en la cápside el mismo efecto y elimina los modos inestables pues por definición, se considera al trímero un sólido rígido. En cambio, éstos siguen presentes en el modelo con pentones, ya que los tres pentones alrededor de cada eje de simetría de tercer orden pueden, en este caso, moverse independientemente. Los efectos de esas barreras de repulsión entre las proteínas

de la cápside deben estar presentes en el campo de fuerza de la cápside vacía utilizado por Dykeman y Sankey y, por tanto, en el correspondiente espectro de modos normales de baja frecuencia. Se ha demostrado aquí que el ajuste a este espectro de un modelo de grano grueso apropiado puede descubrir las características de la interacción detrás de las propiedades espectrales.

4.3. Hendimiento virtual del VDR

Para poner a prueba la generalización del modelo de interacción fuera del régimen lineal, se pretende reproducir, al menos dentro de la incertidumbre experimental, el hendidamiento cuasiestático de la cápside vacía del VDR ($T = 1$). Se sabe que está formado por trímeros, que presenta unas constantes elásticas de 0.58 ± 0.13 , 0.56 ± 0.15 y 0.58 ± 0.10 N/m a lo largo de los ejes de simetría de quinto, tercer y segundo orden, respectivamente [104], que el trabajo de extracción de un trímero es de 217 kJ/mol y que la hendidura crítica promedio es de ~ 2 nm [106]. Hablar de constante elástica más allá del régimen de respuesta lineal es un abuso del lenguaje. Lo que se entiende en este contexto por constante elástica es la tasa de variación máxima de la fuerza de reacción con respecto de la hendidura practicada [158].

Para el modelo de interacción adaptado a la dinámica, se fija pues $p_0 = \frac{1}{3} \cdot 217 \text{ kJ/mol}$ (liberar un trímero requiere romper tres enlaces) y, tras consultar la base de datos VIPERdb y tomar el radio promedio como el interruido $r_m = 13.8$ nm, la distancia de equilibrio entre trímeros es $r_e = 9.20$ nm. Dado que para trímeros $n = 3$ y la estructura es un icosaedro regular, $\cos \theta_e \simeq 0.3568$ (ver Tabla 3.1). Por lo tanto, se puede ajustar p_1 , p_2 , p_3 , m' , m y r_0 entre los números reales positivos, lo cual implica que las constantes de fuerza k_r , k_ϕ , k_{θ^+} , k_{χ^+} sean positivas. Concretamente, la primera contribución de k_{θ^+} (2.25) también debe ser positiva ($k_{\theta_1^+} = p_2 s_n^2 > 0$) ya que la segunda contribución ($k_{\theta_2^+} = k_r(r_0 - r_e)^2 / (r_e \tan \theta_e)^2$) es positiva de por sí ya que $k_r > 0$ se ha impuesto previamente. Es más provechoso, en la práctica, barrer sobre $k_{\theta_1^+}$ que sobre k_{θ^+} ya que esta última opción supone descartar ocasionalmente combinaciones con $p_2 < 0$. El papel de la temperatura no se valora de manera directa sino que el modelo de interacción debe interpretarse como un modelo efectivo de energía libre.

Para evaluar la idoneidad de un conjunto de valores para las variables empleadas, se define una función de coste \mathfrak{C} que pondera por igual cinco objetivos. Los tres primeros objetivos son los errores relativos de las tres constantes elásticas por eje k_{C_i} , el cuarto objetivo es el error relativo de la hendidura crí-

Tabla 4.17 Intervalos de las variables empleadas para muestrear el hendimiento de la cápside vacía del VDR. Las cuatro primeras variables están divididas entre r_e^2 con $r_e = 9.2$ nm para tener unidades de unidades de [N/m].

k_r	k_ϕ	$k_{\theta_1^+}$	k_{χ^+}	m'	r_0
					[r_e]
	[N/m]				
[0.1, 2.0]	[0.0, 2.0]	[0.0, 2.0]	[0.0, 2.0]	[1.1, 1.9]	[0.1, 1.5]

tica promedio h y el quinto, el error relativo de la energía total de la cápside antes de ser hendida V con respecto del que resultaría en las mismas condiciones si las interacciones entre trímeros fueran por contacto solamente, es decir, $V_o = -30p_0$:

$$\mathfrak{E} = \frac{1}{5} \left[\left(1 - \frac{k_{C_2}}{k_{C_{2,o}}}\right)^2 + \left(1 - \frac{k_{C_3}}{k_{C_{3,o}}}\right)^2 + \left(1 - \frac{k_{C_5}}{k_{C_{5,o}}}\right)^2 + \left(1 - \frac{h}{h_o}\right)^2 + \left(1 - \frac{V}{V_o}\right)^2 \right], \quad (4.3)$$

con $h = \frac{1}{3}(h_{C_2} + h_{C_3} + h_{C_5})$. Así, \mathfrak{E} representa el error relativo cuadrático promedio de los cinco objetivos. El resultado de hendir una cápside no es analítico y requiere partir y mantener el eje de simetría explorado a lo largo del proceso. La simulación del hendimiento toma un tiempo superior a la hora, por lo general, incluso paralelizando los tres ejes, luego una minimización basada en gradientes resultaría demasiado larga. Por lo tanto, el proceso de optimización se divide en dos etapas: Inicialmente, se lleva a cabo un barrido de 4000 puntos aleatorios distribuidos uniformemente entre los intervalos impuestos en la Tabla 4.17: El límite inferior de 0.11 N/m para k_r , garantiza $m > 6$, mientras que en el resto de constantes elásticas, se rebaja a cero, permitiendo un movimiento libre con respecto de la coordenada asociada. El máximo valor posible para las constantes elásticas se estima en 2 N/m (unas cuatro veces el valor de las constantes elásticas que se pretenden reproducir) que, posteriormente, se entenderá que está sobrestimado. Los intervalos de m' son compatibles con su definición $m' \in (1, 2)$ y los de r_0 se imponen para que tengan sentido físico, en particular, la distancia a segundos vecinos para las caras de un icosaedro es de aproximadamente $1.61 r_e$ y, por otra parte, una distancia nula entre capsómeros implicaría figuras planas, lo cual no es admisible, luego finalmente se da un margen aproximado de $0.10 r_e$ por encima de cero y por debajo de $1.61 r_e$, respectivamente. Como segunda etapa, se alimenta el MBA con la tanda de

mejores valores del muestreo aleatorio. En esta segunda etapa, no parece haber valores críticos para los parámetros del método. El tamaño TMA es adecuado entre 4 y 8, es decir, que se puede alimentar la memoria MA del método entre los 4 y 8 valores más bajos del barrido (sus funciones de coste se encuentran entre 0.06 y 0.12 aproximadamente). La tasa TCMA se puede escoger entre 0.7 y 0.9, la TAT, entre 0.2 y 0.4 y los AB, entre 0.2 y 0.6 veces la desviación típica de las variables con las que inicialmente se alimenta el método. En total se corren 30 trayectorias con 100 pasos del MBA en cada una.

Para decidir si la calidad de la optimización global de los parámetros del modelo es suficiente (y en consecuencia, si el modelo es válido para reproducir los datos experimentales), se toman en cuenta dos consideraciones: que la función de coste sea aceptable y que la interacción entre trímeros sea despreciable salvo a primeros vecinos. Para decidir si la función de coste es razonable, se consideran las incertidumbres experimentales de las constantes elásticas por cada eje, se asume que el error de la hendidura crítica promedio es de 0.1 nm y que se logra una interacción estricta a primeros vecinos, es decir $V = V_0$. Así, se debe lograr un valor inferior a:

$$\mathfrak{C}_{\text{máx}} = \frac{1}{5} \left[\left(\frac{0.10}{0.58} \right)^2 + \left(\frac{0.15}{0.56} \right)^2 + \left(\frac{0.13}{0.58} \right)^2 + \left(\frac{0.1}{2.0} \right)^2 + \left(\frac{0}{30} \right)^2 \right] \simeq 0.0308 .$$

El MBA devuelve un mínimo global con un coste de 0.013, luego no resulta necesario continuar el proceso de optimización global para obtener resultados compatibles con los valores experimentales dentro de sus incertidumbres. El segundo requisito, parece cumplirse también ya que la energía de la cápside antes de ser hendida es de $-30.0 p_0$ con los parámetros del mínimo global obtenido. Sin embargo, esto podría deberse a cancelaciones accidentales de los términos anisótropos. Para asegurar que las interacciones son por contacto solamente, se comprueba el valor de la interacción binaria a segundos vecinos, que resulta ser del orden de $10^{-4} p_0$, de modo que, en efecto, resulta despreciable. Finalmente y para mayor seguridad, se averigua el mínimo de energía global de los veinte trímeros. Éste es de $-30.0 p_0$ y toma la configuración de icosaedro regular, tal y como es deseable, ya que coincide con el valor y la configuración previos al hendimiento. Con esto, termina la validación del resultado.

El mínimo global que devuelve el MBA se recoge en la Tabla 4.18 y se expresan con dos cifras significativas tanto el valor como las variables. La razón es que los siguientes mínimos del método de optimización difieren aproximada-

Tabla 4.18 Mínimo global de la función de coste empleada para reproducir el hendimiento del VDR y las variables que conducen al mismo. Las cuatro primeras variables están divididas entre r_e^2 con $r_e = 9.2$ nm para tener unidades de unidades de [N/m]. El valor de la constante de fuerza completa k_{θ^+} es de 0.051 N/m.

\mathfrak{C}	k_r	k_ϕ	$k_{\theta_1^+}$	k_{χ^+}	m'	r_0
	[N/m]					$[r_e]$
0.013	0.48	1.7	0.0027	0.22	1.8	0.17

Tabla 4.19 Resultados eje por eje del hendimiento virtual del VDR. Se muestran las constantes elásticas, las hendiduras críticas y las energías de activación.

k_{C_2}	k_{C_3}	k_{C_5}	h_{C_2}	h_{C_3}	h_{C_5}	E_{aC_2}	E_{aC_3}	E_{aC_5}
[N/m]			$[r_e]$			$[p_0]$		
0.53	0.46	0.67	0.18	0.24	0.21	4.9	7.0	7.9

mente en un diez por ciento en sus variables y se toma como el error, a su vez, de las variables del mínimo global. La figura 4.9 muestra el resultado de aplicar las variables del mínimo global del MBA en el experimento de hendimiento virtual del VDR.

A partir del hendimiento virtual, resulta posible suministrar una información no contenida en los resultados experimentales: la energía de activación de la rotura, eje por eje; la hendidura crítica, también eje por eje y no sólo en promedio. Los resultados más importantes de este hendimiento rezan en la Tabla 4.19.

Las energías de activación la rotura de la cápside no muestran correlación con las constantes elásticas ni con las hendiduras críticas, al menos, según este hendimiento virtual, para la cápside vacía del VDR. Con todo, las propiedades conocidas experimentalmente se han reproducido con un error compatible. No obstante, teniendo en cuenta que la hendidura crítica promedio resulta de $0.21 r_e$ frente a $0.217 r_e$ de los experimentos y que la energía antes del hendimiento es de $-30.0 p_0$, se desprende que la condición más fácil de satisfacer para el modelo adaptado fuera del régimen lineal y bajo la función de coste \mathfrak{C} es, en primer lugar, la de ser una interacción prácticamente restringida a primeros vecinos y, en segundo lugar, la de reproducir la hendidura promedio.

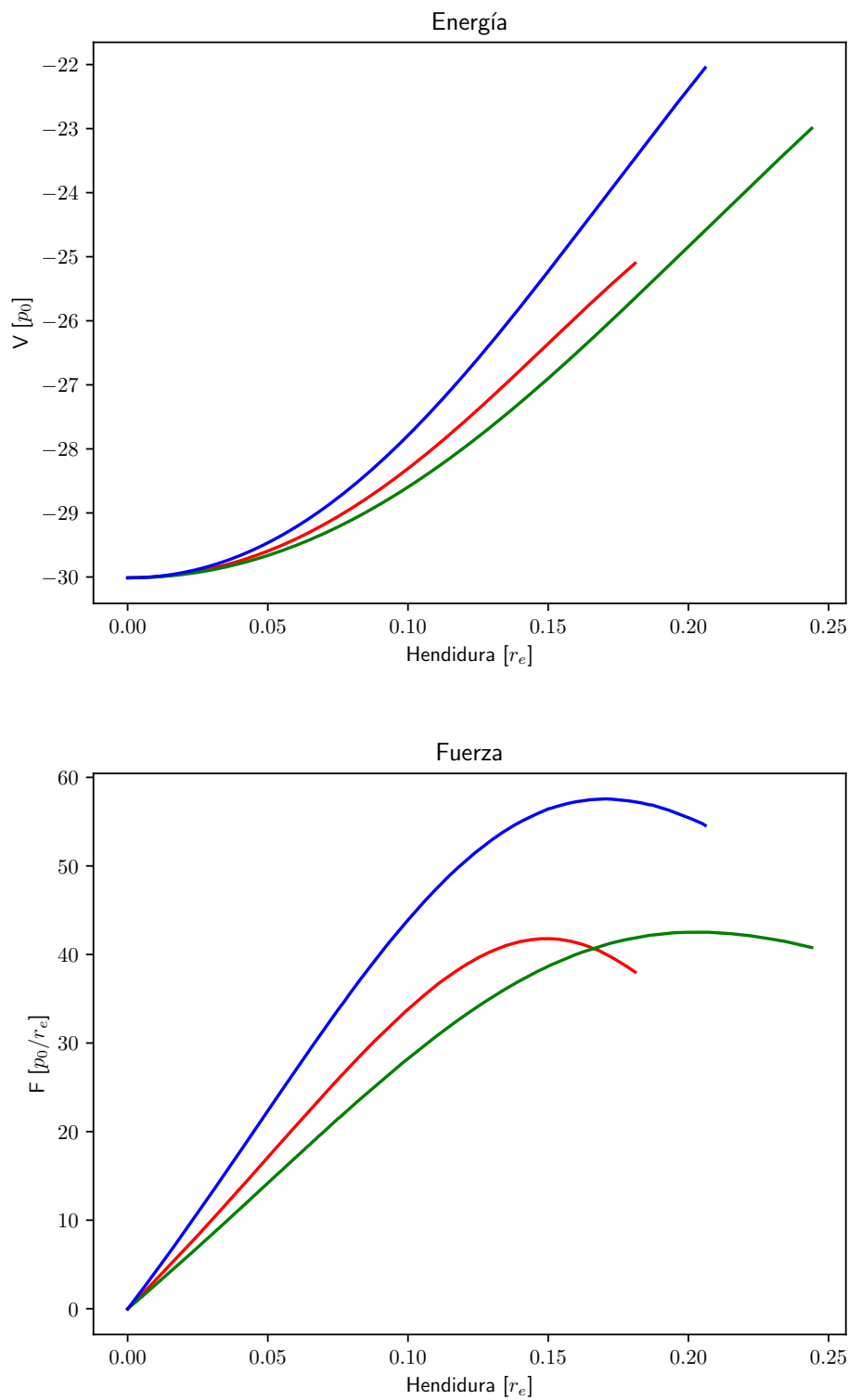


Figura 4.9 Curvas de energía y fuerza durante el hendimiento virtual de la cápside con los parámetros óptimos a lo largo de los ejes C_2 , C_3 y C_5 , en colores rojo, verde y azul, respectivamente.

Ajustar las constantes elásticas, eje por eje, resulta la labor más exigente. Por supuesto, un potencial con un mayor número de parámetros o una optimización global más prolongada podrían mejorar todavía más los resultados obtenidos. No obstante, no resulta necesario ya que el objetivo se ha logrado satisfactoriamente, que era reproducir dentro de las incertidumbres experimentales los resultados ajustados con un modelo de interacción simple ("efecto libro", ver Sección 2.2.2) pero suficiente para activar la influencia de todas las coordenadas de simetría de la interacción binaria.

Tabla 4.20 Parámetros del potencial adaptado a la dinámica fuera del régimen lineal calculados a partir de las variables ajustadas en la tabla 4.18.

m	m'	r_0	p_1	p_2	p_3
		$[r_e]$	$[p_0]$		
13	1.8	0.17	1400	2.2	42

Las figuras 4.10 y 4.11 muestran cómo cambia el potencial de interacción entre dos trímeros con los parámetros de la Tabla 4.20, de donde se puede extraer el desplazamiento máximo de cada coordenada adaptada a la simetría compatible con aportar una energía p_0 . A partir de la tabla 4.20 se deduce que la forma preferente de adaptarse el sistema binario frente a aportes de energía es cambiar su apertura θ^+ , lo cual se explica en parte por el bajo valor de p_2 . Por el contrario, la interacción binaria evitará adaptar sus coordenadas ϕ^+ y θ^- , como efecto del gran valor de p_1 .

Tabla 4.21 Desplazamientos según cada coordenada de simetría para la interacción binaria de los trímeros del VDR.

Desplazamiento	r^+	ϕ^+	θ^+	χ^+	θ^-	χ^-
		[rad]				
Aditivo	∞	0.041	0.19	0.11	0.037	0.11
Substractivo	0.052	0.041	2.4	0.11	0.037	0.11

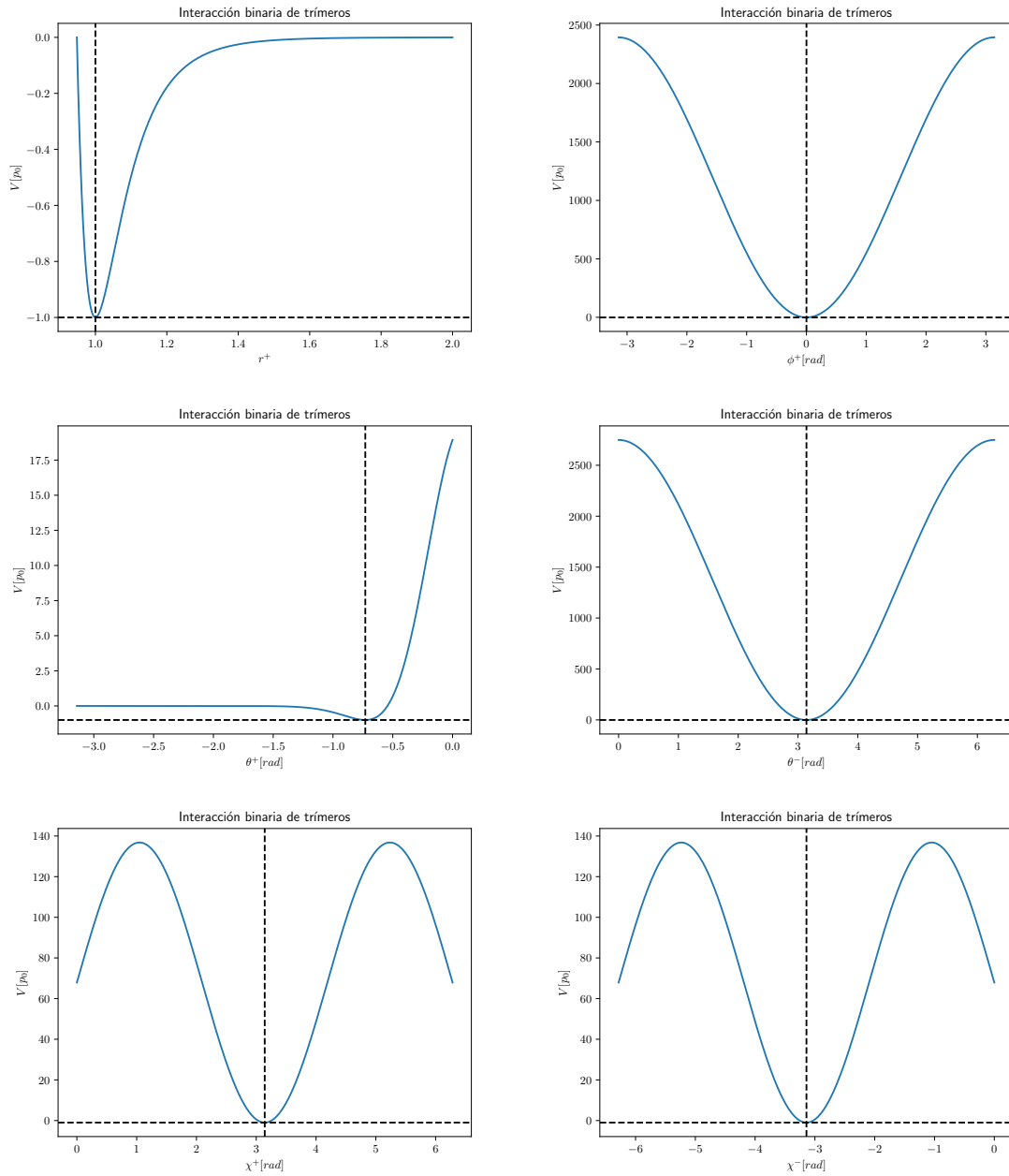


Figura 4.10 Curvas de energía de la interacción binaria cuando, dejando las demás coordenadas adaptadas a la simetría, se varía una de ellas. La intersección de las líneas negras entrecortadas muestra la configuración de equilibrio de los trímeros.

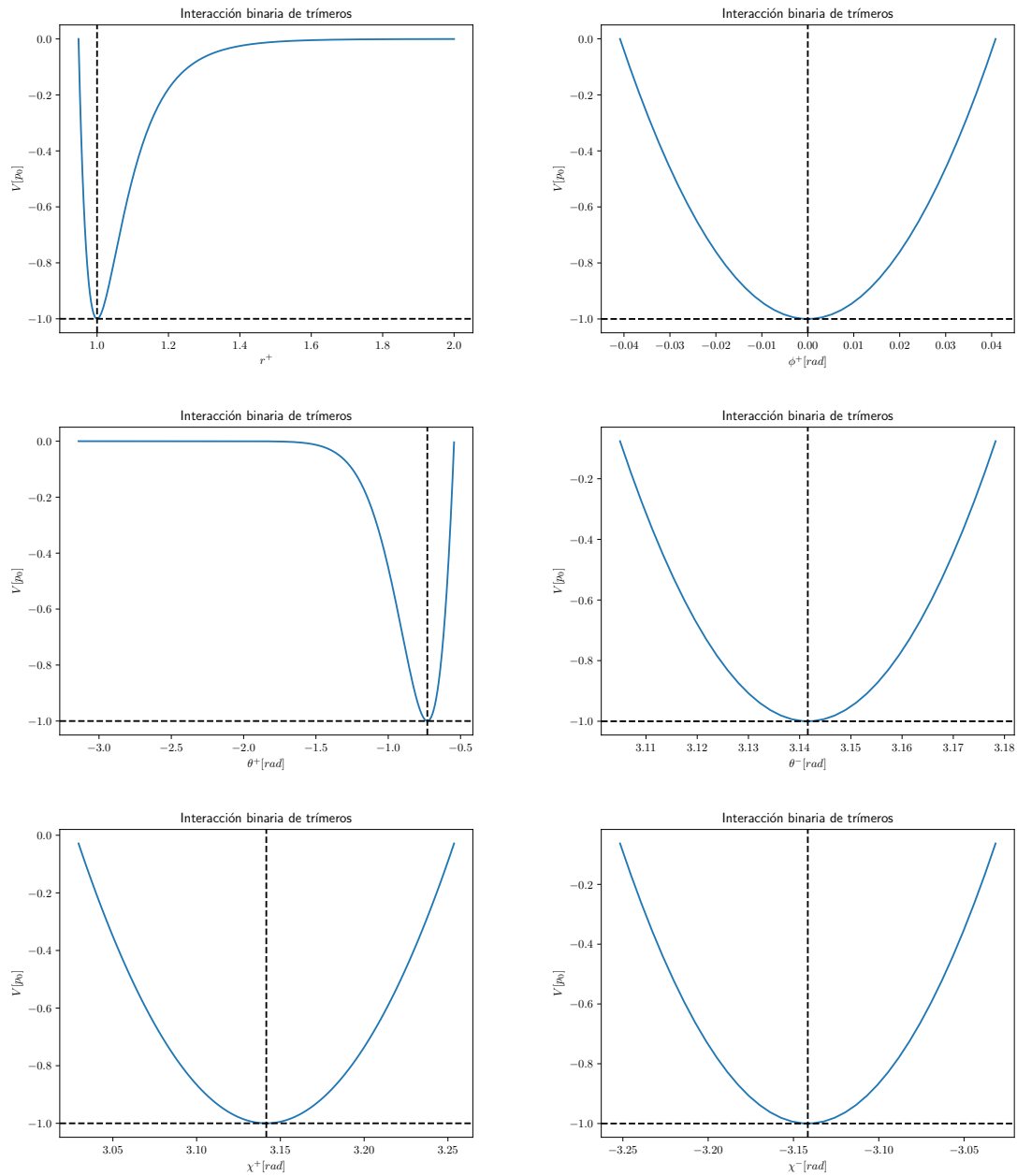


Figura 4.11 Región de las curvas de energía de la interacción binaria cuando, dejando las demás coordenadas adaptadas a la simetría, se varía una de ellas hasta aportar, como mucho, una energía p_0 . El caso r^+ ya que se observa de por sí con claridad en la Figura 4.10, luego no cambia. La intersección de las líneas negras entrecortadas muestra la configuración de equilibrio de los trímeros.

Capítulo 5

Conclusiones

La generación de modelos de grano grueso ha resultado útil para comprender diversas propiedades de las cápsides víricas. Su versatilidad ha permitido realizar a lo largo de esta tesis tres estudios diferenciados: predicción de estructuras icosaédricas, dinámica en régimen lineal y mecánica en régimen no lineal.

En cuanto a la predicción de estructuras, el objetivo principal ha sido derivar funciones de diseño de mínima complejidad cuyos mínimos globales fuesen las estructuras observadas en cápsides víricas icosaédricas. Así, desde el punto de vista de la optimización, la función de diseño es una función de coste. La intención ha sido revelar las condiciones más simples que conducen a estas estructuras. El contenido de información y la complejidad de estas funciones de diseño están directamente relacionadas con el número de partículas de la estructura objetivo y el número de parámetros necesarios en la función de diseño. El procedimiento es identificar el número de mínimos globales estructuralmente diferentes N_g en el espacio de parámetros de una función de diseño dada para un número fijo de partículas. Este espacio incluye los parámetros en \mathcal{D} que no han sido escalados a uno o fijados a cero. Cada uno de los distintos mínimos globales estructuralmente diferentes de \mathcal{D} es un posible estado objetivo de la función de diseño. Entonces, asignando pesos iguales a todos ellos, la medida del contenido de información de la función de diseño es $S_{cf} \sim \log(N_g)$. Esta medida corresponde a la máxima entropía de Shannon para un sistema con N_g estados [159] que en este caso se sabe que está directamente relacionada con la complejidad de Kolmogorov [160]. Dos ejemplos sirven para ilustrar el uso de esta medida de complejidad: las cápsides $T = 3$ y $T = 4$ con un modelo de grano grueso basado en capsómeros. La cápside $T = 3$

es la estructura objetivo de una función de coste de Thomson con 32 partículas, y sin parámetros ajustables, por lo que existe un único mínimo global ($N_g = 1$, $S_{cf} = 0$). En cambio, la función de coste $T = 4$ requiere dos conjuntos de partículas (12 pentones p y 30 hexones h) con dos parámetros de interacción ajustables ($K_{h,h}$ y $K_{p,h}$ pues $K_{p,p} = 1$ tras el escalado). En este espacio de parámetros bidimensional se pueden identificar al menos dos estructuras diferentes: si $K_{h,h} = K_{p,h} = K_{p,p} = 1$, se recupera el problema de Thomson para 42 partículas donde el mínimo global no es icosaédrico sino que tiene grupo puntual D_{5h} [78, 79]. Sin embargo, si $K_{h,h} \simeq K_{p,h} \simeq 0,1$ el mínimo global se corresponde con la estructura $T = 4$. Sólo con esto, ya se puede afirmar que $N_g \geq 2$. Consecuentemente, la complejidad S_{cf} para $T = 4$ es mayor que para $T = 3$. En general, N_g depende tanto del número de partículas como del número de parámetros, y se necesitaría una búsqueda sistemática en el espacio de parámetros para identificar todos los posibles mínimos globales. Cuando el número de parámetros aumenta, la complejidad no puede disminuir. También, es esperable que la complejidad aumente con el número de partículas, excepto quizás en los tamaños de números mágicos, cuando existe un empaquetado particularmente ventajoso que pueda extenderse sobre un rango relativamente amplio dentro del espacio de parámetros.

Otra cuestión relevante es la complejidad de las propias estructuras de los objetivos. Consideremos, por ejemplo, una distribución completamente aleatoria de 12 partículas idénticas en la esfera. Está claro que hay que dar la ubicación de once de ellas con respecto de la primera para proporcionar la estructura. Sin embargo, si las 12 partículas están en los vértices de un icosaedro inscrito, entonces la posición de una sola partícula y su equivalencia con las demás por simetría es la única información necesaria. Desde la perspectiva de Kolmogorov, esta última geometría es más sencilla. Una medida precisa de esta complejidad S_{ts} puede formularse utilizando el concepto de órbitas y el grupo de permutaciones. Para la estructura aleatoria, el número de órbitas es igual al número de partículas; todas las partículas son no equivalentes y todas las permutaciones corresponden a estructuras diferentes. Por lo tanto, el número de permutaciones no equivalentes es de $12!$ y la correspondiente máxima entropía de esta geometría $S_{ts} \sim \log(12!)$ ($S_{ts} \sim \log(N!)$, en general). En el caso de la geometría icosaédrica, las 12 partículas equivalentes definen una órbita; todas las permutaciones corresponden a la misma estructura y $S_{ts} \sim \log(1) = 0$ en este caso si las partículas son indistinguibles. Esta idea se generaliza directamente

a más de una órbita, cuando sólo se identifican como nuevas estructuras las permutaciones entre partículas no equivalentes en órbitas diferentes. Desde este punto de vista, cuanto mayor sea el número de órbitas y partículas en una estructura dada, más compleja será.

Las cápsides icosaédricas más sencillas sólo requieren un número de unidades compatible con la simetría icosaédrica y la distribución uniforme de tales unidades, que sigue el patrón de empaquetado óptimo. Las excepciones a este empaquetado óptimo surgen cuando existen unidades intrínsecamente diferentes o las restricciones de simetría de las unidades impiden que las partículas se ubiquen en determinadas posiciones, bien porque las unidades sean asimétricas o porque el orden de la simetría axial sea incompatible con una posición dada. Por ejemplo, las proteínas son asimétricas y como unidades no pueden situarse en elemento de simetría alguno, como un eje de rotación o un plano de reflexión. Esta prohibición puede llevarse a cabo mediante el uso de campos externos o, de forma más sencilla, empleando huecos. Además, los huecos con frecuencia están presentes en las cápsulas reales, donde pueden estar asociados con una función biológica. En este caso, la construcción de una función de coste simple probablemente requerirá la consideración de los huecos como posibles unidades.

El empaquetado óptimo se ha incorporado a través del modelo de Thomson en la función de diseño si bien se encuentra expresada de forma genérica a priori. Se han incluido restricciones de simetría con campos externos *ad hoc*. En particular, se ha sugerido expresarlos como desarrollos en armónicos icosaédricos. Las funciones de diseño más sencillas se han obtenido asociando las partículas en conjuntos disjuntos no equivalentes con interacciones distintas o introduciendo huecos dotados de interacción, correspondientes con la ausencia de partículas. Se han obtenido funciones de coste relativamente sencillas para una amplia variedad de cápsides icosaédricas de una y dos capas.

Las dos medidas de complejidad introducidas en este trabajo permiten una clasificación de las cápsides icosaédricas. Según estudios anteriores [161], la complejidad aumenta con el número de órbitas en la estructura final, como en los resultados obtenidos, pero existen factores adicionales que afectan a la complejidad que emergen del propio diseño. Se han tratado algunas de las relaciones entre estas complejidades y otras consideraciones tales como la abundancia natural y los elementos esenciales del modelo necesarios para conseguir estas estructuras objetivo como estados básicos. Por ejemplo, en el análisis

comparativo de las complejidades de las cápsides $T = 3$ y $T = 4$ a escala de capsómero, ambas estructuras tienen el mismo número de órbitas (sólo 2) y, por tanto, una complejidad estructural similar S_{ts} . Sin embargo, mientras que la cápside de $T = 3$ tiene la forma más sencilla de Thomson para la función de coste, la de $T = 4$ requiere un campo externo o dos tipos de partículas, lo que implica un aumento significativo en la medida de complejidad S_{cf} . Esta observación está en consonancia con la dificultad encontrada en anteriores modelos de interacción de grano grueso para reproducir la cápside $T = 4$ [21, 38, 58] y los números relativos de cápsides $T = 3$ y $T = 4$ encontrados en la Naturaleza. Un aumento similar de la complejidad de la función de diseño se requiere generalmente para todas las estructuras $\langle h, 0 \rangle$.

Las cápsides icosaédricas más complejas son los nuevos diseños poliédricos propuestos por Twarock y Luque derivados de los entramados hexagonal y rombitrihexagonal [70]. No se conoce ninguna cápside de origen natural que siga estas construcciones, por lo que su mayor complejidad no parece proporcionar ninguna ventaja evolutiva ni estructural. Otro ejemplo de la relación entre la complejidad y los parámetros involucrados en la función de diseño se ha proporcionado, tomando capsómeros como unidades, para las cápsides $T = 7$, que aparecen como el mínimo global de la función de diseño más simple: el problema de Thomson. Esta función de diseño y la ubicación particular de los capsómeros sugiere que podrían estar contruidos a partir de un tipo único de capsómero con simetría axial de quinto orden (pentones). La cápside del Papilomavirus [141] es una realización de esta construcción.

En lo relativo a la dinámica en régimen lineal, ha resultado sorprendente que un cambio en la descripción de miles de partículas a tan sólo escasas decenas (doce y veinte) sin embargo no altere significativamente los modos normales globales. Y lo que es más, que aplicar así el modelo de grano grueso, permita inferir a partir del espectro el tipo de capsómero que realmente permite un ensamblaje ya que se ha concluido en este trabajo que, con pentones, la cápside vacía del VSNT simplemente no se autoensamblaría. Experimentalmente, se confirma que, en efecto, el material genético se enlaza en grupos de tres proteínas, es decir, en trímeros.

En lo referente a los modos normales, se ha diseñado un modelo minimalista de grano grueso para la energía de interacción de las cápsides virales como una suma de interacciones por pares entre unidades equivalentes elegidas adecuadamente (trímeros y pentones para cápsides $T = 1$). El modelo trata

estas unidades como cuerpos rígidos y escribe para ellas la forma más completa dentro del régimen de respuesta lineal de su interacción binaria como una suma del número mínimo de términos anisótropos. Éstos están elegidos entre los del desarrollo general multipolar con órdenes inferiores y que satisfacen las restricciones geométricas impuestas por la simetría de la estructura de equilibrio de la cápside.

El modelo se ha empleado en este trabajo para analizar el espectro de frecuencias de modos normales de la cápside. Para ello y una vez fijados los dos parámetros geométricos del modelo (θ_e y r_{e_n}) la energía de interacción depende de 13 parámetros relacionados linealmente con los 13 elementos independientes de la matriz de constantes de fuerza de la interacción binaria en configuración de equilibrio. Por lo tanto, dentro de la aproximación de la subunidad rígida, el modelo es completo para abordar el análisis de las pequeñas oscilaciones de la cápside. La energía cinética del sistema introduce tres parámetros adicionales. Uno de ellos, la masa del capsómero, fija la escala de masa del problema, y los otros dos corresponden a los diferentes momentos de inercia del capsómero $I_x = I_y$ y I_z . Un ajuste del espectro de frecuencias de los modos normales predicho a los datos atomísticos obtenidos por Dykeman y Sankey [1, 98] para la cápside vacía del VSNT, una cápside T_1 , y se han calculado los valores de los 15 parámetros libres del modelo (13 elementos de la matriz de constantes de fuerza y 2 momentos de inercia) se han determinado tanto para los trímeros como para los pentones como unidades fundamentales.

En ambos casos, se han obtenido ajustes razonables con un error en torno al 5 % sin diferencias significativas que favorezcan la elección de un tipo de capsómero sobre el otro. Sin embargo, el espectro de modos normales del sistema binario (dos capsómeros aislados) obtenido con los parámetros ajustados ha revelado en el caso de los pentones un modo de frecuencia imaginaria que hace que la configuración de equilibrio del par de capsómeros sea inestable a lo largo de dicha coordenada normal. Así, los pentones se encuentran en un estado de transición y no en una verdadera configuración de equilibrio para la interacción binaria. Las propiedades conocidas teórica y experimentalmente sobre la cápside del VSNT, que no se autoensambla *in vitro* sin el ARN y es inestable a temperatura ambiente, justificarían el modo inestable encontrado para los pentones y la incapacidad de la cápside de trímeros para detectar la inestabilidad.

Junto con su simplicidad, la sencilla generalización del modelo más allá del régimen lineal o para incluir otros capsómeros como los hexones lo convierten en una herramienta prometedora para interpretar teóricamente muchos datos experimentales, como los proporcionados por la MFA, o incluso para procesos alejados del equilibrio, como el autoensamblaje de la cápside. En particular, se ha propuesto una simplificación y generalización fuera del régimen lineal para reproducir el hendimiento del VDR. La introducción de una distancia de equilibrio variable y el decaimiento más rápido de los términos anisótropos han flexibilizado adecuadamente el modelo aplicado a los modos normales, y la eliminación de términos cruzados y de los relacionados con las coordenadas antisimétricas ha resultado en un modelo de interacción simple y eficaz. Resulta particularmente fácil provocar que la interacción sólo sea apreciable entre primeros vecinos. Dado que el hendimiento aleja a la cápside de su configuración de equilibrio, el papel de las barreras de energía juega un papel esencial ya que marcan la rotura y hace que las constantes de fuerza efectivas (Tabla 4.18) difieran notablemente de las obtenidas en el AMN del VSNT (Tabla 4.15). Un modelo de interacción binaria más complejo y, en consecuencia, con más parámetros, podría ser capaz de describir simultáneamente estos dos tipos de experimentos. Con todo, los datos experimentales de constantes elásticas eje por eje y de hendidura crítica promedio se han reproducido de manera compatible con las incertidumbres experimentales. Asimismo, las hendiduras eje por eje se han estimado junto con las energías de activación, mostrando una falta de correlación entre sí y con las constantes elásticas para la cápside tratada. Finalmente, dado que los parámetros del modelo tienen carácter efectivo, las condiciones del medio tales como la temperatura, la salinidad, el pH o incluso la presencia de material genético están implícitamente contabilizadas. Cambios en las condiciones del medio se traducen en cambios en los valores de los parámetros del modelo, alterando así las propiedades del hendimiento. Por ejemplo, la presencia de material genético podría enrigidecer las constantes elásticas del hendimiento a lo largo de todos o algunos de los ejes de simetría axial, retrasar o adelantar la hendidura crítica; de igual modo que una variación del pH puede debilitar e incluso desestabilizar la cápside (lo mismo ocurriría con un calentamiento excesivo).

A partir de los parámetros del modelo de interacción binaria empleado para hendir virtualmente la cápside del VDR, se ha podido inferir por primera vez, al menos, con base en la revisión bibliográfica realizada, por dónde y cómo

se rompería un sistema de dos trímeros del VDR en función de las coordenadas de simetría de la interacción binaria. La imagen del “efecto libro” permite comprender cualitativamente y de manera intuitiva pero correcta qué movimientos se encuentran implicados en un par de trímeros. Para el caso del VDR se ha comprobado que el movimiento preferente sería el análogo a la apertura o cierre de un libro si se practica un aplastamiento a un par de trímeros.

Apéndice A

Averiguación de la representación irreducible asociada con una frecuencia natural

Sea el grupo I aplicado al dodecaedro regular ($N = 12$) existe una frecuencia ω_i con degeneración por simetría $g_i = 3$. Clasificarla como T_1 o T_2 sería posible ya que en ambos casos las dimensiones de estas dos representaciones irreducibles y la degeneración de la frecuencia serían las mismas $l_{T_1} = l_{T_2} = g_i = 3$. El resto de representaciones irreducibles del grupo I no presentan este problema, de modo que se deducen a partir de la degeneración: si es 1, 4 ó 5 se trata de la representación irreducible A , G o bien H respectivamente. La forma de distinguir T_1 de T_2 es tomar las tres coordenadas normales asociadas a la frecuencia ω_i : $\mathbf{Q}_{i,1}$, $\mathbf{Q}_{i,2}$, $\mathbf{Q}_{i,3}$ y comprobar el efecto de alguna operación de simetría cuya traza permita la identificación según la Tabla 3.2.

Las coordenadas en las que la función lagrangiana 3.17 está expresada son los desplazamientos según los ejes cartesianos del sistema de referencia del laboratorio y las rotaciones infinitesimales según los ejes principales (sistema propio del capsómero) ya que entonces \mathbf{G}^{-1} es diagonal. Así, por ejemplo, la rotación \hat{C}_5 simplemente traslada las componentes de las coordenadas normales de unos pentágonos a otros según la Tabla 3.4. Para describir esta rotación primero se define:

$$\mathbf{R}' = \begin{pmatrix} \cos\left(\frac{2\pi}{5}\right) & -\sin\left(\frac{2\pi}{5}\right) & 0 \\ \sin\left(\frac{2\pi}{5}\right) & \cos\left(\frac{2\pi}{5}\right) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{R} = \begin{pmatrix} \mathbf{R}' & \mathbf{0}_{3 \times 3} \\ \mathbf{0}_{3 \times 3} & \mathbb{1}_{3 \times 3} \end{pmatrix},$$

lo que significa que las coordenadas de desplazamiento cartesianas rotan mientras que las rotaciones infinitesimales quedan intactas ya que están referidas a los ejes principales de cada capsómero. Así, las componentes se trasladan según:

$$\mathbf{D}(\hat{C}_5) = \begin{pmatrix} \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \\ \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{R} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} & \mathbf{0}_{6 \times 6} \end{pmatrix}.$$

Entonces, el carácter de la representación irreducible es:

$$\chi_{\Gamma_i}(\hat{C}_5) = \text{tr} \left((\mathbf{Q}_{i,1}, \mathbf{Q}_{i,2}, \mathbf{Q}_{i,3})^T \mathbf{D}(\hat{C}_5) (\mathbf{Q}_{i,1}, \mathbf{Q}_{i,2}, \mathbf{Q}_{i,3}) \right),$$

donde $(\mathbf{Q}_{i,1}, \mathbf{Q}_{i,2}, \mathbf{Q}_{i,3})$ es la matriz de las coordenadas normales en columnas. Cada coordenada normal es un vector columna con tiene N veces seis coordenadas (tres desplazamientos según el sistema de ejes cartesianos de laboratorio

y tres rotaciones infinitesimales según los ejes principales de cada capsómero), es decir, 72 coordenadas (filas) por tratarse de un dodecaedro ($N = 12$). Entonces, la matriz $(\mathbf{Q}_{i,1}, \mathbf{Q}_{i,2}, \mathbf{Q}_{i,3})$ tiene dimensiones 72×3 y $\mathbf{D}(\hat{C}_5)$, 72×72 . Si la traza $\chi_{\Gamma_i}(\hat{C}_5)$ es φ , $\Gamma_i = T_1$ y si es $1 - \varphi$, $\Gamma_i = T_2$.

Si hubiera centro de inversión (grupo I_h), habría que definir además la matriz $\mathbf{D}(\hat{i})$ correspondiente para distinguir entre *gerade* y *ugerade*, es decir, diferenciar T_{1g} de T_{1u} y T_{2g} de T_{2u} . Las demás representaciones irreducibles también se verían afectadas. Por ejemplo, A_{1g} y A_{1u} tendrían la misma degeneración (es 1) pero diferente comportamiento respecto de inversión (1 y -1 de traza, respectivamente).

Para el caso del icosaedro ($N = 20$) el procedimiento es análogo, mutatis mutandis. Se ha escogido el dodecaedro para ilustrar el proceso por simplicidad ya que la representación matricial de las operaciones puntuales de simetría en el icosaedro tienen dimensiones mayores (120×120).

Apéndice B

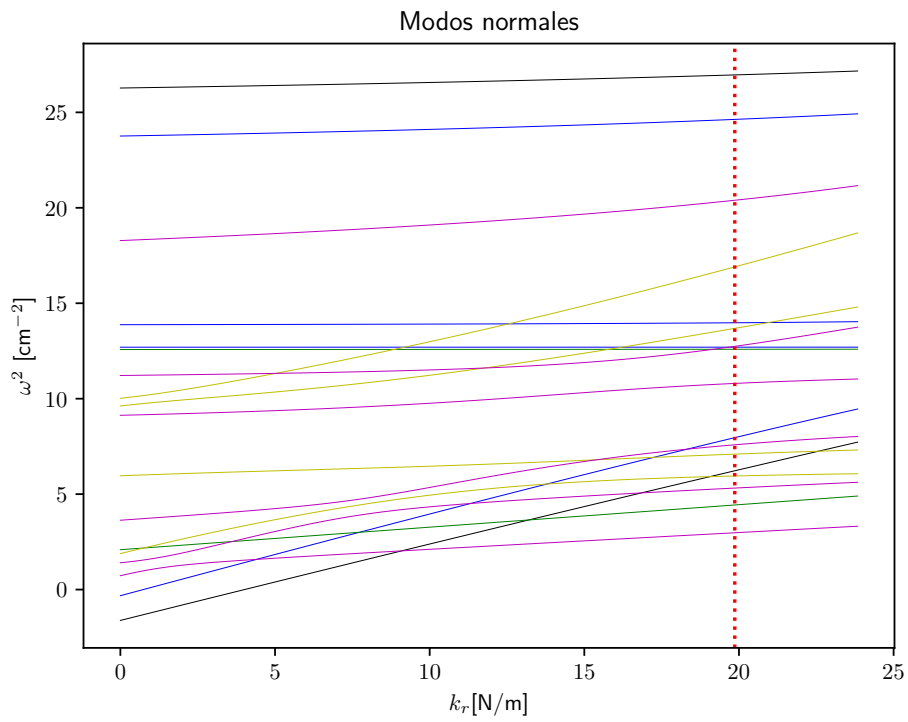
Dependencias de los modos normales

En las Tablas B.1 y B.2 se resume la dependencia de los modos normales ajustados (Figura 4.8). Con excepción de los modos normales A , los modos normales de la cápside formada por los trímeros dependen de todas las variables mientras que en el caso de los pentones, existen algunas variables que no determinan ciertos modos normales además de los A .

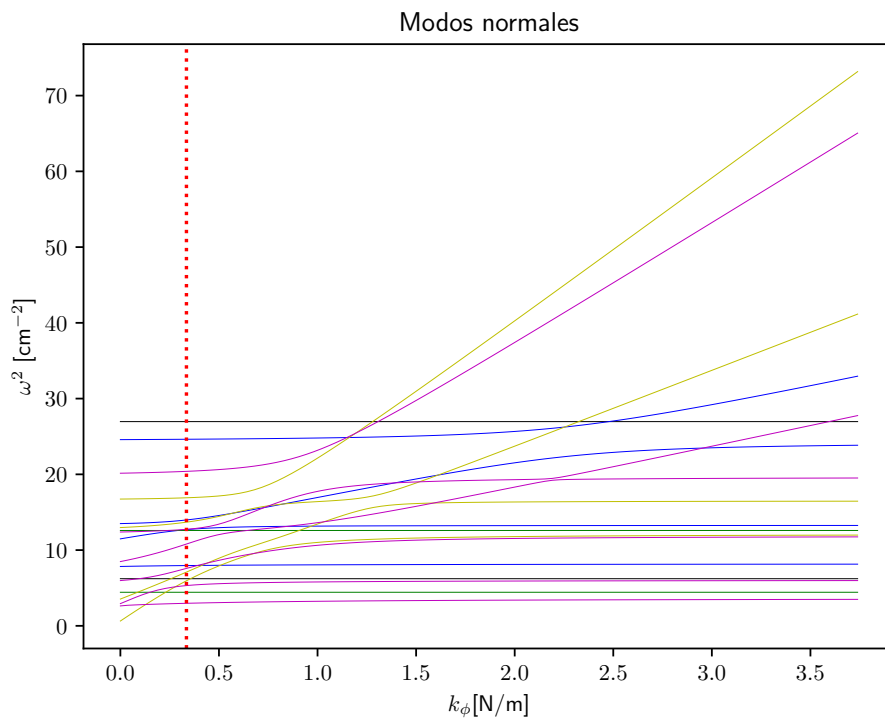
Por otra parte, en las Figuras B.1 y B.2 se muestran las variaciones de las frecuencias de vibración (su cuadrado más concretamente) en función de las constantes de fuerza y de los inversos de los momentos de inercia para los modos normales asociados a las simetrías de la cápside icosaédrica que modeliza la cápside vacía del VSNT, con pentones y con trímeros, respectivamente. Igual que en la Tabla 4.15, las unidades de las constantes de fuerza se han convertido a N/m dividiéndolas entre la distancia de equilibrio de la interacción binaria r_e^2 . Tanto los correspondientes valores de esta distancia como de las masas M rezan en la Tabla 4.14. Se observa que sólo se producen cruces accidentales entre modos normales de representaciones irreducibles distintas, como cabe esperar. Es más sencillo apreciar este hecho en el caso de los pentones ya que la cápside presenta un número menor de modos normales. La regla de no cruzamiento entre modos normales de una misma representación irreducible se cumple en todos los casos. Solo debido a que los trímeros dan lugar a un mayor número de modos normales, la pérdida de resolución de las figuras en comparación con las correspondientes al caso de pentones produce la falsa sensación de cruce en algunos modos normales de igual representación irreducible. En realidad, simplemente se acercan y numéricamente permanecen diferentes.

B.2. Curvas de dependencia con cada variable

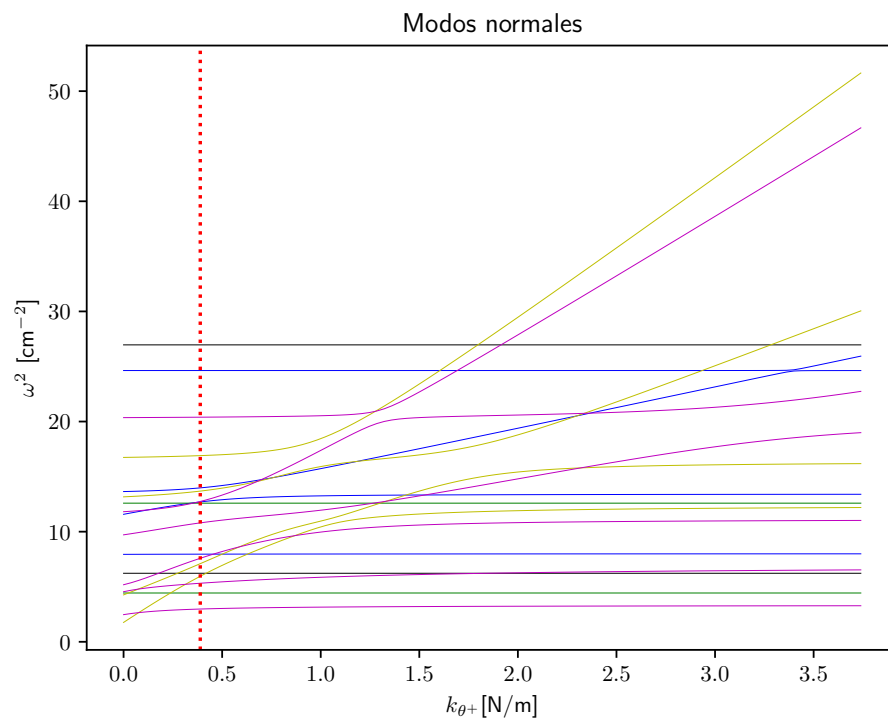
Las Figuras B.1 y B.2 muestran los cuadrados de los modos normales en diferentes colores según estén asociados con una representación irreducible dada: en negro, A , en azul, T_1 , en verde, T_2 , en amarillo, G y en rosa, H .



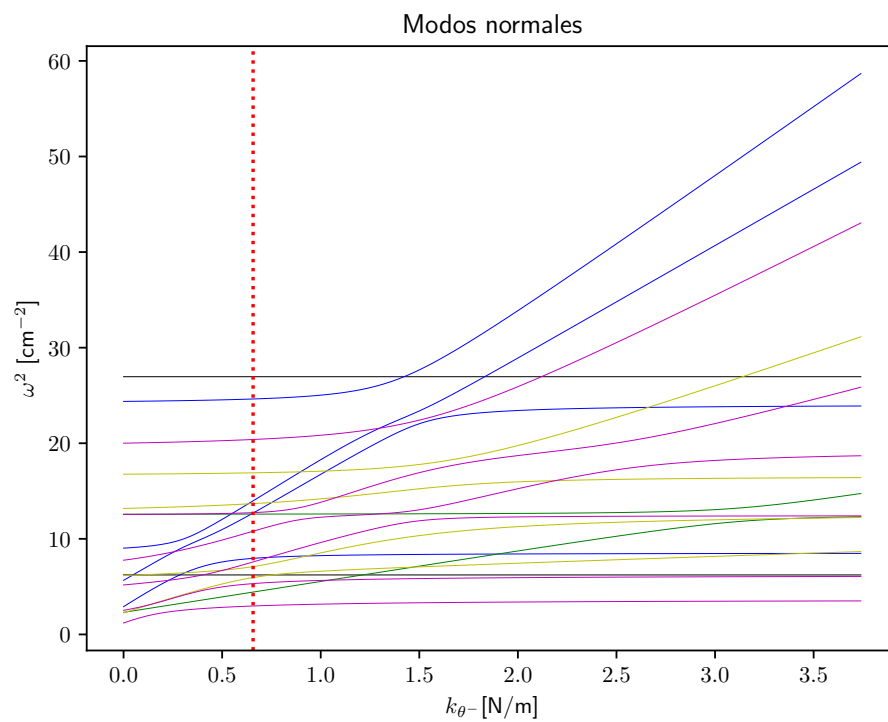
(a)



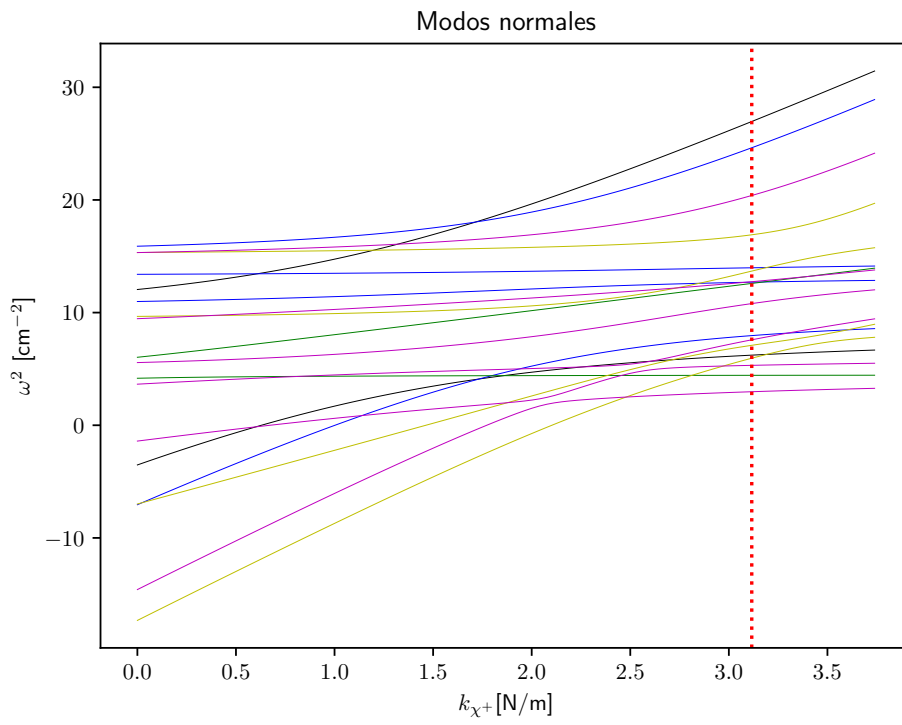
(b)



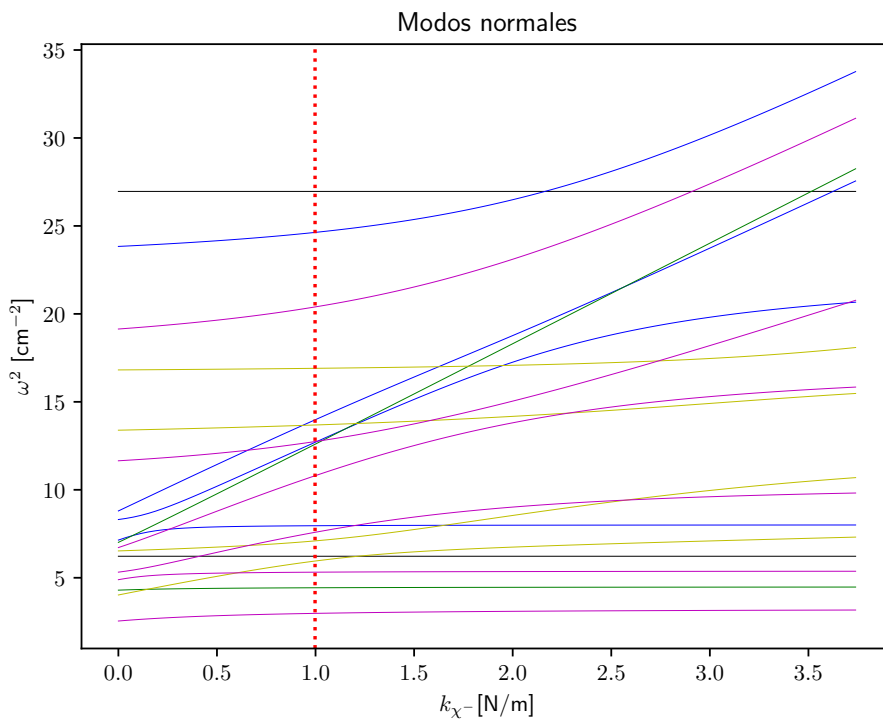
(c)



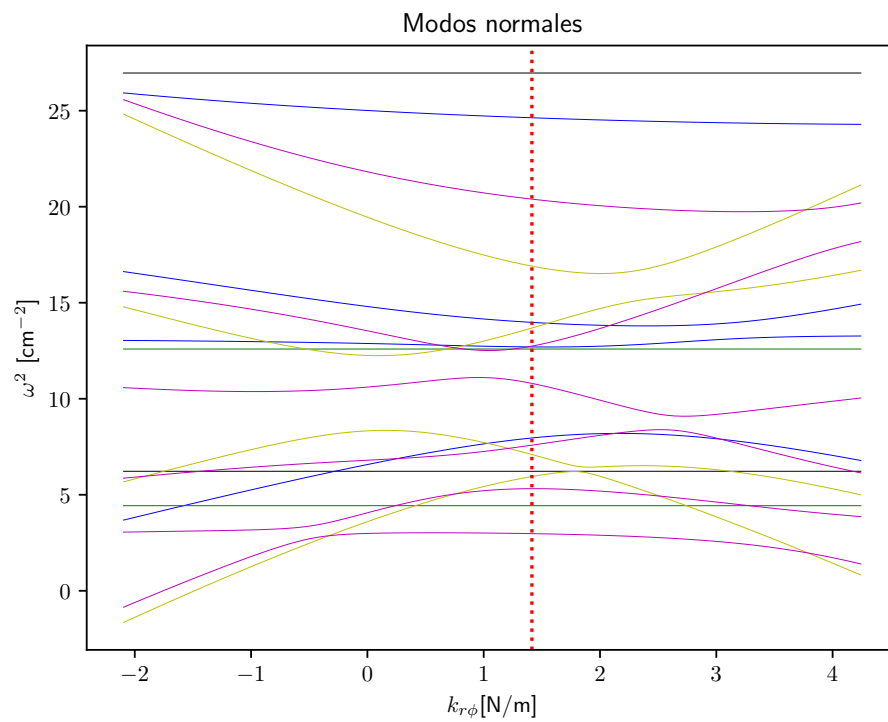
(d)



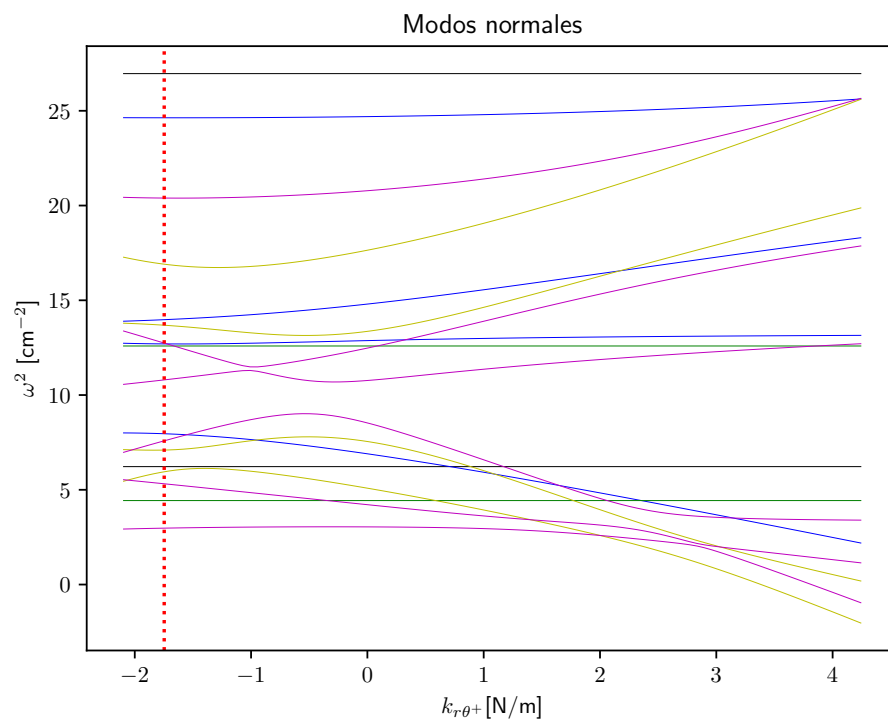
(e)



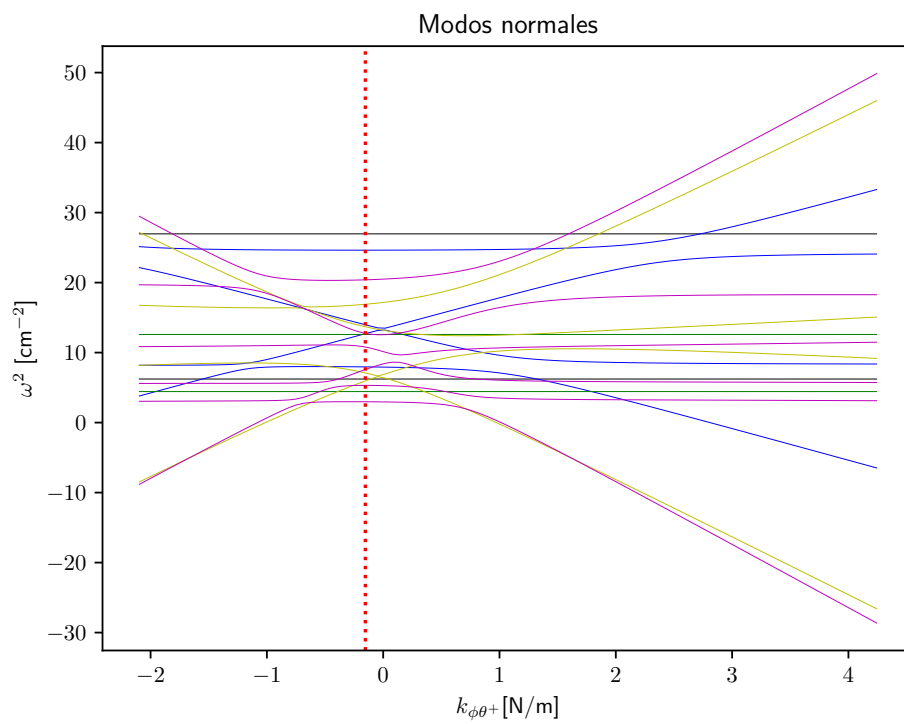
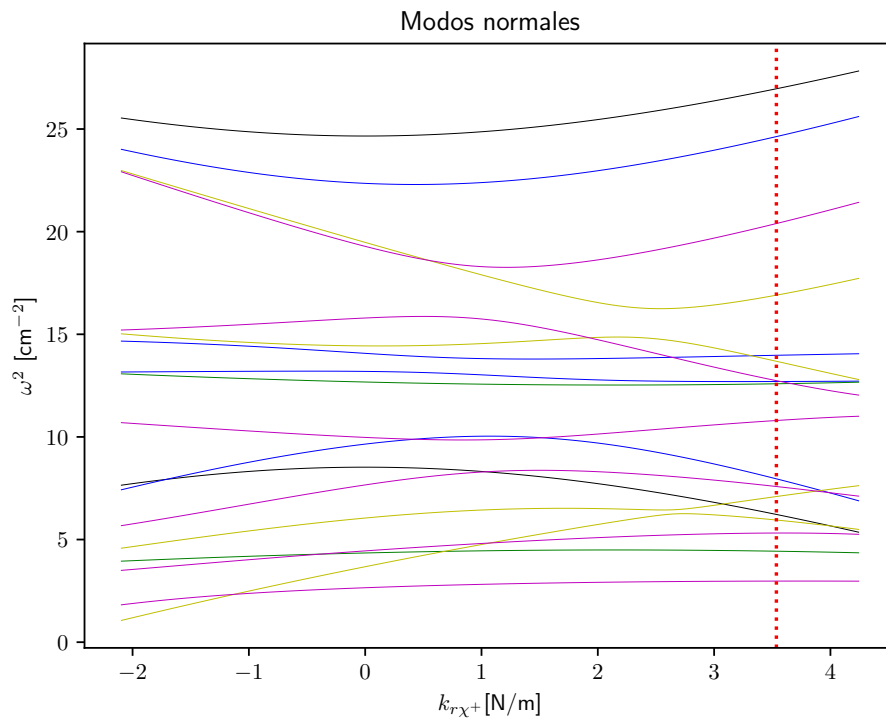
(f)

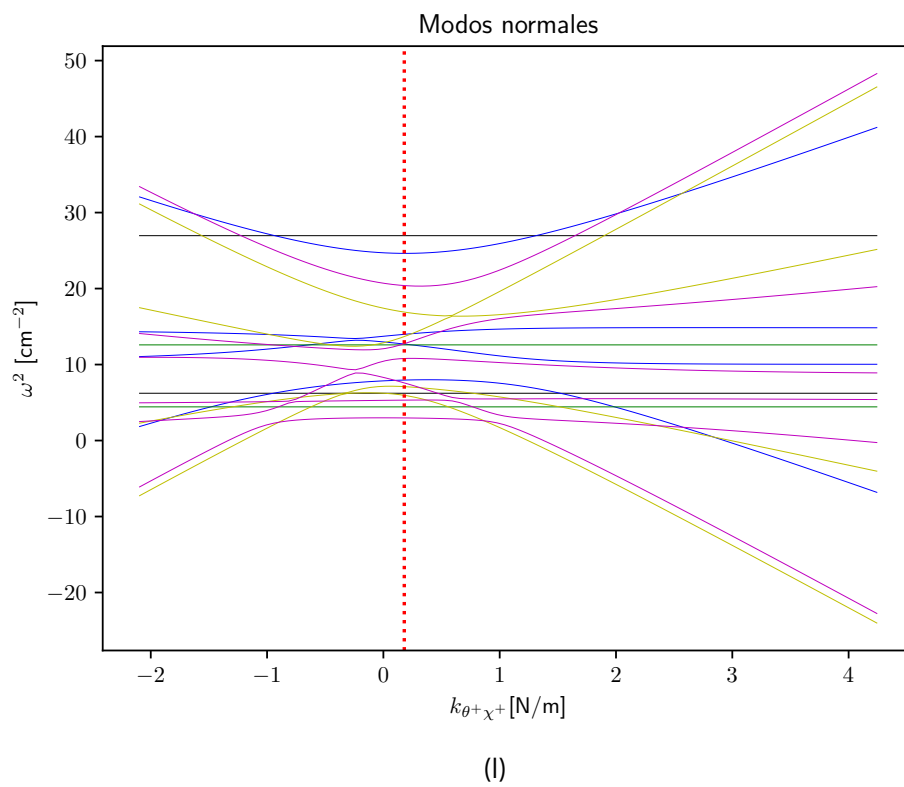
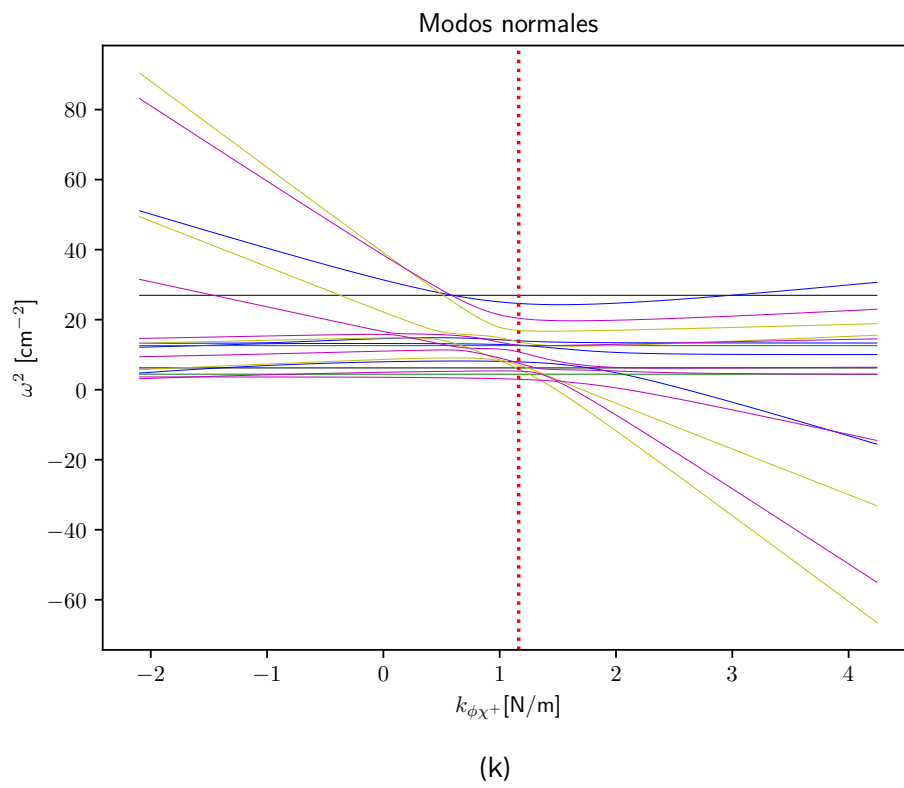


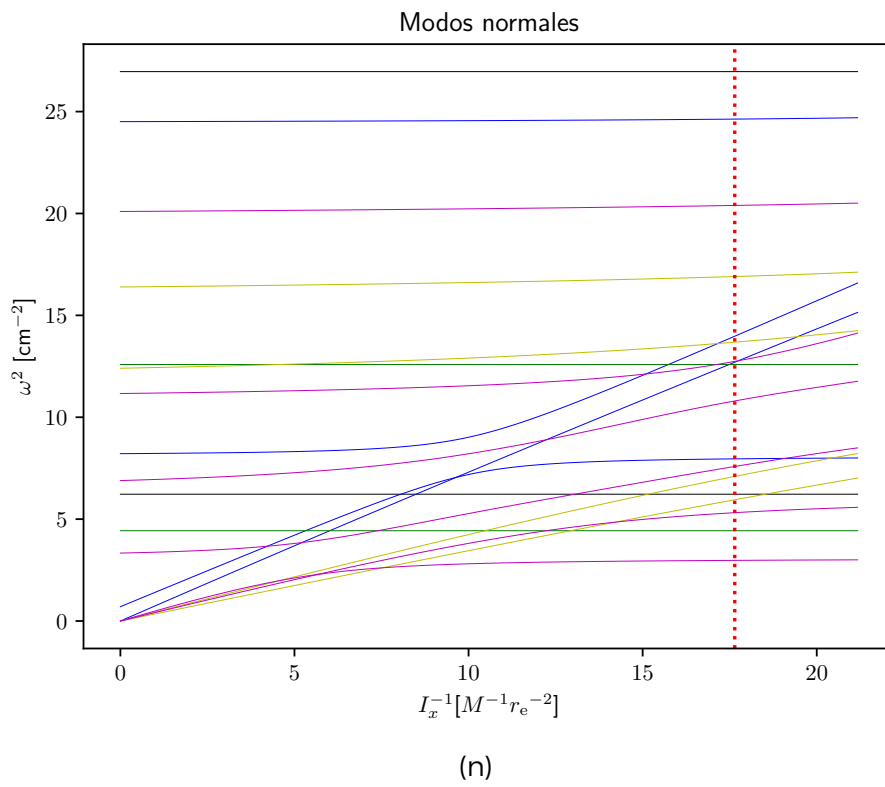
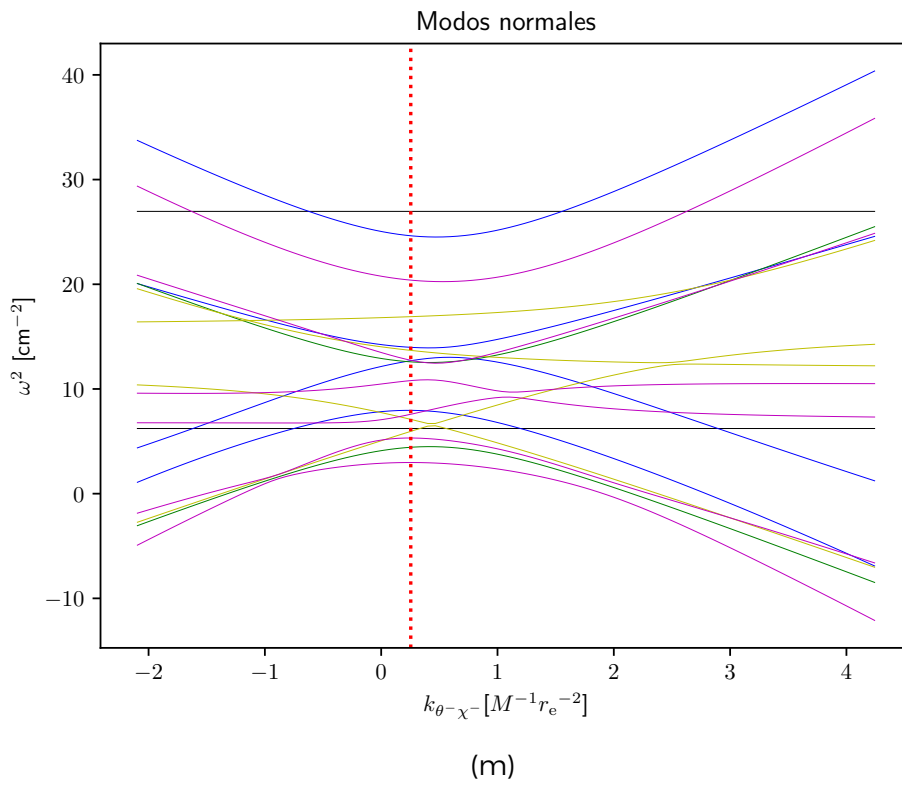
(g)



(h)







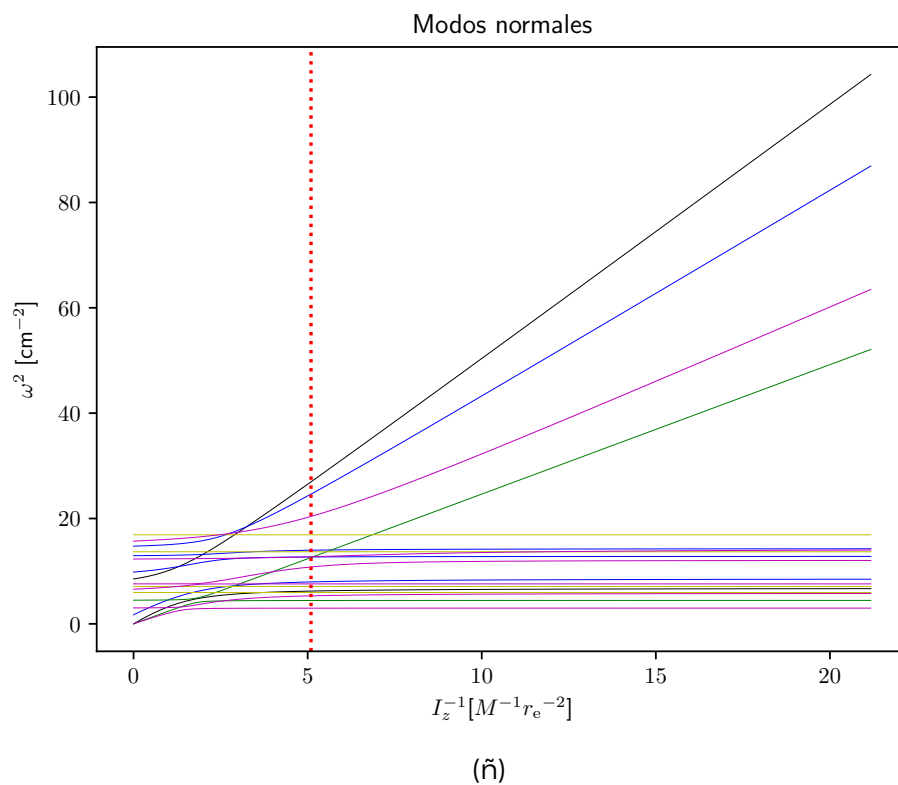
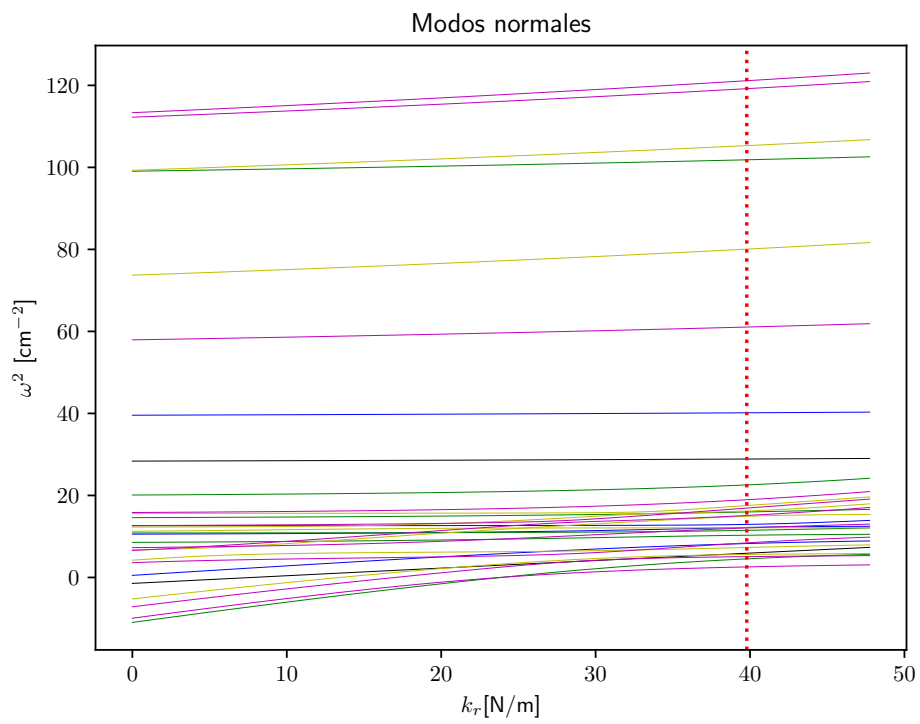
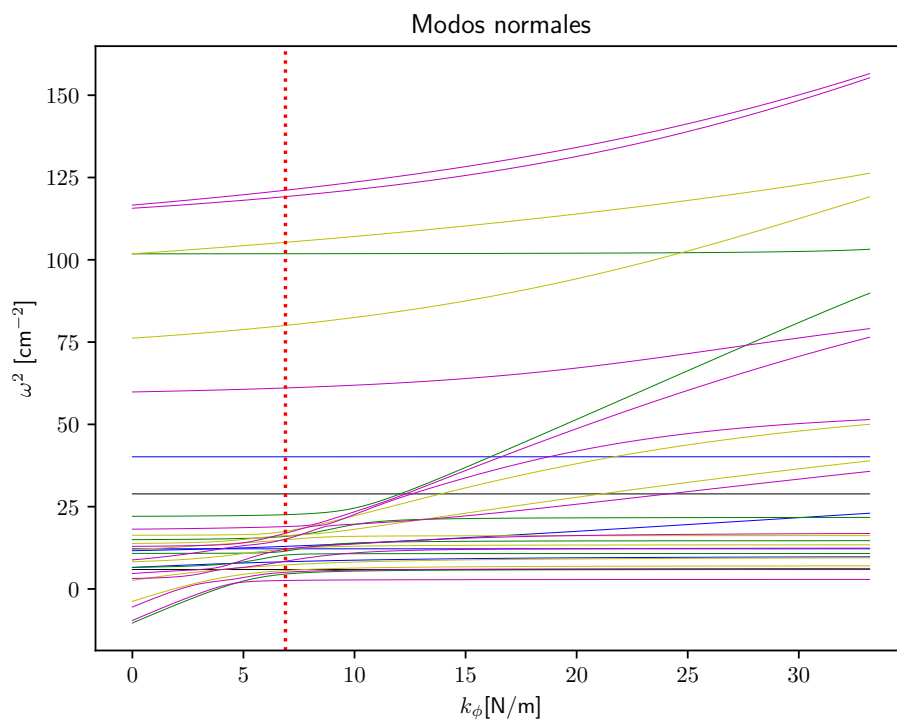


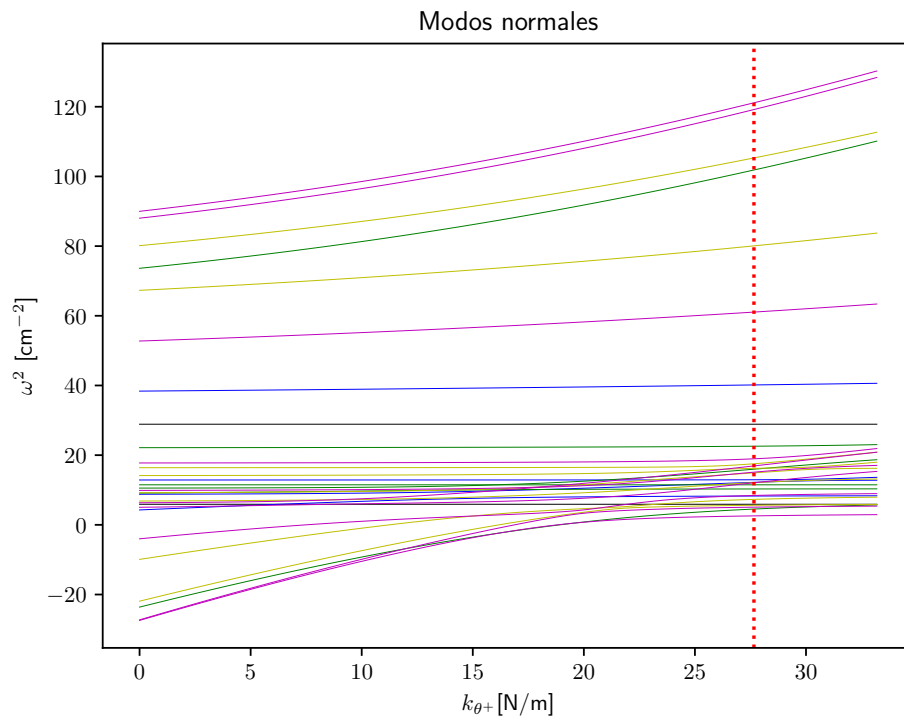
Figura B.1 Variación de los modos normales de la cápside vacía del VSNT modelizada con pentones cuando se altera una variable y las demás permanecen en sus valores ajustados (Tabla 4.15, $n = 5$). La línea vertical roja punteada indica el valor óptimo de la variable alterada.



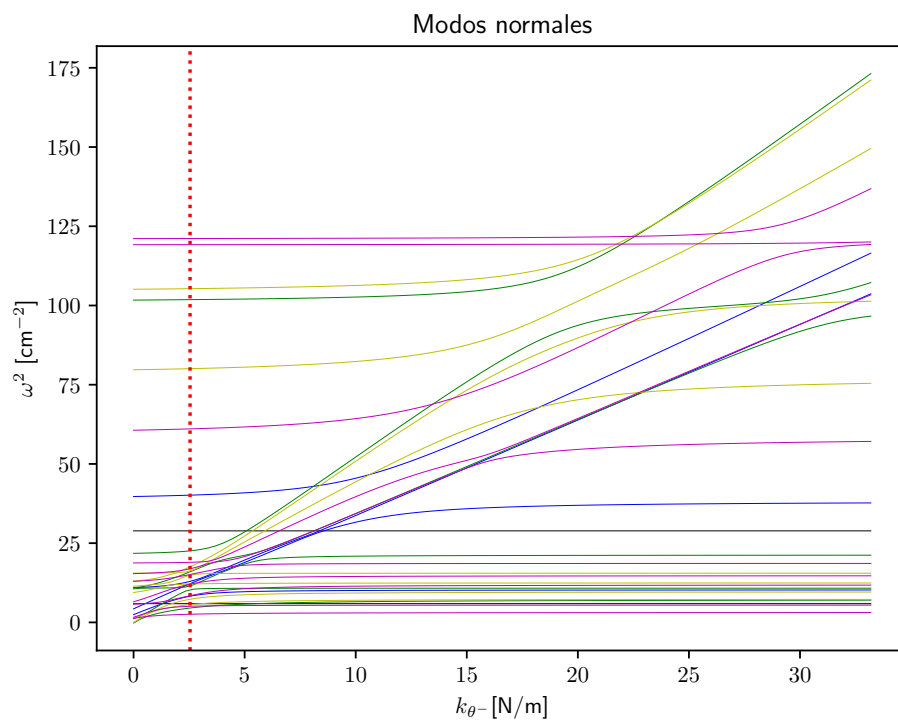
(a)



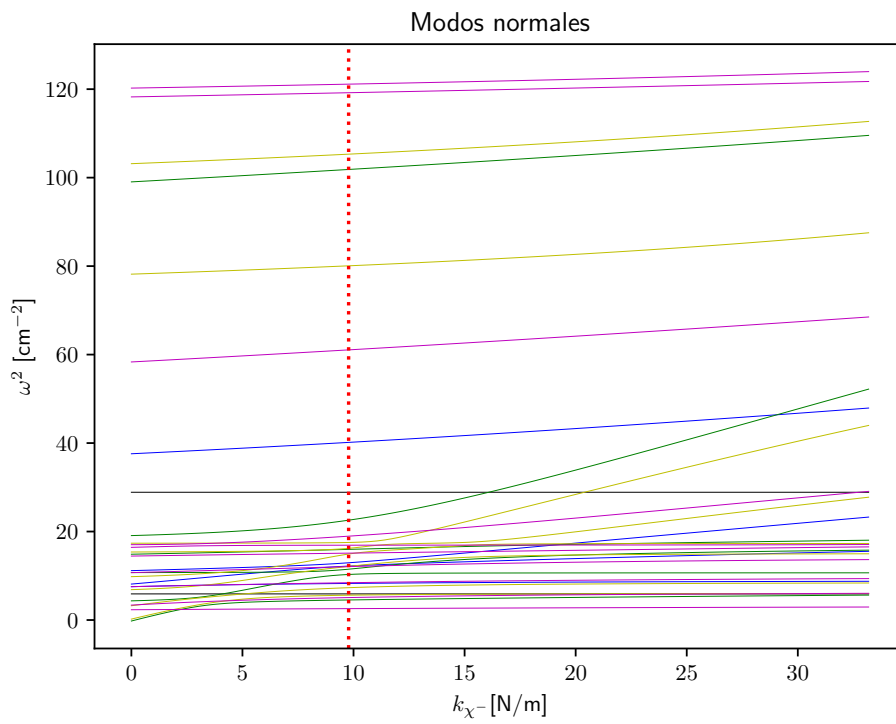
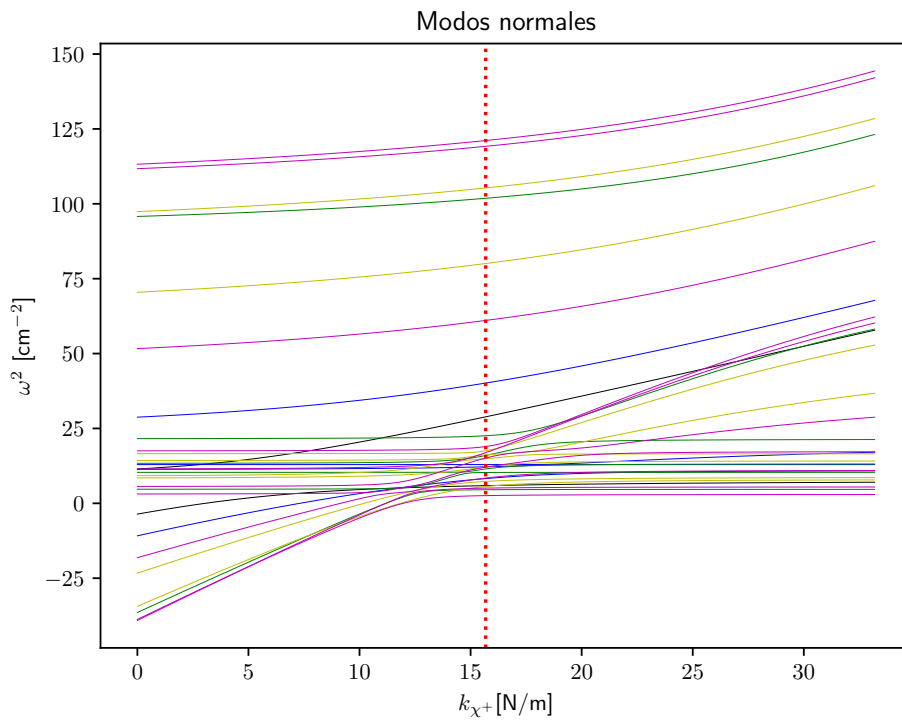
(b)

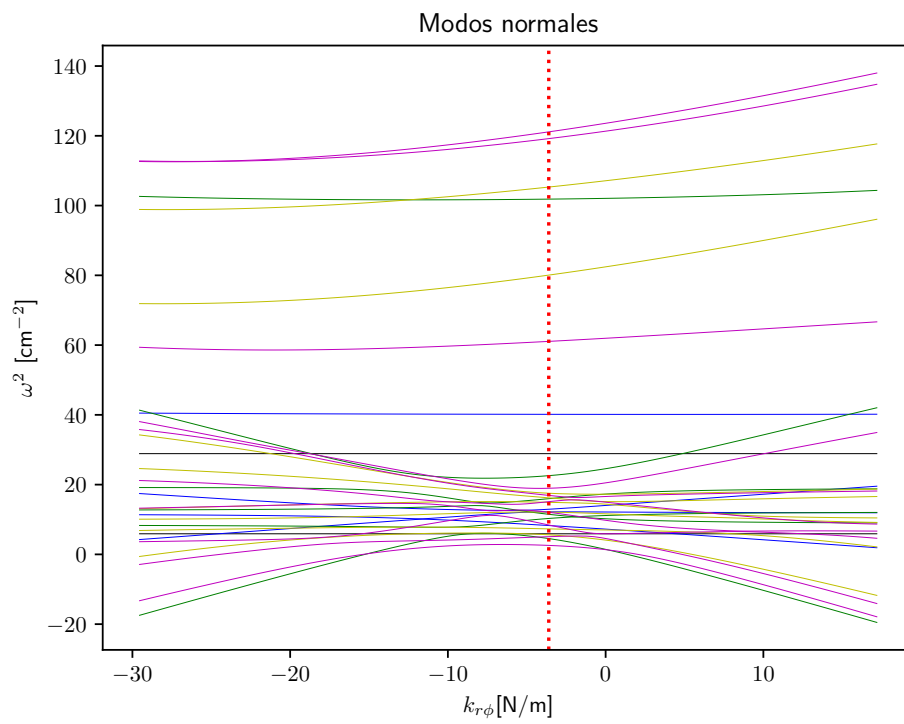


(c)

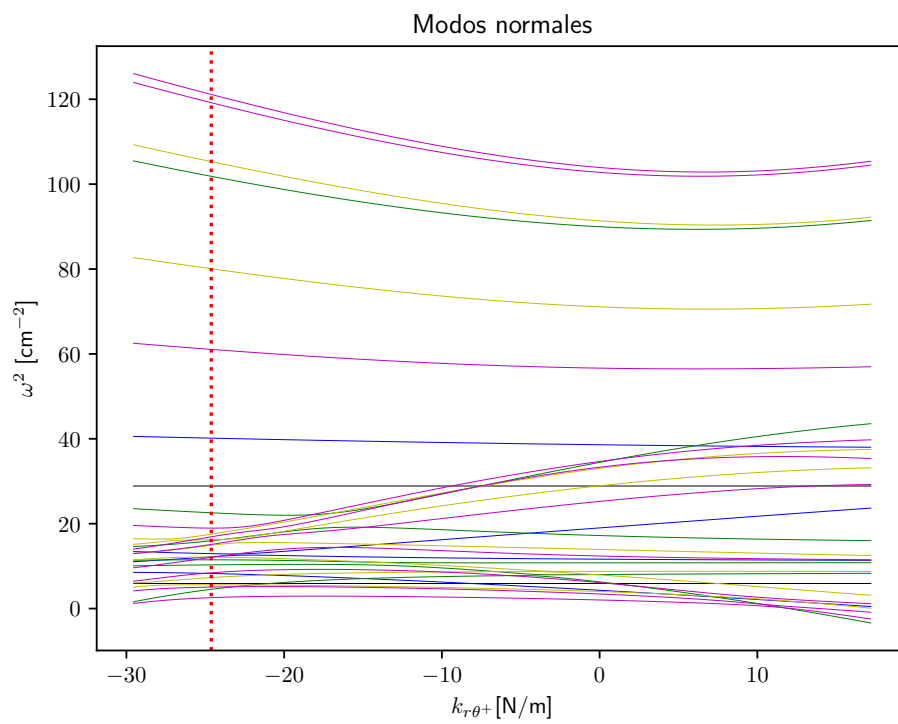


(d)

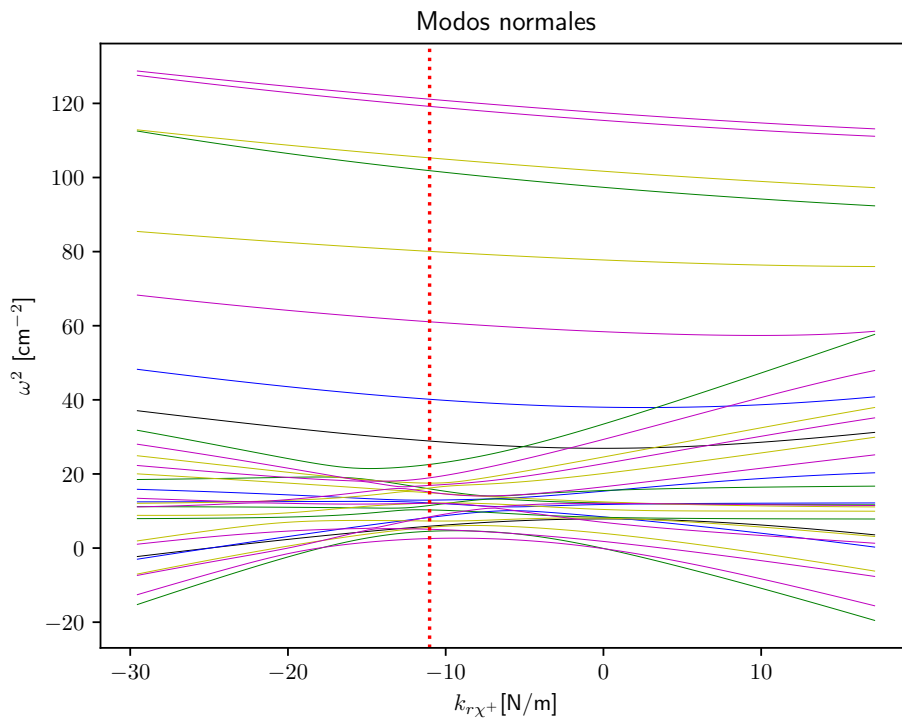




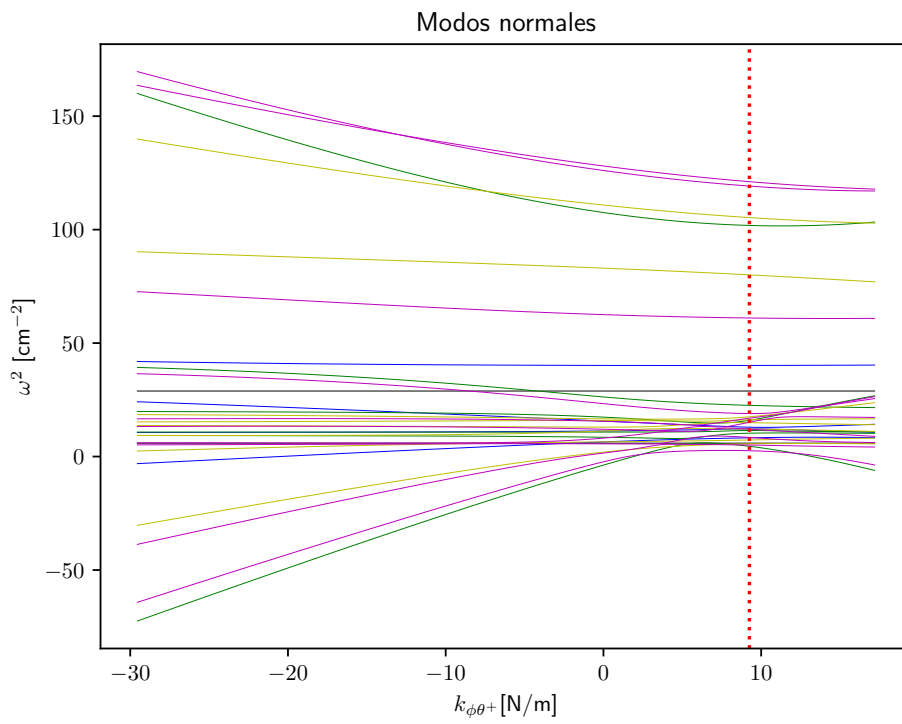
(g)



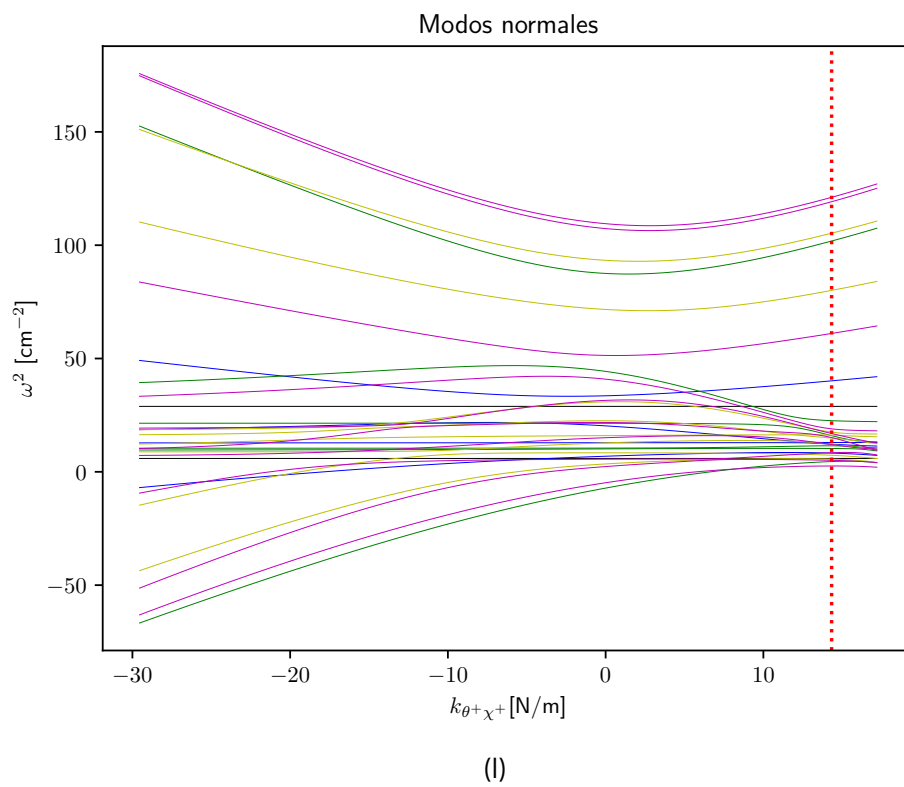
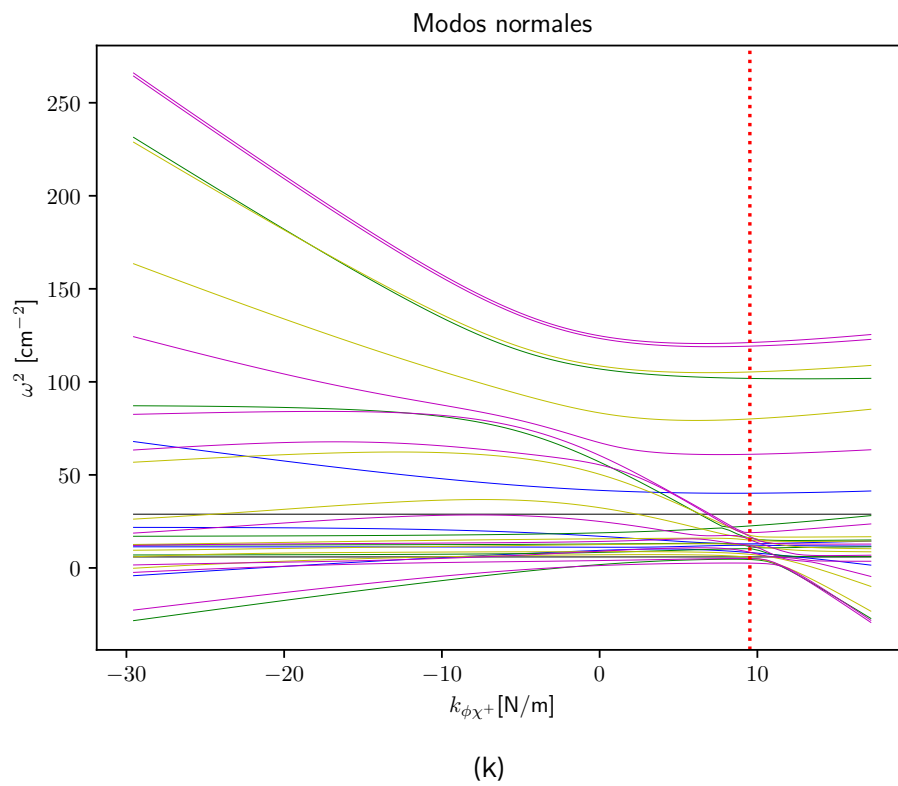
(h)

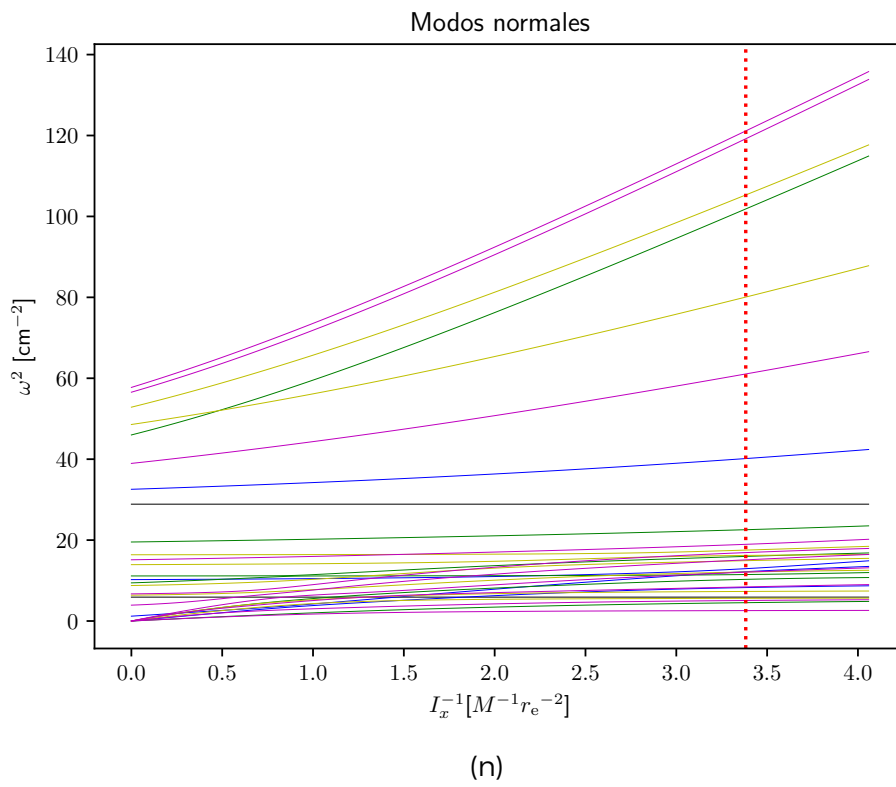
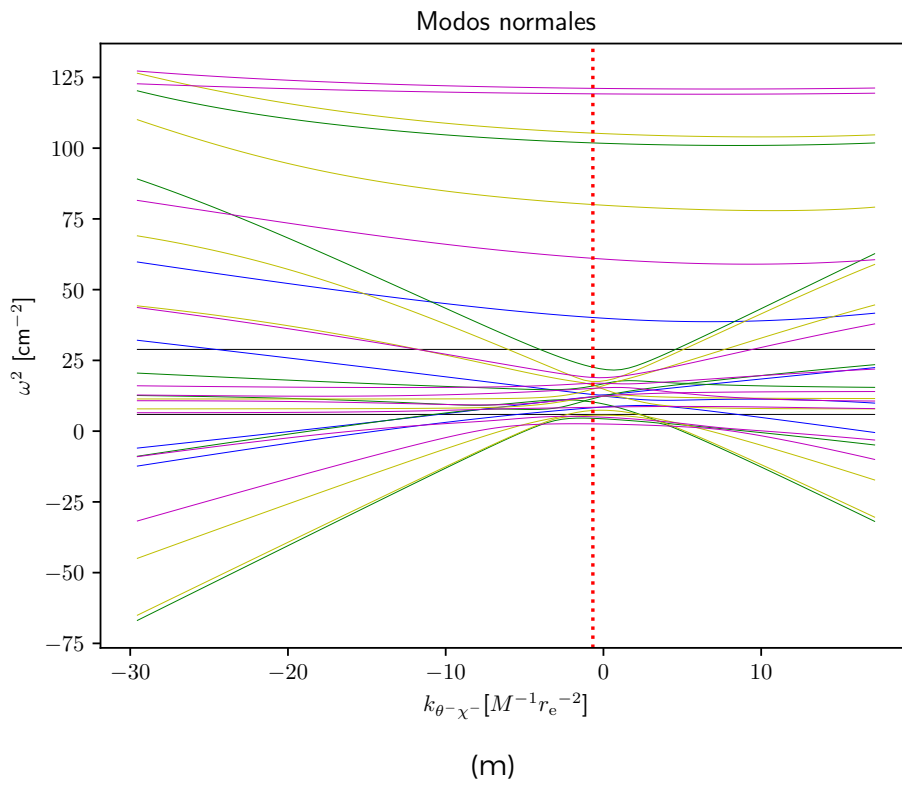


(i)



(j)





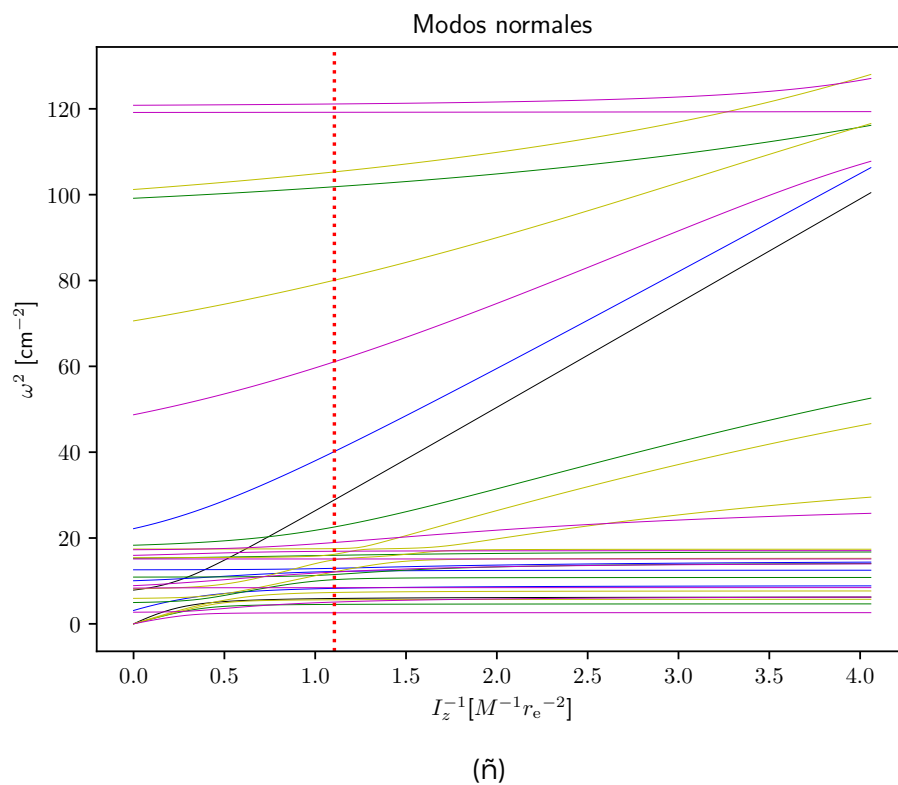


Figura B.2 Variación de los modos normales de la cápside vacía del VSNT modelizada con trímeros cuando se altera una variable y las demás permanecen en sus valores ajustados (Tabla 4.15, $n = 3$). La línea vertical roja punteada indica el valor óptimo de la variable alterada.

Apéndice C

Trabajos preliminares sobre diseños icosaédricos

Los resultados recogidos en este apéndice no fueron publicados, no por falta de interés sino por brevedad, y constituyeron un paso previo antes de abordar el problema de los diseños icosaédricos aplicado a cápsides víricas.

C.1. Hallazgos previos para sistemas de dos capas pequeños

Con el propósito de explorar el efecto de la variación de la separación entre capas y del acoplamiento entre las mismas, se han comprobado algunas combinaciones de sistemas de dos capas con un número de triangulación pequeño y también con la estructura de cubo romo, los cuales el modelo de Thomson monocapa predice para el siguiente número de partículas

$T = 1$	$T = 2$	Cubo romo	$T = 3$	$T = 4$	$T = 7$
12	22	24	32	42	72

El radio de la primera capa se fija en la unidad ($R_1 = 1$) y sólo se varía el segundo, R_2 para interacciones atractivas y repulsivas con $K_{12} = \pm 1$. En todos los casos, $K_{11} = K_{22} = 1$.

Las dos capas muestran la simetría predicha por el problema de Thomson para capas independientes a partir de los radios que rezan en la Tabla C.1. Estos radios en este trabajo se llaman radios de desacoplamiento.

De la Tabla C.1 se desprende que

Tabla C.1 Sistemas pequeños, $\alpha_{12} = 1$, $K_{12} = \pm 1$. (+/-) denota el signo de K_{12}

Estructura (Dentro/Fuera)	Energía (+/-)	R_2 (+/-)	Sim. 1	Sim. 2
$T = 1/T = 2$	198.9268 / 21.0516	3.0/2.8	I_h	T_d
$T = 1/T = 3$	395.3589 / 64.3897	2.3/1.3	I_h	I_h
$T = 3/T = 1$	628.8207 / 148.1811	2.0/1.3	I_h	I_h
$T = 1/T = 4$	611.0052 / 163.1611	2.2/2.0	I_h	D_{5h}
$T = 4/T = 1$	972.5770 / 492.6259	2.3/1.9	D_{5h}	I_h
$T = 1/T = 7$	1883.7717 / 1196.3118	1.7/1.2	I_h	I
$T = 7/T = 1$	2762.2808 / 1624.5285	1.8/1.3	I	I_h
$T = 2/T = 4$	973.8886 / 84.2480	2.1/1.9	T_d	D_{5h}
$T = 3/T = 4$	1400.8628 / 106.2827	2.1/2.0	I_h	D_{5h}
$T = 4/T = 3$	1568.3861 / 183.8548	2.1/1.7	D_{5h}	I_h
$T = 3/T = 7$	3261.5542 / 376.2513	1.6/1.4	I_h	I
$T = 4/T = 7$	3837.3467 / 219.0996	1.7/1.5	D_{5h}	I
$T = 7/T = 4$	4464.4375 / 906.7764	1.7/1.7	I	D_{5h}
$T = 1/C.$ romo	219.6127 / 26.0719	3.0/2.8	I_h	O
$C.$ romo/ $T = 3$	736.4977 / 68.6747	2.3/2.3	O	I_h

- Grandes diferencias en los números de triangulación se traducen en grandes diferencias en los radios de desacoplamiento entre la interacción atractiva y la repulsiva para un mismo caso.
- Las capas con un número de triangulación bajo tienden a mostrar un radio de desacoplamiento mayor.

En radios inferiores a los del desacoplamiento, se encuentran otras simetrías que pueden ser consideradas como una secuencia de fases (se extienden sólo para algunos valores de R_2), siendo más complicado caracterizarlas cuando $R_2 \simeq R_1$).

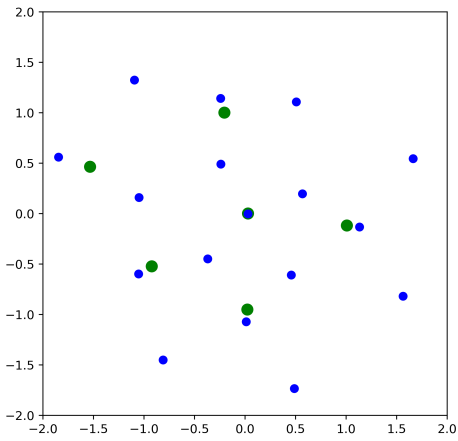
Un resultado interesante es el sistema de cáscaras $T = 1 - T = 4$ dada la propagación de la simetría I_h de $T = 1$ a $T = 4$ cuando la interacción entre capas es atractiva ($K_{s_1s_2} = -1$) para $R_2 = 1.9$, cerca del radio de desacoplamiento $R_2 = 2.0$. Del mismo modo, para el caso atractivo $T = 4 - T = 1$, ambas capas tienen simetría I_h para $R_2 \in [1.3, 1.6]$ a pesar de que el radio de desacoplamiento sea $R_2 = 1.9$. Este último ejemplo, en comparación con el primero, muestra que la propagación de la simetría no tiene que empezar inmediatamente antes del radio de transición y puede extenderse en intervalos más amplios.

Las capas $T = 4 - T = 3$ bajo interacción repulsiva ($K_{12} = 1$) para el radio $R_2 = 1.8$, revelan simetría I en la primera capa y, en la segunda, simetría C_2 , aunque el desacoplamiento sea a $R_2 = 2.1$ y es la segunda capa la que muestra simetría I_h para radios mayores. Por este motivo, parece tan sólo un comportamiento accidental en este sistema en concreto.

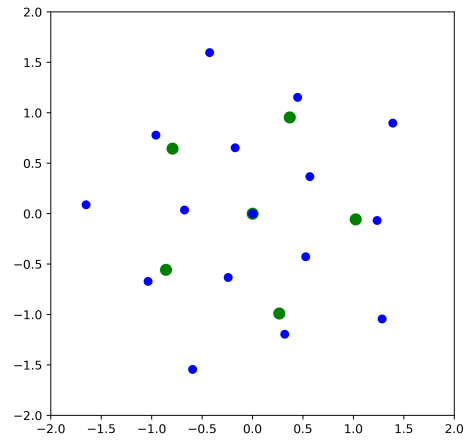
Las proyecciones estereográficas muestran los cambios estructurales antes y después del desacoplamiento (figs. C.1 y C.2). En general, cuando la capa de mayor simetría (I_h) sigue manteniendo su simetría (Fig. C.2), actúa como una plantilla o potencial externo para la otra. Este efecto puede lograrse mediante un potencial externo real, es decir, una suma de deltas de Dirac o, más suavemente, un armónico icosaédrico, que en cualquier caso, favorezca las posiciones deseadas lo que significa una interacción atractiva.

C.2. Sistemas de dos capas de 120 y 132 partículas

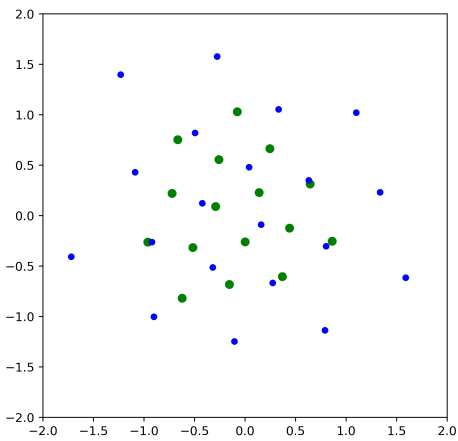
A continuación, se expone una exploración del desacoplamiento de dos capas, la primera con 120 partículas y la segunda con 132 partículas. El radio de la primera capa permanece inalterado ($R_1 = 1$) y se varía el de la segunda, R_2 ,



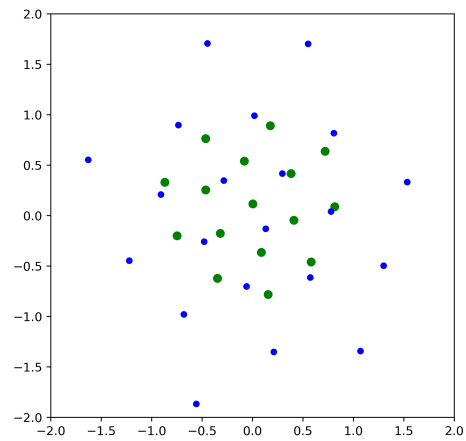
(a) Proyección estereográfica
 $T = 1/T = 3$.
 $K_{12} = -1, R_2 = 1.2$.
 Simetría de la capa 1: C_{2v} .
 Simetría de la capa 2: C_{2v} .



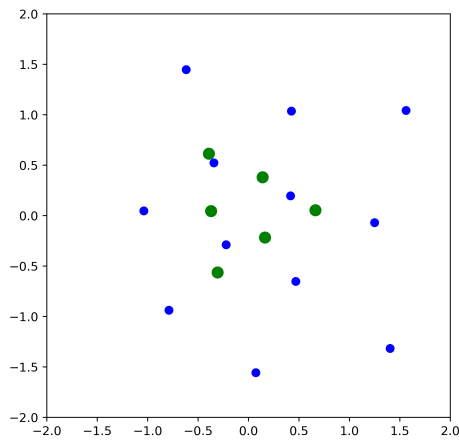
(b) Proyección estereográfica
 $T = 1/T = 3$.
 $K_{12} = -1, R_2 = 1.3$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: I_h .



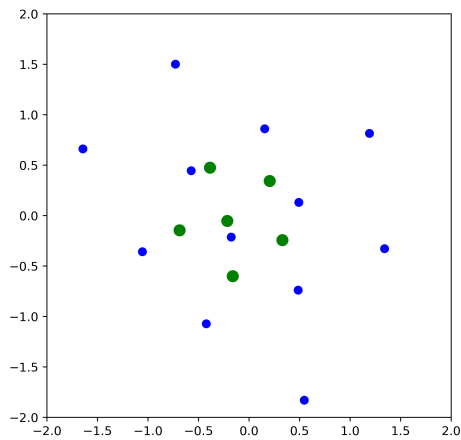
(c) Proyección estereográfica
 $T = 3/T = 4$.
 $K_{12} = -1, R_2 = 1.9$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: D_{2d} .



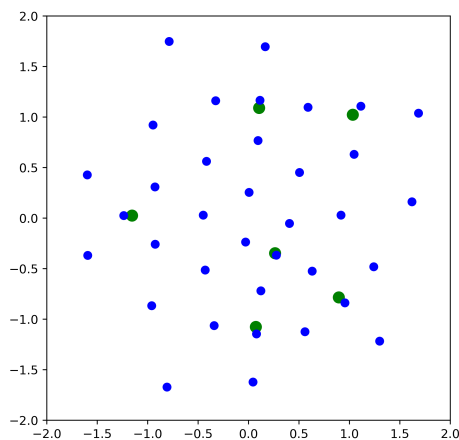
(d) Proyección estereográfica
 $T = 3/T = 4$.
 $K_{12} = -1, R_2 = 2.0$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: D_{5h} .



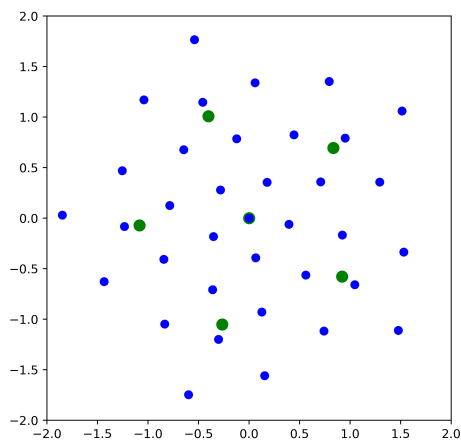
(e) Proyección estereográfica
 $T = 1/\text{Cubo romo}$.
 $K_{12} = -1$, $R_2 = 2.7$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: T .



(f) Proyección estereográfica
 $T = 1/\text{Cubo romo}$.
 $K_{12} = -1$, $R_2 = 2.8$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: O .

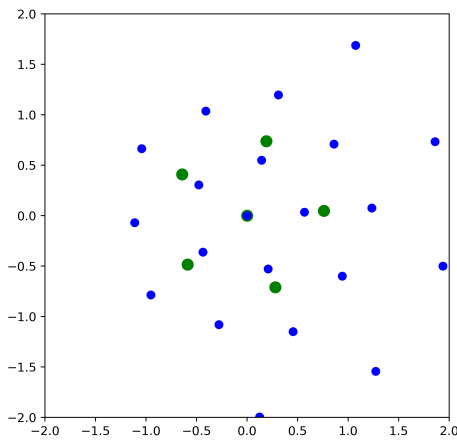


(g) Proyección estereográfica
 $T = 1/T = 7$.
 $K_{12} = -1$, $R_2 = 1.1$.
 Simetría de la capa 1: T .
 Simetría de la capa 2: T .

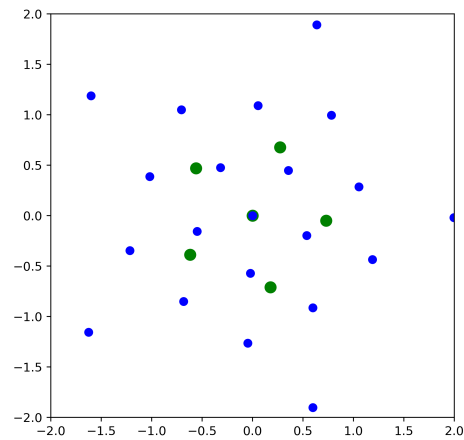


(h) Proyección estereográfica
 $T = 1/T = 7$.
 $K_{12} = -1$, $R_2 = 1.2$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: I .

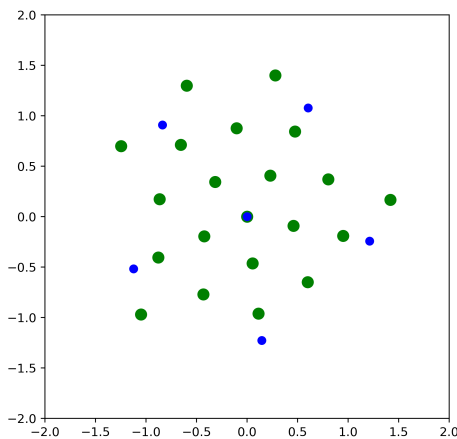
Figura C.1 Proyecciones estereográficas de algunos sistemas pequeños de dos capas justo antes y justo después de desacoplarse en soluciones del problema de Thomson independientes. En verde, las unidades de la primera capa y en azul, las de la segunda.



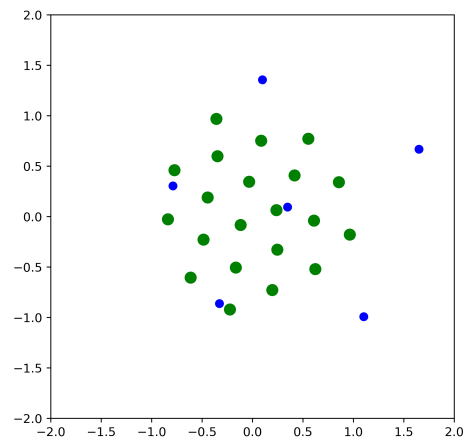
(a) Proyección estereográfica
 $T = 1/T = 4$.
 $K_{12} = -1, R_2 = 1.9$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: I_h .



(b) Proyección estereográfica
 $T = 1/T = 4$.
 $K_{12} = -1, R_2 = 2.0$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: D_{5h} .



(c) Proyección estereográfica
 $T = 4/T = 1$.
 $K_{12} = -1, R_2 = 1.4$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: I_h .



(d) Proyección estereográfica
 $T = 4/T = 1$.
 $K_{12} = -1, R_2 = 1.9$.
 Simetría de la capa 1: I_h .
 Simetría de la capa 2: D_{5h} .

Figura C.2 Proyecciones estereográficas de algunos sistemas pequeños de dos capas evidenciando conmensurabilidad en la simetría. En verde, las unidades de la primera capa y en azul, las de la segunda.

Tabla C.2 $\alpha_{12} = 1$, repulsivo. A partir de $R_2 \geq 1.6$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.

α_{12}	R_2	K_{12}	Energía	Sim. 1	Sim. 2
1	1.4	0.1	13231.18	C_s	I
1	1.4	0.3	15493.94	C_1	I
1	1.4	0.5	17756.69	C_1	I
1	1.4	0.7	20019.44	C_1	I
1	1.4	0.9	22282.18	C_1	I
1	1.4	1.0	23413.54	C_1	D_5
1	1.5	0.1	12780.78	C_s	I
1	1.5	0.3	14892.76	C_s	I
1	1.5	0.5	17004.74	C_s	I
1	1.5	0.7	19116.72	C_s	I
1	1.5	0.9	21228.70	C_1	I
1	1.5	1.0	22284.69	C_1	I

para interacciones atractivas y repulsivas con K_{12} dentro del intervalo $[-1,1]$, con $\alpha_{ii} = 1$ y $\alpha_{12} \in \{1, 3, 6\}$.

A la vista de estos resultados se puede concluir que:

- No hay diferencias relevantes en el radio de desacoplamiento cuando se pasa de interacciones repulsivas entre capas a atractivas.
- La transición depende más notablemente de $\alpha_{s_1 s_2}$ que de $K_{s_1 s_2}$.
- El desacoplamiento tiene lugar antes para valores pequeños tanto de $\alpha_{s_1 s_2}$ como de $K_{s_1 s_2}$.

También se encuentra que sólo para las interacciones atractivas con $\alpha_{12} = 1$ la segunda capa mantiene la simetría I para radios más pequeños y puede propagarse a la primera capa:

El mismo efecto de conmensurabilidad de simetría visto aquí (Fig. C.8) se da en algunos sistemas pequeños (Fig. C.2). Los ejes C_5 de la primera capa de

Tabla C.3 $\alpha_{12} = 3$, repulsivo. A partir de $R_2 \geq 1.8$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.

α_{12}	R_2	K_{12}	Energía	Sim. 1	Sim. 2
3	1.6	0.1	12031.21	C_s	I
3	1.6	0.3	13300.27	C_1	I
3	1.6	0.5	14569.31	C_1	D_5
3	1.6	0.7	15838.32	C_1	C_2
3	1.6	0.9	16944.11	D_2	C_1
3	1.6	1.0	17367.49	D_{24}	C_1
3	1.7	0.1	11600.12	C_s	I
3	1.7	0.3	12586.08	C_s	I
3	1.7	0.5	13572.05	C_s	I
3	1.7	0.7	14558.00	C_1	I
3	1.7	0.9	15543.95	C_1	I
3	1.7	1.0	16036.92	C_1	I

Tabla C.4 $\alpha_{12} = 6$, repulsivo. A partir de $R_2 \geq 2.0$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.

α_{12}	R_2	K_{12}	Energía	Sim. 1	Sim. 2
6	1.8	0.1	11116.49	C_s	I
6	1.8	0.3	11649.88	C_1	I
6	1.8	0.5	12183.24	C_1	D_2
6	1.9	0.1	10776.87	C_s	I
6	1.9	0.3	11091.56	C_s	I
6	1.9	0.5	11406.26	C_s	I
6	1.9	0.7	11720.95	C_s	I
6	1.9	0.9	12035.63	C_1	I
6	1.9	1.0	12192.97	C_1	I

Tabla C.5 $\alpha_{12} = 1$, atractivo. A partir de $R_2 \geq 1.5$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.

α_{12}	R_2	K_{12}	Energía	Sim. 1	Sim. 2
1	1.4	-0.1	10968.31	C_s	I
1	1.4	-0.3	8705.36	C_s	I
1	1.4	-0.5	6442.39	C_1	I
1	1.4	-0.7	4179.41	C_1	I
1	1.4	-0.9	1916.42	C_1	I
1	1.4	-1.0	784.92	C_1	I
1	1.5	-0.1	10668.78	C_s	I
1	1.5	-0.3	8556.76	C_s	I
1	1.5	-0.5	6444.73	C_s	I
1	1.5	-0.7	4332.71	C_s	I
1	1.5	-0.9	2220.69	C_s	I
1	1.5	-1.0	1164.68	C_s	I

Tabla C.6 $\alpha_{12} = 3$, atractivo. A partir de $R_2 \geq 1.7$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.

α_{12}	R_2	K_{12}	Energía	Sim. 1	Sim. 2
3	1.6	-0.1	10761.97	C_s	I
3	1.6	-0.3	9492.58	C_1	I
3	1.6	-0.5	8223.14	C_1	D_3
3	1.6	-0.7	6953.67	C_1	C_1
3	1.7	-0.1	10614.12	C_s	I
3	1.7	-0.3	9628.10	C_s	I
3	1.7	-0.5	8642.07	C_s	I
3	1.7	-0.7	7656.03	C_s	I
3	1.7	-0.9	6669.99	C_s	I
3	1.7	-1.0	6176.97	C_s	I

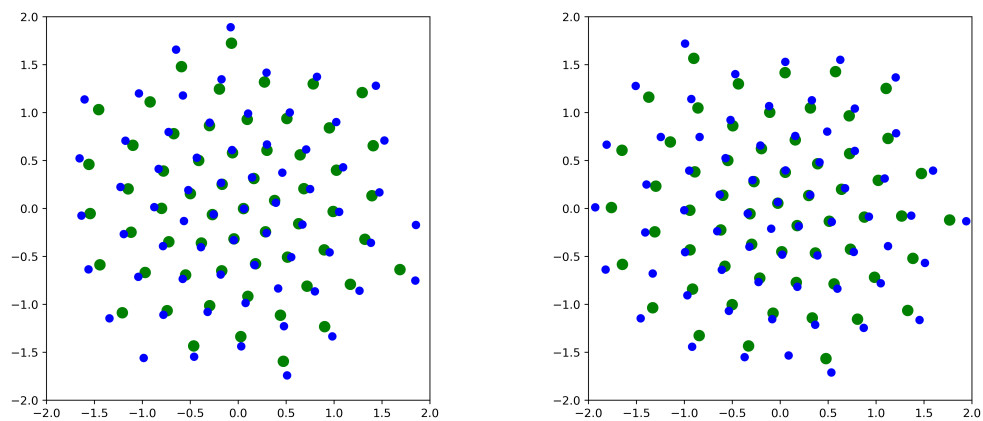
Tabla C.7 $\alpha_{12} = 6$, atractivo. A partir de $R_2 \geq 1.9$, las capas son independientes. Los casos no incluidos en la tabla tienen otras simetrías o son independientes de radio superior.

α_{12}	R_2	K_{12}	Energía	Sim. 1	Sim. 2
6	1.8	-0.1	10582.96	C_s	I
6	1.8	-0.3	10049.29	C_s	I
6	1.8	-0.5	9515.59	C_s	D_2
6	1.8	-0.7	8981.86	C_1	C_1
6	1.8	-0.9	8448.04	C_2	C_2
6	1.8	-1.0	8138.48	C_1	C_1

Tabla C.8 Propagación de la simetría I en el sistema de dos capas de 120 y 132 partículas con $\alpha_{12} = 1$ bajo interacción atractiva entre capas $K_{12} < 0$.

α_{12}	R_2	K_{12}	Energía	Sim. 1	Sim. 2
1	1.1	-0.1	12167.35	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.1	-0.3	9226.86	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.1	-0.5	6285.36	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.1	-0.7	3343.60	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.1	-0.9	401.70	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.1	-1.0	-1069.31	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.2	-0.3	9068.72	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.2	-0.5	6421.75	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.2	-0.7	3774.69	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.2	-0.9	1127.58	<i>I</i>	<i>I</i>
1	1.2	-1.0	-195.99	<i>I</i>	<i>I</i>

120 partículas están vacantes como efecto de la simetría I de la capa 2 de 132 partículas bajo una interacción atractiva con la primera.



(a) Proyección estereográfica

$N_1 = 120 / N_2 = 132$. $K_{12} = -0.1$, $R_2 = 1.1$.

Simetría de la capa 1: I .

Simetría de la capa 2: I .

(b) Proyección estereográfica

$N_1 = 120 / N_2 = 132$. $K_{12} = -1.0$, $R_2 = 1.1$.

Simetría de la capa 1: I .

Simetría de la capa 2: I .

Figura C.3 Proyecciones estereográficas de algunas capas simétricamente conmensurables con $N_1 = 120$, $N_2 = 132$ y $\alpha_{ii} = 1$. En verde, las unidades de la primera capa y en azul, las de la segunda.

Apéndice D

Ligaduras requeridas en el hendimiento virtual

El hendimiento virtual del VDR se practica alterando los vectores \mathbf{l} y \mathbf{u} del método L-BFGS-B, mencionado en la Sección 3.1.1.

En primer lugar, se parte de la configuración de icosaedro regular, que es la que se corresponde con la configuración del mínimo global del sistema de veinte trímeros que interaccionan según el potencial adaptado de la Sección 2.2.2. Según la dirección del hendimiento practicado, esto es, la dirección de un eje C_2 , C_3 o C_5 de la cápside, se reorienta el sistema de modo que dicha dirección coincida con el eje Z del sistema de laboratorio. De este modo, inicialmente habrán dos, uno o cinco trímeros que compartirán el mismo valor máximo $z_{\text{máx}}$ para sus coordenadas z_i correspondientes, según se esté hendiendo el sistema a lo largo de un eje C_2 , C_3 o C_5 de la cápside, respectivamente. A estos trímeros en adelante se los denominará “trímeros techo”. De igual modo, inicialmente, habrán dos, uno o cinco trímeros que compartirán el mismo valor mínimo $-z_{\text{máx}}$ para sus coordenadas z_i correspondientes, según se esté hendiendo el sistema a lo largo de un eje C_2 , C_3 o C_5 de la cápside, respectivamente, recibiendo el nombre de “trímeros suelo”.

Una vez identificados los trímeros techo y los trímeros suelo, junto con el valor de $z_{\text{máx}}$, se inicia un hendimiento de hasta $2z_{\text{máx}}$ dividido en 2000 pasos uniformemente espaciados. Por supuesto, en la práctica el hendimiento acaba mucho antes ya que cuando la energía de un paso es inferior a la del paso previo, la cápside se ha roto y se detiene la simulación, descartando dicho punto. El hendimiento se lleva a cabo, alterando los valores de \mathbf{l} y de \mathbf{u} que limitan las coordenadas z_i de los trímeros techo a $l_i = u_i = z_{\text{máx}} - p\frac{h}{2}$ y los de

los trímeros suelo a $l_i = u_i = -z_{\text{máx}} + p\frac{h}{2}$, siendo p el número del paso dado y $h = 2z_{\text{máx}}/2000 = z_{\text{máx}}/1000$. Como caso extremo, si $p = 2000$, $l_i = u_i = 0$. Un hendimiento regido por fuerza implica detener el proceso cuando se alcanza la máxima fuerza de reacción de la cápside ya que ésta se vuelve incapaz de compensar la fuerza externa aplicada y se rompe. El hendimiento virtual aquí practicado se encuentra regido por desplazamiento (de valor ph) y la cápside se rompe cuando la energía decrece, por lo que el proceso se da por finalizado justo en la iteración previa a dicho suceso.

En principio, podría parecer que estas ligaduras son suficientes para reproducir el hendimiento de la cápside pero, en la práctica, se observa que a pesar de partir de una configuración de equilibrio analíticamente calculada no previenen dos problemas: las permutaciones de trímeros y los vuelcos. Las permutaciones de trímeros ocurren cuando accidentalmente el sistema tras ser hendido un número suficiente de pasos escapa de las ligaduras intercambiando las coordenadas de un trímero techo o suelo por las de otro que no lo es. De este modo, por ejemplo, un trímero techo se ve libre de la ligadura sobre su coordenada z_i que se aplica a otro trímero libre de menor coordenada z_j , resultando en una falsa ruptura de la cápside, siendo en realidad, no una ruptura sino una relajación no deseada. Por otra parte, los vuelcos se deben a que el valor $z_{\text{máx}}$ es diferente según el eje por el que se esté hendiendo la cápside (aproximadamente, $1.401 r_e$, $1.309 r_e$ y $1.114 r_e$ para los ejes C_3 , C_2 y C_5 , respectivamente), de forma que un hendimiento en la dirección del eje C_3 puede volcarse a una configuración con el eje C_2 o el C_5 paralelo a Z (o una situación intermedia) y relajar accidentalmente la energía provocando una falsa señal de ruptura. Igualmente, un hendimiento a lo largo del eje C_2 puede verse relajado accidentalmente a una configuración cuyo eje C_5 sea paralelo a Z.

Los vuelcos se previenen en el hendimiento según el eje C_3 imponiendo que el trímero techo y el trímero suelo tengan cada uno sus coordenadas x_i e y_i en el origen, imponiendo los valores de \mathbf{l} y de \mathbf{u} correspondientes valgan $l_i = u_i = 0$. Cuando el hendimiento se practica según el eje C_2 , la configuración inicial se escoge de forma que los dos capsómeros techo y los dos capsómeros suelo tengan sus coordenadas x_i en el origen e imponiendo que los valores de \mathbf{l} y de \mathbf{u} correspondientes $l_i = u_i = 0$. El hendimiento según el eje C_5 no tiene riesgo de volcar.

Las permutaciones de trímeros se previenen mediante el resto de componentes de \mathbf{l} y de \mathbf{u} que todavía no se han asignado. A diferencia de las com-

ponentes ya asignadas, éstas se deben actualizar en cada paso. En concreto, $l_i = x_i - 0.1$ y $u_i = x_i + 0.1$, con independencia de si la coordenada x_i es espacial o una componente cuaterniónica.

Bibliografía

- [1] E. C. Dykeman, *Atomistic Normal Mode Analysis of Large Biomolecular Systems: Theory and Applications*, PhD thesis, Arizona State University, 2008.
- [2] J. E. Johnson and J. A. Speir, Quasi-equivalent viruses: a paradigm for protein assemblies, *J. Mol. Biol.*, 1997, **269**, 665–675.
- [3] S. Tonegawa and M. Hayashi, Intermediates in the assembly of phi x 174, *J. Mol. Biol.*, 1970, **48**, 219–242.
- [4] D. M. Salunke, D. L. Caspar and R. L. Garcea, Self-assembly of purified polyomavirus capsid protein vp1, *Cell*, 1986, **46**, 895–904.
- [5] S. Flasinski, A. Dzianott, J. A. Speir, J. E. Johnson and J. J. Bujarski, Structure-based rationale for the rescue of systemic movement of brome mosaic virus by spontaneous second-site mutations in the coat protein gene, *J. Virol.*, 1997, **71**, 2500–2504.
- [6] A. Zlotnick, R. Aldrich, J. M. Johnson, P. Ceres and M. J. Young, Mechanism of capsid assembly for an icosahedral plant virus, *Virology*, 2000, **277**, 450–456.
- [7] D. Willits, X. Zhao, N. Olson, T. S. Baker, A. Zlotnick, J. E. Johnson, T. Douglas and M. J. Young, Effects of the cowpea chlorotic mottle bromovirus hexamer structure on virion assembly, *Virology*, 2003, **306**, 280–288.
- [8] S. J. Hanslip, N. R. Zaccai, A. P. J. Middelberg and R. J. Falconer, Assembly of human papillomavirus type-16 virus-like particles: Multifactorial study of assembly and competing aggregation, *Biotechnol. Progr.*, 2006, **22**, 554–560.
- [9] A. Oppenheim, O. B. nun Shaul, S. Mukherjee and M. Abd-El-Latif, Sv40 assembly in vivo and in vitro, *Comput. Math. Methods Med.*, 2008, **9**, 265–276.
- [10] T. Dokland, Freedom and restraint: themes in virus capsid assembly, *Structure*, 2000, **8**, 157–162.
- [11] L. Cardarelli, K. L. Maxwell and A. R. Davidson, Assembly mechanism is the key determinant of the dosage sensitivity of a phage structural protein, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 2011, **108**, 10168–10173.

- [12] F. M. Gartner, I. R. Graf and E. Frey, The time complexity of self-assembly, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2022, **119**, e2116373119.
- [13] J. E. Baschek, H. C. R Klein and U. S. Schwarz, Stochastic dynamics of virus capsid formation: direct versus hierarchical self-assembly, *BMC Biophysics*, 2012, **5**, 22-40.
- [14] W. R. Wikoff, J. F. Conway, J. Tang, K. K. Lee, L. Gan, N. Cheng, R. L. Duda, R. W. Hendrix, A. C. Steven and J. E. Johnson, Time-resolved molecular dynamics of bacteriophage hk97 capsid maturation interpreted by electron cryo-microscopy and x-ray crystallography, *J. Struct. Biol.*, 2006, **153**, 300-306.
- [15] G. Polles, G. Indelicato, R. Potestio, P. Cermelli, R. Twarock and C. Micheletti, Mechanical and assembly units of viral capsids identified via quasi-rigid domain decomposition, *PLoS Comput. Biol.*, 2013, **9**, 1-13.
- [16] I. L. Ivanovska, R. Miranda, J. L. Carrascosa, G. J. L. Wuite and C. F. Schmidt, Discrete fracture patterns of virus shells reveal mechanical building blocks, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2011, **108**, 12611-12616.
- [17] A. Arkhipov, P. L. Freddolino and K. Schulten, Stability and dynamics of virus capsids described by coarse-grained modeling, *Structure*, 2006, **14**, 1767-1777.
- [18] E. C. Dykeman and O. F. Sankey, Atomistic modeling of the low-frequency mechanical modes and raman spectra of icosahedral virus capsids, *Phys. Rev. E*, 2010, **81**, 021918.
- [19] Y.-C. Hsieh, F. Poitevin, M. Delarue and P. Koehl, Comparative normal mode analysis of the dynamics of denv and zikv capsids, *Front. Mol. Biosci.*, 2016, **3**, 85.
- [20] H. D. Nguyen, V. S. Reddy and C. L. Brooks, Deciphering the kinetic mechanism of spontaneous self-assembly of icosahedral capsids, *Nano Letters*, 2007, **7**, 338-344.
- [21] R. Zandi, D. Reguera, R. F. Bruinsma, W. M. Gelbart and J. Rudnick, Origin of icosahedral symmetry in viruses, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 15556-15560.
- [22] A. Luque, R. Zandi and D. Reguera, Optimal architectures of elongated viruses, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2010, **107**, 5323-5328.
- [23] R. F. Bruinsma, W. M. Gelbart, D. Reguera, J. Rudnick and R. Zandi, Viral self-assembly as a thermodynamic process, *Phys. Rev. Lett.*, 2003, **90**, 248101.
- [24] R. Zandi and D. Reguera, Mechanical properties of viral capsids, *Phys. Rev. E*, 2005, **72**, 021917.

- [25] A. Luque, D. Reguera, A. Morozov, J. Rudnick and R. Bruinsma, Physics of shell assembly: Line tension, hole implosion, and closure catastrophe, *J. Chem. Phys.*, 2012, **136**, 184507.
- [26] T. Chen, Z. Zhang and S. C. Glotzer, A precise packing sequence for self-assembled convex structures, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007, **104**, 717-722.
- [27] T. Chen and S. C. Glotzer, Simulation studies of a phenomenological model for elongated virus capsid formation, *Phys. Rev. E*, 2007, **75**, 051504.
- [28] S. Li, P. Roy, A. Traveset and R. Zandi, Why large icosahedral viruses need scaffolding proteins, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 2018, **115**, 10971-10976.
- [29] B. Berger, P. Shor, L. Tucker-Kellogg and J. King, Local rule-based theory of virus shell assembly, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1994, **91**, 7732-7736.
- [30] R. Schwartz, P. W. Shor, P. E. Prevelige and B. Berger, Local rules simulation of the kinetics of virus capsid self-assembly., *Biophys. J.*, 1998, **75**, 2626-6636.
- [31] D. J. Wales, Energy landscapes and properties of biomolecules, *Phys. Biol.*, 2005, **2**, S86-S93.
- [32] D. C. Rapaport, Self-assembly of polyhedral shells: A molecular dynamics study, *Phys. Rev. E*, 2004, **70**, 051905.
- [33] H. D. Nguyen and C. L. Brooks, Generalized structural polymorphism in self-assembled viral particles, *Nano Lett.*, 2008, **8**, 4574-4581.
- [34] S. N. Fejer, T. R. James, J. Hernández-Rojas and D. J. Wales, Energy landscapes for shells assembled from pentagonal and hexagonal pyramids, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2009, **11**, 2098-2104.
- [35] M. F. Hagan and D. Chandler, Dynamic pathways for viral capsid assembly, *Biophys. J.*, 2006, **91**, 42-54.
- [36] K. Van Workum and J. F. Douglas, Symmetry, equivalence, and molecular self-assembly, *Phys. Rev. E*, 2006, **73**, 031502.
- [37] O. M. Elrad and M. F. Hagan, Mechanisms of size control and polymorphism in viral capsid assembly, *Nano Letters*, 2008, **8**, 3850-3857.
- [38] S. N. Fejer, D. Chakrabarti and D. J. Wales, Emergent complexity from simple anisotropic building blocks: Shells, tubes, and spirals, *ACS Nano*, 2010, **4**, 219-228.
- [39] A. Ahadi, J. Colomo and A. Evilevitch, Three-dimensional simulation of nanoindentation response of viral capsids. Shape and size effects., *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 3370-3378.

- [40] A. Arkhipov, W. H. Roos, G. J. L. Wuite and K. Schulten, Elucidating the mechanism behind irreversible deformation of viral capsids., *Biophys. J.*, 2009, **97**, 2061–2069.
- [41] A. Zhmurov, K. Rybnikov, Y. Kholodov and V. Barsegov, Generation of random numbers on graphics processors: Forced indentation in silico of the bacteriophage HK97, *J. Phys. Chem. B*, 2011, **115**, 5278–5288.
- [42] O. Kononova, J. Snijder, M. Brasch, J. Cornelissen, R. Dima, K. Marx, G. Wuite, W. Roos and V. Barsegov, Structural transitions and energy landscape for cowpea chlorotic mottle virus capsid mechanics from nanomanipulation in vitro and in silico, *Biophys. J.*, 2013, **105**, 1893–1903.
- [43] M. Cieplak and M. O. Robbins, Nanoindentation of virus capsids in a molecular model., *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**, 015101.
- [44] M. Cieplak and M. O. Robbins, Nanoindentation of 35 virus capsids in a molecular model: Relating mechanical properties to structure, *PLoS One*, 2013, **8**, 1–15.
- [45] M. Zink and H. Grubmüller, Mechanical properties of the icosahedral shell of southern bean mosaic virus: a molecular dynamics study., *Biophys. J.*, 2009, **96**, 1350–1363.
- [46] K. J. Boyd, P. Bansal, J. Feng and E. R. May, Stability of Norwalk Virus Capsid Protein Interfaces Evaluated by in Silico Nanoindentation, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2015, **3**, 1–8.
- [47] K. Peeters and A. Taormina, Dynamics of icosahedral viruses: What does viral tiling theory teach us?, *Comput. Math. Method. M.*, 2008, **9**, 211–220.
- [48] B. H. Lee, S. Jo, M. ki Choi, M. H. Kim, J. B. Choi and M. K. Kim, Normal mode analysis of zika virus, *Comput. Biol. Chem.*, 2018, **72**, 53–61.
- [49] M. Widom, J. Lidmar and D. R. Nelson, Soft modes near the buckling transition of icosahedral shells, *Phys. Rev. E*, 2007, **76**, 031911.
- [50] Z. Yang, I. Bahar and M. Widom, Vibrational dynamics of icosahedrally symmetric biomolecular assemblies compared with predictions based on continuum elasticity, *Biophys. J.*, 2009, **96**, 4438–4448.
- [51] A. Levandovsky and R. Zandi, Nonequilibrium assembly, retroviruses, and conical structures, *Phys. Rev. Lett.*, 2009, **102**, 198102.
- [52] A. Lošdorfer Božič, A. Šiber and R. Podgornik, Statistical analysis of sizes and shapes of virus capsids and their resulting elastic properties, *J. Biol. Phys.*, 2013, **39**, 215–228.
- [53] C. Tiwari, V. Sharma, P. K. Jha and A. Pratap, Effect of aqueous medium on low-frequency dynamics, chemical activity and physical properties of a spherical virus, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2019, **0**, 1–8.

- [54] M. Martín-Bravo, J. M. Gomez Llorente and J. Hernández-Rojas, A minimal coarse-grained model for the low-frequency normal mode analysis of icosahedral viral capsids, *Soft Matter*, 2020, **16**, 3443–3455.
- [55] F. Maksudov, O. Kononova, A. Llauró, A. Ortega-Esteban, T. Douglas, G. N. Condezo, C. S. Martín, K. A. Marx, G. J. Wuite, W. H. Roos, P. J. de Pablo and V. Barsegov, Fluctuating nonlinear spring theory: Strength, deformability, and toughness of biological nanoparticles from theoretical reconstruction of force-deformation spectra, *Acta Biomater.*, 2021, **122**, 263–277.
- [56] M. K. Kim, R. L. Jernigan and G. S. Chirikjian, An elastic network model of hk97 capsid maturation, *J. Struct. Biol.*, 2003, **143**, 107 – 117.
- [57] E. R. May and C. L. Brooks, On the morphology of viral capsids: Elastic properties and buckling transitions, *J. Phys. Chem. B*, 2012, **116**, 8604–8609.
- [58] J. M. Gomez Llorente, J. Hernández-Rojas and J. Bretón, A minimal representation of the self-assembly of virus capsids, *Soft Matter*, 2014, **10**, 3560–3569.
- [59] M. Aznar and D. Reguera, Physical ingredients controlling stability and structural selection of empty viral capsids, *J. Phys. Chem. B*, 2016, **120**, 6147–6159.
- [60] D. Reguera, J. Hernández-Rojas and J. M. Gomez Llorente, Kinetics of empty viral capsid assembly in a minimal model, *Soft Matter*, 2019, **15**, 7166–7172.
- [61] D. Wales, *Energy Landscapes: Applications to Clusters, Biomolecules and Glasses*, Cambridge University Press, 2004.
- [62] A. Zlotnick, Theoretical aspects of virus capsid assembly, *J. Mol. Recognit.*, 2005, **18**, 479–490.
- [63] F. H. C. Crick and J. D. Watson, Structure of small viruses, *Nature*, 1956, **177**, 473–475.
- [64] D. L. D. Caspar and A. Klug, Physical principles in the construction of regular viruses, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1962, **27**, 1–24.
- [65] M. Moody, The shape of the t-even bacteriophage head, *Virology*, 1965, **26**, 567–576.
- [66] A. Luque and D. Reguera, The structure of elongated viral capsids, *Biophys. J.*, 2010, **98**, 2993–3003.
- [67] S. B. Rochal, O. V. Konevtsova, A. E. Myasnikova and V. L. Lorman, Hidden symmetry of small spherical viruses and organization principles in “anomalous” and double-shelled capsid nanoassemblies, *Nanoscale*, 2016, **8**, 16976–16988.

- [68] S. B. Rochal, O. V. Konevtsova and V. L. Lorman, Static and dynamic hidden symmetries of icosahedral viral capsids, *Nanoscale*, 2017, **9**, 12449–12460.
- [69] O. V. Konevtsova, D. S. Roshal, A. Lošdorfer Božič, R. Podgornik and S. Rochal, Hidden symmetry of the anomalous bluetongue virus capsid and its role in the infection process, *Soft Matter*, 2019, **15**, 7663–7671.
- [70] R. Twarock and A. Luque, Structural puzzles in virology solved with an overarching icosahedral design principle, *Nat. Commun.*, 2019, **10**, 4414.
- [71] V. L. Lorman and S. B. Rochal, Density-wave theory of the capsid structure of small icosahedral viruses, *Phys. Rev. Lett.*, 2007, **98**, 185502.
- [72] V. L. Lorman and S. B. Rochal, Landau theory of crystallization and the capsid structures of small icosahedral viruses, *Phys. Rev. B*, 2008, **77**, 224109.
- [73] M. Martín-Bravo, J. M. G. Llorente, J. Hernández-Rojas and D. J. Wales, Minimal design principles for icosahedral virus capsids, *ACS Nano*, 2021, **15**, 14873–14884.
- [74] J. H. Conway and N. J. A. Sloane, *Sphere Packings, Lattices and Groups*, Springer, New York, NY, 3rd edn., 1991.
- [75] J. J. Thomson, On the structure of the atom: an investigation of the stability and periods of oscillation of a number of corpuscles arranged at equal intervals around the circumference of a circle; with application of the results to the theory of atomic structure, *Philos. Mag. (1798-1977)*, 1904, **7**, 237–265.
- [76] J. S. Brauchart and P. J. Grabner, Distributing many points on spheres: Minimal energy and designs, *J. Complex.*, 2015, **31**, 293–326.
- [77] M. Bowick, A. Cacciuto, D. R. Nelson and A. Travesset, Crystalline order on a sphere and the generalized thomson problem, *Phys. Rev. Lett.*, 2002, **89**, 185502.
- [78] D. J. Wales and S. Ulker, Structure and dynamics of spherical crystals characterized for the thomson problem, *Phys. Rev. B*, 2006, **74**, 212101.
- [79] D. J. Wales, H. McKay and E. L. Altschuler, Defect motifs for spherical topologies, *Phys. Rev. B*, 2009, **79**, 224115.
- [80] Y. Zheng and P. C. Doerschuk, Explicit computation of orthonormal symmetrized harmonics with application to the identity representation of the icosahedral group, *SIAM J. Math. Anal.*, 2000, **32**, 538–554.
- [81] K. Adolph and P. Butler, Studies on the assembly of a spherical plant virus. I. States of aggregation of the isolated protein., *J. Mol. Biol.*, 1974, **88**, 327–341.

- [82] L. Lavelle, M. Gingery, M. Phillips, W. M. Gelbart, C. M. Knobler, R. D. Cadena-Nava, J. R. Vega-Acosta, L. A. Pinedo-Torres and J. Ruiz-Garcia, Phase diagram of self-assembled viral capsid protein polymorphs., *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 3813–3819.
- [83] S. N. Kanesashi, K. I. Ishizu, M. A. Kawano, S. I. Han, S. Tomita, H. Watanabe, K. Kataoka and H. Handa, Simian virus 40 VP1 capsid protein forms polymorphic assemblies in vitro, *J. Gen. Virol.*, 2003, **84**, 1899–1905.
- [84] T. S. Baker, N. H. Olson and S. D. Fuller, Adding the third dimension to virus life cycles: three-dimensional reconstruction of icosahedral viruses from cryo-electron micrographs., *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1999, **63**, 862–922.
- [85] C. Carrasco, A. Luque, M. Hernando-Pérez, R. Miranda, J. Carrascosa, P. Serena, M. de Ridder, A. Raman, J. Gómez-Herrero, I. Schaap, D. Reguera and P. de Pablo, Built-in mechanical stress in viral shells, *Biophys. J.*, 2011, **100**, 1100–1108.
- [86] M. Aznar, S. Roca-Bonet and D. Reguera, Viral nanomechanics with a virtual atomic force microscope, *J. Phys.: Condens. Matter*, 2018, **30**, 264001.
- [87] M. Babincová, P. Sourivong and P. Babinec, Resonant absorption of ultrasound energy as a method of hiv destruction, *Med. Hypotheses*, 2000, **55**, 450–451.
- [88] M. Zupanc, Žiga Pandur, T. Stepišnik Perdih, D. Stopar, M. Petkovšek and M. Dular, Effects of cavitation on different microorganisms: The current understanding of the mechanisms taking place behind the phenomenon. a review and proposals for further research, *Ultrason. Sonochem.*, 2019, **57**, 147–165.
- [89] Y. Yan, E. B. Gamble and K. A. Nelson, Impulsive stimulated scattering: General importance in femtosecond laser pulse interactions with matter, and spectroscopic applications, *J. Chem. Phys.*, 1985, **83**, 5391–5399.
- [90] K. T. Tsen, S.-W. D. Tsen, C.-L. Chang, C.-F. Hung, T.-C. Wu and J. G. Kiang, Inactivation of viruses with a very low power visible femtosecond laser, *J. Phys.: Condens. Matter*, 2007, **19**, 322102.
- [91] K. T. Tsen, S.-W. D. Tsen, O. F. Sankey and J. G. Kiang, Selective inactivation of micro-organisms with near-infrared femtosecond laser pulses, *J. Phys.: Condens. Matter*, 2007, **19**, 472201.
- [92] K. T. Tsen, S.-W. D. Tsen, C.-F. Hung, T.-C. Wu and J. G. Kiang, Selective inactivation of human immunodeficiency virus with subpicosecond near-infrared laser pulses, *J. Phys.: Condens. Matter*, 2008, **20**, 252205.
- [93] Q. Cui and I. Bahar, *Normal Mode Analysis: Theory and Applications to Biological and Chemical Systems*, Chapman and Hall/CRC, New York, 1st edn., 2005.

- [94] B. Brooks and M. Karplus, Normal modes for specific motions of macromolecules: application to the hinge-bending mode of lysozyme, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1985, **82**, 4995–4999.
- [95] N. Go, T. Noguti and T. Nishikawa, Dynamics of a small globular protein in terms of low-frequency vibrational modes, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1983, **80**, 3696–3700.
- [96] M. Levitt, C. Sander and P. S. Stern, Protein normal-mode dynamics: Trypsin inhibitor, crambin, ribonuclease and lysozyme, *J. Mol. Biol.*, 1985, **181**, 423–447.
- [97] H. W. van Vlijmen and M. Karplus, Normal mode calculations of icosahedral viruses with full dihedral flexibility by use of molecular symmetry, *J. Mol. Biol.*, 2005, **350**, 528–542.
- [98] E. C. Dykeman and O. F. Sankey, Low frequency mechanical modes of viral capsids: An atomistic approach, *Phys. Rev. Lett.*, 2008, **100**, 028101.
- [99] P. Koehl, Large eigenvalue problems in coarse-grained dynamic analyses of supramolecular systems, *Comput. Biol. Chem.*, 2018, **14**, 3903–3919.
- [100] G. Song, A time and memory efficient recipe for fast normal mode computations of complexes with icosahedral symmetry, *J. Mol. Graph.*, 2019, **87**, 30–40.
- [101] M. Falvo, S. Washburn, R. Superfine, M. Finch, F. Brooks, V. Chi and R. Taylor, Manipulation of individual viruses: friction and mechanical properties, *Biophys. J.*, 1997, **72**, 1396–1403.
- [102] I. L. Ivanovska, P. J. de Pablo, B. Ibarra, G. Sgalari, F. C. MacKintosh, J. L. Carrascosa, C. F. Schmidt and G. J. L. Wuite, Bacteriophage capsids: Tough nanoshells with complex elastic properties, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 7600–7605.
- [103] J. P. Michel, I. L. Ivanovska, M. M. Gibbons, W. S. Klug, C. M. Knobler, G. J. L. Wuite and C. F. Schmidt, Nanoindentation studies of full and empty viral capsids and the effects of capsid protein mutations on elasticity and strength, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2006, **103**, 6184–6189.
- [104] C. Carrasco, A. Carreira, I. A. T. Schaap, P. A. Serena, J. Gómez-Herrero, M. G. Mateu and P. J. de Pablo, Dna-mediated anisotropic mechanical reinforcement of a virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2006, **103**, 13706–13711.
- [105] C. Carrasco, M. Castellanos, P. J. de Pablo and M. G. Mateu, Manipulation of the mechanical properties of a virus by protein engineering, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2008, **105**, 4150–4155.
- [106] M. Castellanos, R. Pérez, P. J. Carrillo, P. J. de Pablo and M. G. Mateu, Mechanical disassembly of single virus particles reveals kinetic intermediates predicted by theory, *Biophys. J.*, 2012, **102**, 2615–2624.

- [107] M. Castellanos, R. Pérez, C. Carrasco, M. Hernando-Pérez, J. Gómez-Herrero, P. J. de Pablo and M. G. Mateu, Mechanical elasticity as a physical signature of conformational dynamics in a virus particle, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2012, **109**, 12028-12033.
- [108] W. S. Klug, R. F. Bruinsma, J.-P. Michel, C. M. Knobler, I. L. Ivanovska, C. F. Schmidt and G. J. L. Wuite, Failure of viral shells, *Phys. Rev. Lett.*, 2006, **97**, 228101.
- [109] M. M. Gibbons and W. S. Klug, Influence of nonuniform geometry on nanoindentation of viral capsids, *Biophys. J.*, 2008, **95**, 3640-3649.
- [110] M. Zink and H. Grubmüller, Mechanical properties of the icosahedral shell of southern bean mosaic virus: A molecular dynamics study, *Biophys. J.*, 2009, **96**, 1350-1363.
- [111] W. Roos, M. Gibbons, A. Arkhipov, C. Uetrecht, N. Watts, P. Wingfield, A. Steven, A. Heck, K. Schulten, W. Klug and G. Wuite, Squeezing protein shells: How continuum elastic models, molecular dynamics simulations, and experiments coalesce at the nanoscale, *Biophys. J.*, 2010, **99**, 1175-1181.
- [112] W. H. Roos, I. L. Ivanovska, A. Evilevitch and G. J. L. Wuite, Viral capsids: Mechanical characteristics, genome packaging and delivery mechanisms, *Cell. Mol. Life Sci.*, 2007, **64**, 1484.
- [113] M. G. Mateu, Mechanical properties of viruses analyzed by atomic force microscopy: A virological perspective, *Virus Res.*, 2012, **168**, 1-22.
- [114] R. Zandi, B. Dragnea, A. Travasset and R. Podgornik, On virus growth and form, *Phys. Rep.*, 2020, **847**, 1-102.
- [115] C. L. Gridley and J. T. Patton, Regulation of rotavirus polymerase activity by inner capsid proteins, *Curr. Opin. Virol.*, 2014, **9**, 31-38.
- [116] J. M. Grimes, J. N. Burroughs, P. Gouet, J. M. Diprose, R. Malby, S. Ziéntara, P. P. C. Mertens and D. I. Stuart, The atomic structure of the bluetongue virus core, *Nature*, 1998, **395**, 470-478.
- [117] M. A. Padrón Brito, *Autoensamblaje de cápsides virales: Dinámica de cápsides virales icosaédricas: Análisis de modos normales de baja frecuencia*, M.Sc. thesis, Universidad de La Laguna, 2015.
- [118] L. C. Biedenharn, J. D. Louck and P. A. Carruthers, *Angular Momentum in Quantum Physics*, Addison-Wesley Publishing Company, 1st edn., 1981, vol. 8.
- [119] Z. Li and H. A. Scheraga, Monte carlo-minimization approach to the multiple-minima problem in protein folding, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1987, **84**, 6611-6615.

- [120] D. J. Wales and J. P. K. Doye, Global optimization by basin-hopping and the lowest energy structures of lennard-jones clusters containing up to 110 atoms, *J. Phys. Chem. A*, 1997, **101**, 5111–5116.
- [121] M. T. Heath, *Scientific computing: an introductory survey*, New York [etc.]: MacGraw-Hill, 2000.
- [122] I. Griva, S. G. Nash and A. Sofer, *Linear and Nonlinear Optimization*, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2nd edn., 2009.
- [123] R. H. Byrd, P. Lu, J. Nocedal and C. Zhu, A limited memory algorithm for bound constrained optimization, *SIAM J. Sci. Comput.*, 1995, **16**, 1190–1208.
- [124] C. Zhu, R. H. Byrd, P. Lu and J. Nocedal, Algorithm 778: L-bfgs-b: Fortran subroutines for large-scale bound-constrained optimization, *ACM Trans. Math. Softw.*, 1997, **23**, 550–560.
- [125] N. Metropolis and S. Ulam, The monte carlo method, *J. Am. Stat. Assoc.*, 1949, **44**, 335–341.
- [126] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller and E. Teller, Equation of state calculations by fast computing machines, *J. Am. Stat. Assoc.*, 1953, **21**, 1087–1092.
- [127] W. K. Hastings, Monte carlo sampling methods using markov chains and their applications, *Biometrika*, 1970, **57**, 97–109.
- [128] Z. W. Geem, J. H. Kim and G. Loganathan, A new heuristic optimization algorithm: Harmony search, *SIMULATION*, 2001, **76**, 60–68.
- [129] B. Kenwright, The 20th international conference on computer graphics, visualization and computer vision, WSCG, 2012.
- [130] D. M. Henderson, Euler angles, quaternions, and transformation matrices for space shuttle analysis, *NASA Technical Reports Server*, 1977, **DN-1.4-8-020**, 1–40.
- [131] D. J. Evans, On the representatation of orientation space, *Mol. Phys.*, 1977, **34**, 317–325.
- [132] D. J. Evans and S. Murad, Singularity free algorithm for molecular dynamics simulation of rigid polyatomics, *Mol. Phys.*, 1977, **34**, 327–331.
- [133] F. Brechenmacher, Lagrange and the secular equation, *Lett. Mat. Int.*, 2014, **2**, 79–91.
- [134] H. Goldstein, C. Poole and J. Safko, *Classical Mechanics*, Addison Wesley, 2002.
- [135] J. Mawhin, in *Landmark Writings in Western Mathematics 1640-1940*, ed. I. Grattan-Guinness, R. Cooke, L. Corry, P. Crépel and N. Guicciardini, Elsevier Science, Amsterdam, 2005, pp. 664–676.

- [136] E. B. Wilson, Some mathematical methods for the study of molecular vibrations, *J. Chem. Phys.*, 1941, **9**, 76-84.
- [137] D. Sutton, *Platonic & Archimedean Solids*, Walker Publishing Company, 2002.
- [138] J. D. Bryngelson, J. N. Onuchic, N. D. Socci and P. G. Wolynes, Funnels, pathways, and the energy landscape of protein folding: a synthesis, *Proteins: Struct., Func. and Gen.*, 1995, **21**, 167-195.
- [139] P. E. Leopold, M. Montal and J. N. Onuchic, Protein folding funnels: a kinetic approach to the sequence-structure relationship, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1992, **89**, 8721.
- [140] D. J. Wales, M. A. Miller and T. R. Walsh, Archetypal energy landscapes, *Nature*, 1998, **394**, 758-760.
- [141] T. S. Baker, W. W. Newcomb, N. H. Olson, L. M. Cowser, C. Olson and J. C. Brown, Structures of bovine and human papillomaviruses. analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction, *Biophys. J.*, 1991, **60**, 1445-1456.
- [142] S. Wynne, R. Crowther and A. Leslie, The crystal structure of the human hepatitis b virus capsid, *Mol. Cell*, 1999, **3**, 771-780.
- [143] K. Choi, J. Mcpartland, I. Kaganman, V. Bowman, L. Rothman-Denes and M. Rossmann, Insight into dna and protein transport in double-stranded dna viruses: The structure of bacteriophage n4, *Microsc. Microanal.*, 2008, **14**, 1574-1575.
- [144] J. Sun, C. Liu, R. Peng, F.-K. Zhang, Z. Tong, S. Liu, Y. Shi, Z. Zhao, W.-B. Zeng, G. F. Gao, H.-J. Shen, X. Yang, M. Luo, J. Qi and P. Wang, Cryo-em structure of the varicella-zoster virus a-capsid, *Nat. Commun.*, 2020, **11**, 4795.
- [145] G. R. Nemerow, P. L. Stewart and V. S. Reddy, Structure of human adenovirus, *Curr. Opin. Virol.*, 2012, **2**, 115-121.
- [146] S. B. Larson, S. Koszelak, J. Day, A. Greenwood, J. A. Dodds and A. McPherson, Three-dimensional structure of satellite tobacco mosaic virus at 2.9 Å resolution, *J. Mol. Biol.*, 1993, **231**, 375-391.
- [147] H. Naitow, J. Tang, M. Canady, R. B. Wickner and J. E. Johnson, L-a virus at 3.4 Å resolution reveals particle architecture and mrna decapping mechanism, *Nat. Struct. Biol.*, 2002, **9**, 725-728.
- [148] R. J. Kuhn, W. Zhang, M. G. Rossmann, S. V. Pletnev, J. Corver, E. Lenches, C. T. Jones, S. Mukhopadhyay, P. R. Chipman, E. G. Strauss, T. S. Baker and J. H. Strauss, Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion, *Cell*, 2002, **108**, 717-725.

- [149] J. A. Speir, S. Munshi, G. Wang, T. S. Baker and J. E. Johnson, Structures of the native and swollen forms of cowpea chlorotic mottle virus determined by x-ray crystallography and cryo-electron microscopy, *Structure*, 1995, **3**, 63-78.
- [150] W. Zhang, S. Mukhopadhyay, S. V. Pletnev, T. S. Baker, R. J. Kuhn and M. G. Rossmann, Placement of the structural proteins in sindbis virus, *J. Virol.*, 2002, **76**, 11645-11658.
- [151] U. Katpally, C. E. Wobus, K. Dryden, H. W. Virgin and T. J. Smith, Structure of antibody-neutralized murine norovirus and unexpected differences from viruslike particles, *J. Virol.*, 2008, **82**, 2079-2088.
- [152] G. Lu, Z. H. Zhou, M. L. Baker, J. Jakana, D. Cai, X. Wei, S. Chen, X. Gu and W. Chiu, Structure of double-shelled rice dwarf virus, *J. Virol.*, 1998, **72**, 8541-8549.
- [153] N. Ban, S. B. Larson and A. McPherson, Structural comparison of the plant satellite viruses, *Virology*, 1995, **214**, 571-583.
- [154] D. H. Bunka, S. W. Lane, C. L. Lane, E. C. Dykeman, R. J. Ford, A. M. Barker, R. Twarock, S. E. Phillips and P. G. Stockley, Degenerate rna packaging signals in the genome of satellite tobacco necrosis virus: Implications for the assembly of a t=1 capsid, *J. Mol. Biol.*, 2011, **413**, 51-65.
- [155] R. J. Ford, A. M. Barker, S. E. Bakker, R. H. Coutts, N. A. Ranson, S. E. Phillips, A. R. Pearson and P. G. Stockley, Sequence-specific, rna-protein interactions overcome electrostatic barriers preventing assembly of satellite tobacco necrosis virus coat protein, *J. Mol. Biol.*, 2013, **425**, 1050-1064.
- [156] N. Patel, E. C. Dykeman, R. H. A. Coutts, G. P. Lomonosoff, D. J. Rowlands, S. E. V. Phillips, N. Ranson, R. Twarock, R. Tuma and P. G. Stockley, Revealing the density of encoded functions in a viral rna, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2015, **112**, 2227-2232.
- [157] N. Patel, E. Wroblewski, G. Leonov, S. E. V. Phillips, R. Tuma, R. Twarock and P. G. Stockley, Rewriting nature's assembly manual for a ssrna virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2017, **114**, 12255-12260.
- [158] G. A. Vliegthart and G. Gompper, Mechanical deformation of spherical viruses with icosahedral symmetry, *Biophys. J.*, 2006, **91**, 834-841.
- [159] C. E. Shannon, A mathematical theory of communication, *Bell Syst. Tech. J.*, 1948, **27**, 379-423, 623-656.
- [160] A. N. Kolmogorov, Three approaches to the quantitative definition of information, *Int. J. Comput. Math.*, 1968, **2**, 157-168.
- [161] R. V. Mannige and C. L. Brooks, III, Periodic table of virus capsids: Implications for natural selection and design, *PLoS One*, 2010, **5**, 1-7.

Índice alfabético

- Búsqueda de Armonía, 37
- coordenadas adaptadas a la simetría, 20
- coordenadas de desplazamiento, 43
- coordenadas de desplazamiento ponderadas, 44
- coordenadas normales, 45
- cuaterniones, 39, 46
- efecto libro, 31, 88
- estructuras icosaédricas, 3, 59
- frecuencia natural, 46
- frecuencia resonante, 46
- función de coste \mathcal{C} , 75
- función de coste \mathcal{C} , 84
- función de diseño \mathcal{D} , 13
- hendidamiento, 9, 83
- L-BFGS-B, 36
- matriz GF, 45
- modelo adaptado a la dinámica, 26
- modelo de mínimo desarrollo multipolar, 16
- modos normales, 25, 45, 78, 81
- parámetros de Euler, 40
- pequeñas oscilaciones, 43
- reglas de Caspar y Klug, 4
- Salto de Cuenca, 36
- teoría de grupos, 49
- ángulos de Euler, 39