



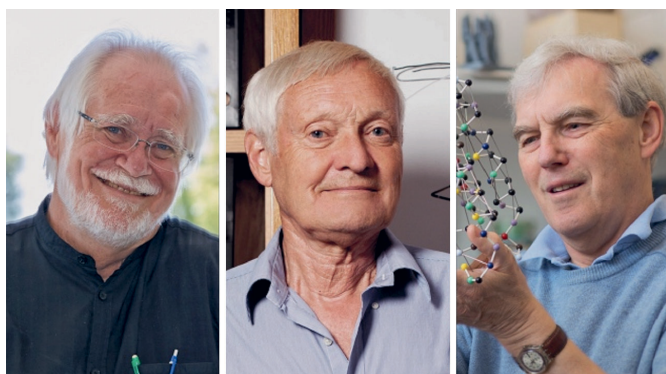
Pusztai Péter – Kukovecz Ákos – Kónya Zoltán

■ SZTE Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék

Kémiai Nobel-díj a krio-elektronmikroszkóp feltalálásaért

A krio-elektronmikroszkóp feltalálása előtt a biológiai minták nagy felbontású leképezése nagyon sokáig nehézségekbe ütközött. Idén Jacques Dubochet, Joachim Frank és Richard Henderson (**1. ábra**) kapta meg a Nobel-díjat kémiai kategóriá-

miatt a felbontás biológiai minták esetében sokáig nem haladta meg a pár nanométert (**2. ábra**).

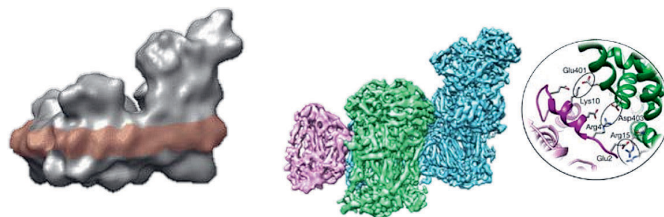


1. ábra. Jacques Dubochet, Joachim Frank és Richard Henderson

ban a krio-elektronmikroszkópia létrehozásáért. A módszer jelentősen előmozdította a biokémia fejlődését. Jacques Dubochet, Joachim Frank és Richard Henderson úttörő találmányának teljes körű kiaknázását egy sor, csak nem régiben megvalósított fejlesztés tette lehetővé. A fejlesztések révén ma már oldatfázisban tudunk nagy felbontású képet alkotni nem kristályos biomolekulákról krio-elektronmikroszkópia alkalmazásával.

Biológiai minták szerkezetvizsgálatának kihívásai

Röviddel azután, hogy Ernst Ruska demonstrálta az elektronmikroszkóp koncepciójának működőképességét, amiért később fizikai Nobel-díjjal jutalmazták (1986), Ladislaus Marton publikált egy cikket, [1] melyben észrevételeket fűzött Ruska találmányához. Ebben a rövid tanulmányban Marton megjegyzi, hogy az új műszer sajnos nem alkalmazható biológiai minták vizsgálatára anélkül, hogy a sejteket az intenzív elektronbombázás ne tenné tönkre. Ennek elkerülésére újfajta minta-előkészítési eljárásokra van szükség. A probléma megoldására Marton több javaslatot is tett, például a minta hűtését és egy negatív festéshez hasonló eljárást. Megoldandó probléma volt a minták víztartalmának vákuumban történő párolgása, valamint a kezeletlen biológiai minták gyenge kontrasztja. Ügyelni kellett továbbá az elektrondózis alacsony szinten tartására, hogy elkerüljék a minták roncsolódását. A többszörös elektronszóródás kiküszöbölését is szem előtt kellett tartani, mely érdekében vékony, ideális esetben monoréteg vastagságú mintára volt szükség. Megjegyzendő továbbá, hogy az objektumok mozognak vizsgálat során, ami egyrészt az elektronnalábbal történő kölcsönhatásnak, másrészt a lokális hőmérséklet változásának köszönhető. A fenti nehézségek



2. ábra. Az I, III₂, IV₁ mitokondriális szuperkomplexben található elektrontranszport-lánc modelljei, 2011-ben meghatározva (balra, ~2 nm-es felbontással) [2] és 2016-ban meghatározva (középen, ~6 Å-ös felbontással) [3]. A bal oldali képen a színezett sáv a molekula vízdíthatóságát elősegítő amphipolt jelöli. A középső képen az I-es, III-as, és IV-es komplex látható kék, zöld és rózsaszín színnel jelölve. A körben kiemelt kép a CIII–CIV interfész feltételezett modellje

Negatívan festett biológiai minta

Az alacsony elektronintenzitás alkalmazásának szükségessége új, kontrasztnövelő minta-előkészítési eljárások kidolgozását ösztönözte. Az első sikeres technika az 1940-ben kidolgozott, majd az elmúlt 20 évben továbbfejlesztett negatív festési eljárás volt, mely során a biológiai mintát egy vékony, amorf, nehézfém-só filmbe ágyazták, mely sablonszerűen körbevette azt. [4,5,6] A nehézfém-só burok azon felül, hogy jobban szórja az elektronokat, mint a biológiai minta, sokkal stabilabb is annál, ezáltal képes megakadályozni annak vákuumban végbemenő, vízvesztés miatt bekövetkező összeomlását. Ez az eljárás lehetővé tette a baktériumok, vírusok és sejtorganellumok morfológiájának részletes tanulmányozását, azonban egyedi molekulák és molekulakomplexek esetén már a festék szemcsemérete komoly gátat szabott a felbontásnak.

Natív fehérjekristályok szobahőmérsékleten

Annak érdekében, hogy a biomolekulák hidratált állapota mérés közben is megőrződjön, újfajta technikákra, illetve roncsolásmentes besugárzási körülmények kidolgozására volt szükség. Az első lépés ezeknek a problémáknak a leküzdésére Donald Parsons környezeti kamrája volt, melyben megfelelő páratartalom mellett, szobahőmérsékleten lehetett elektronmikroszkópos vizsgálatokat végezni. [7,8]

Robert Glaeser kristályos katalázon és kis szerves molekulákon vizsgálta az elektronindukált roncsolás mértékét. [9] Az 1970-es évek elején a festetlen minták esetében megállapította, hogy a rugalmatlan elektronszóródás minimalizálása érdekében



az elektrondózsát alacsony értéken kell tartani. Az 1970-es évek közepén Henderson és Nigel Unwin kifejlesztett egy új minta-előkészítési eljárást, mely során a vizet glükózoldatra cserélték, így őrizve meg a minta szerkezetét vákuumban. Az eljárás segítségével szobahőmérsékleten lehetett festetlen fehérjekristályokat vizsgálni elektronmikroszkóppal.

Natív fehérjekristályok kriogén hőmérsékleten

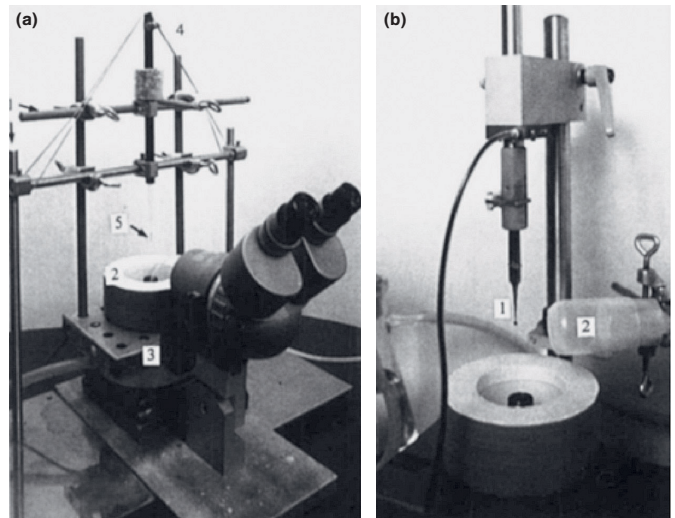
A minta fagyasztásával egyrészt csökkentjük a víz vákuumban történő párolgását, másrészt megvédjük az anyagot a sugárzás okozta károsodástól. 1950-től Humberto Fernández-Morán már kísérletezett vékony krio-metszetek készítésével krio-elektron-mikroszkópos vizsgálatokhoz. [10] A minta fagyasztása során a víz kristályos jéggé alakul, ami erőteljesen diffraktálja az elektronnalábot, ezáltal pedig elnyomja a mintából származó jelet. A problémára megoldás lehet, ha a mintát elég gyorsan hűtjük le ahhoz, hogy a benne lévő víz ne kristályos jéggé, hanem egyfajta amorf folyadékká alakuljon, melyet vitrifikált víznek nevezzük. Fehérjekristályok röntgenkrisztallográfiás vizsgálatánál már szintén korán alkalmaztak hűtéssel történő minta-előkészítési módszereket, ebben az esetben azonban szacharózt vagy glicerint alkalmaztak krio-védőanyagként. [11,12]

Az elektronmikroszkópia területén Kenneth Taylor és Glaeser először mutattak be 3 Å felbontású elektrondiffrakciót fagyasztott katalázkristályról. [13,14] Tapasztalataik szerint a minta hidratáltsága kriogén körülmények között vákuumban is megmaradt, míg a kontraszt megnőtt a glükózzal előkészített mintákéhoz képest. Az akkor rendelkezésre álló technológiával csak $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ felett lehetett kísérleteket végezni, ami pont a kristályos és amorf jég közötti átmeneti hőmérséklet. Ennek ellenére a szerzők nem tapasztalták kristályos jég kialakulását fehérjemintáikban, amit a vízmolekulák és a fehérje felülete közötti kölcsönhatással magyaráztak. Taylor és Glaeser továbbá kimutatták, hogy a minta fagyasztása növeli annak sugárzással szembeni ellenálló képességét is, így hosszabb idejű besugárzást vagy nagyobb intenzitású elektronnalábot lehetett alkalmazni a vizsgálatok során.

Minta-előkészítés krio-elektronmikroszkóphoz

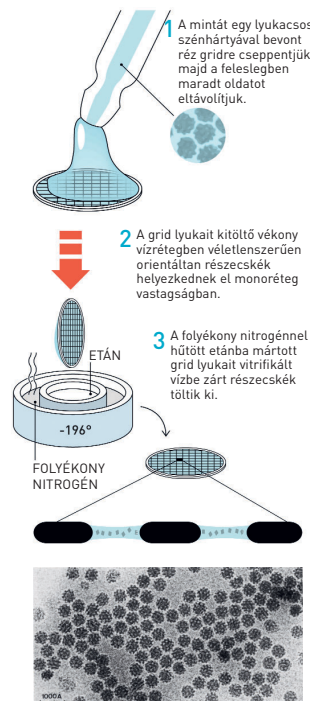
Mint azt már láthattuk, a minta hűtése sok olyan problémára jelentene megoldást, melyek eddig ellehetetlenítették a biomolekulák elektronmikroszkópos szerkezetvizsgálatát. A kristályos jég kialakulásának problémáját áthidalhatjuk, ha a folyékony vizet gyors hűtéssel vitrifikált állapotba hozzuk. 1980 előtt egy ilyen állapot kialakulásának lehetősége még komoly vita tárgyát képezte, mivel az ehhez elméletben szükséges, gyors hűtési sebesség a gyakorlatban megvalósíthatatlannak tűnt.

1980-ban azonban a vita végére pont került, ugyanis bebizonyították, hogy vitrifikált állapotú jeget létre lehet hozni mikrométeres nagyságú vízcseppek gyors hűtésével. [16] 1981-ben Dubochet és Alasdair McDowall elsőként hoztak létre griden filmréteg vastagságú, nem kristályos állapotú, szilárd vizet, mely már elektronmikroszkópos vizsgálatoknak is alávethető volt (3. ábra). A folyamat során szénfilmmel bevont gridre vizet porlasztottak, amit ezután $-190\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os folyékony etán- vagy propánfürdőbe merítették. Az etán hűtését folyékony nitrogénnel oldották meg. [17] A vékony vitrifikált vízréteg a krio-elektronmikroszkópban közel egyenletes elektronabszorpciót mutatott. A kísérlet során az amorf szerkezetű jég kristályos szerkezetűvé alakult,



3. ábra. Egy egyszerűbb (a) és egy elegánsabb (b) megoldás a fagyasztásos mintakészítés kivitelezésére [15]

amint a grid $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$ fölé melegedett. A megfigyelésből Dubochet és kollégái levonták a következtetést, hogy a vitrifikált állapot akár hosszabb ideig is megtartható a mikroszkópban, ha a grid hőmérsékletét $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt tartjuk. [15,18] A módszer az elkövetkező években folyamatosan fejlődött, teljes potenciálját pedig



4. ábra. A mintakészítés folyamata krio-elektronmikroszkóphoz. Illusztráció: Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences. Az elektronmikroszkópos kép a Semliki erdei vírusról készült [18]

használták ezeket a szenzorokat (elsősorban a csillagászat területén), elektronok detektálására csak a 2000-es évek közepén kezdték alkalmazni őket. [20–24]

Legrégebb óta a szilíciumalapú CCD (töltés-csatolt eszköz) szenzorokat használják, melyek technikai okokból nem közvetlen

1984-ben érte el, amikor sikerült szénhártyát nem tartalmazó griden létrehozni vírusokat tartalmazó, vékony, vitrifikált víz-réteget. A továbbfejlesztett módszerrel a vízréteg megfelelően vékony a gyors vitrifikáció lezajlásához, viszont elég vastag ahhoz, hogy a vizsgálni kívánt biomolekula natív állapotában, egy réteg vastagságba tudjon rendeződni a vízrétegen belül (4. ábra). Dubochet és kollégái bebizonyították, hogy minta-előkészítési eljárásuk általánosan alkalmazható más biológiai eredetű minták krio-elektronmikroszkópos vizsgálatához is. [15,19] Az új eljárást azonnal széles körben alkalmazni kezdték, és azóta is alkalmazzák a krio-elektronmikroszkópia területén.

A technológia közelmúltbeli fejlődése

A krio-elektronmikroszkópiás képalkotás következő nagy áttörését az új elektrondetektorok megjelenése jelentette (CMOS, CCD). Bár töltött részecskék detektálására már a 2000-es évek előtt is



módon detektálták az elektronokat, hanem közvetett módon, elektron-fény konverzió keresztül (az elektronok által keltett fotonokat érzékelve). Az eljárás hátránya, hogy az elektron-fény konverzió többletjezt visz a detektált jelbe, aminek következtében az esetek többségében a nagy felbontású képalkotásnál inkább filmet használtak a CCD-technológia helyett.

Az új direkt elektrondetektorok 2012–2013-as elterjedésével új lehetőség nyílt a nagy energiájú elektronok közvetlen detektálására, ami alacsony intenzitás mellett is kevésbé zajos, mint a film. A detektorok másik előnye a képfrissítési sebességük, mely folyamatos, filmszerű képrögzítést tesz lehetővé, amit a minta elektronbesugárzás hatására bekövetkező folyamatos mozgásának kompenzációjára lehet alkalmazni. A detektor segítségével az elektronszámlálás is lehetővé vált. [25,26]

A technológia további fejlődését szolgálta a téremissziós katód, a hűthető mintaasztalok, [27] a Volta-fázislemez, [28] valamint az automatizált adatgyűjtési technikák [29] és az új képfeldolgozó és egyéb mérést kiszolgáló szoftverek megjelenése. [30,31]

Összefoglalás

Az első krio-elektronmikroszkóppal készített, nagy felbontású képet 1990-ben mutatták be, majd egy évtizednek kellett eltelnie, mire spirális és ikozaédres részecskékről, filmre vett adatok alapján, nagy felbontású szerkezeti képeket készítettek. A direkt elektrondetektorok 2012–13-as bevezetése és az első kisebb, egy-részecskés *de novo* atomi szerkezeti modellekről szóló beszámolók megjelenése után (mint amilyen a membránfehérjék között a TRPV₁ ioncsatornáé is volt) a krio-elektronmikroszkópia gyorsan a biológiai szerkezeti vizsgálatok alapttechnikájává vált (5. ábra).

Az egyrészecskés krio-elektronmikroszkópia egyedülálló a tekintetben, hogy nem igényel kristályos mintát, a vizsgálatokhoz kis mennyiségű minta is elegendő és részecskék széles mérettartományára alkalmazható, a hemoglobin-méretűektől (64 kDa) a több megadaltonos részecskeméretűekig. A krio-elektrontomográfia még ennél is nagyobb szerkezetek, sejtorganelumok, sejtek

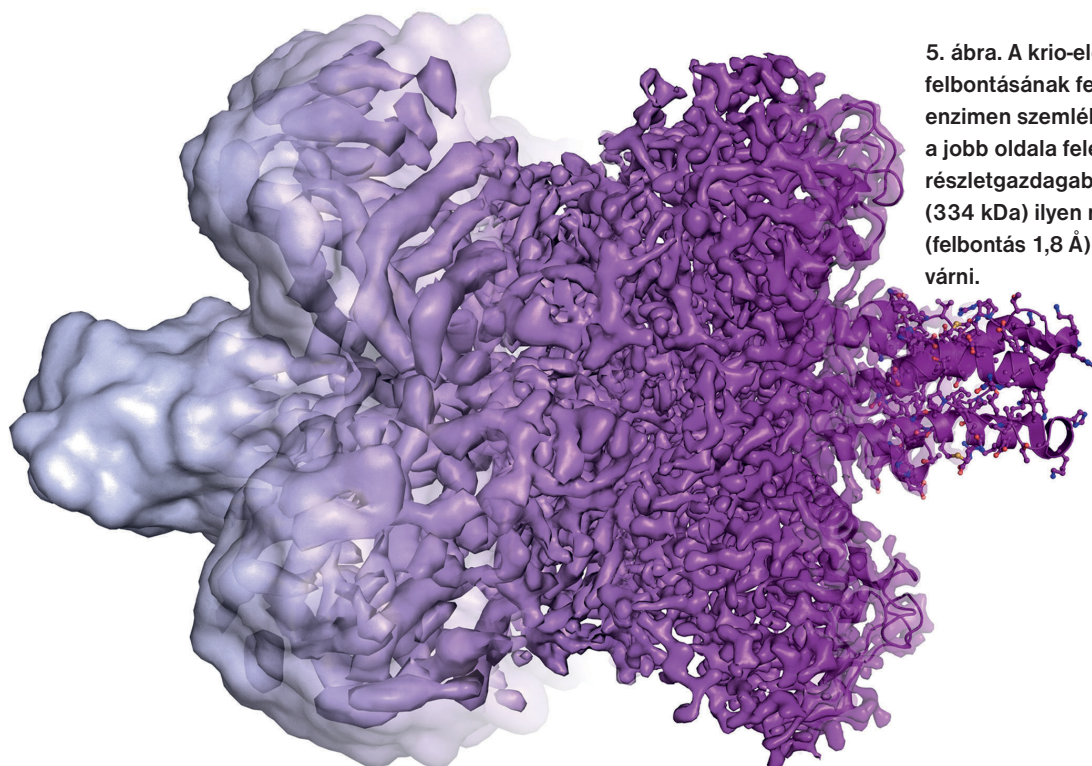
leképezésére is alkalmazható, miközben megmarad a lehetőségünk, hogy *in-situ* nagy felbontású információt nyerjünk ki a bennük található molekulákról vagy komplexekről. [32,33] Az elmúlt évek fejlesztéseinek köszönhetően a krio-elektronmikroszkópia a nagyobb sejtek és sejtorganelumok oldatfázisú szerkezetvizsgálatától egészen a molekulakomplexek, molekulák és a molekulákat felépítő atomok vizsgálatáig fejlődött.

A krio-elektronmikroszkópia azonban nem csak statikus szerkezetek vizsgálatára alkalmas. Mivel a minta-előkészítés része, hogy a mintát tartalmazó oldatot gyors hűtésnek vetjük alá, lehetőségünk van a vizsgálni kívánt biológiai rendszert működés közben egy adott fázisban befagyasztani. Például egy enzimet befagyasztathatunk, miközben egy kémiai reakciót katalizál. A folyamatról „pillanatfelvételeket” készíthetünk, ha azt különböző fázisokban fagyasztjuk be. Így akár egy enzim működés közbeni szerkezetváltozását is nyomon tudjuk követni. [34–39]

Az eddigi fejlesztéseket minden bizonnyal továbbiak fogják követni, mind a technológiát, mind pedig a potenciális alkalmazásokat tekintve. A jövőben talán képesek leszünk molekulákról ki-nyerni nagy felbontású szerkezeti információt, vagy molekulák közötti kölcsönhatásokat és dinamikus folyamatokat tudunk majd megfigyelni, miközben azok a sejtekben vagy sejtorganelumokban végbemennek. Egészen a közelmúltig a területen dolgozó kutatók jelentős része úgy gondolta, hogy a krio-elektronmikroszkópos technika elérte határát, és nem lesz lehetőség a felbontás további növelésére. Ez a múltbéli általános vélekedés azonban még inkább erősíti az elért eredmények jelentőségét, amit Werner Kühlbrandt csak a felbontás forradalmának nevezett. [40]

IRODALOM

- [1] Marton, L., Electron microscopy of biological objects, Nature (1934) 133, 911–911.
- [2] Althoff, T., Mills, D. J., Popot, J. L., and Kühlbrandt, W., Arrangement of electron transport chain components in bovine mitochondrial supercomplex I1III2IV1, The EMBO Journal (2011) 30, 4652–4664.
- [3] Letts, J. A., Fiedorczuk, K., and Sazanov, L. A., The architecture of respiratory supercomplexes, Nature (2016) 537, 644–648.

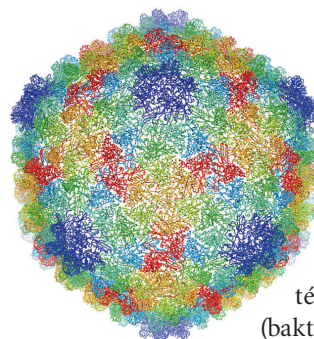


5. ábra. A krio-elektronmikroszkópia felbontásának fejlődése glutamát-dehidrogenáz enzimén szemlélítve. A kép bal oldala felől a jobb oldala felé haladva a modell egyre részletgazdagabb. Egy ekkora fehérje (334 kDa) ilyen részletgazdag leképezésére (felbontás 1,8 Å) egészen 2012–13-ig kellett várni.

Illusztráció: Martin Högborn, Stockholm University

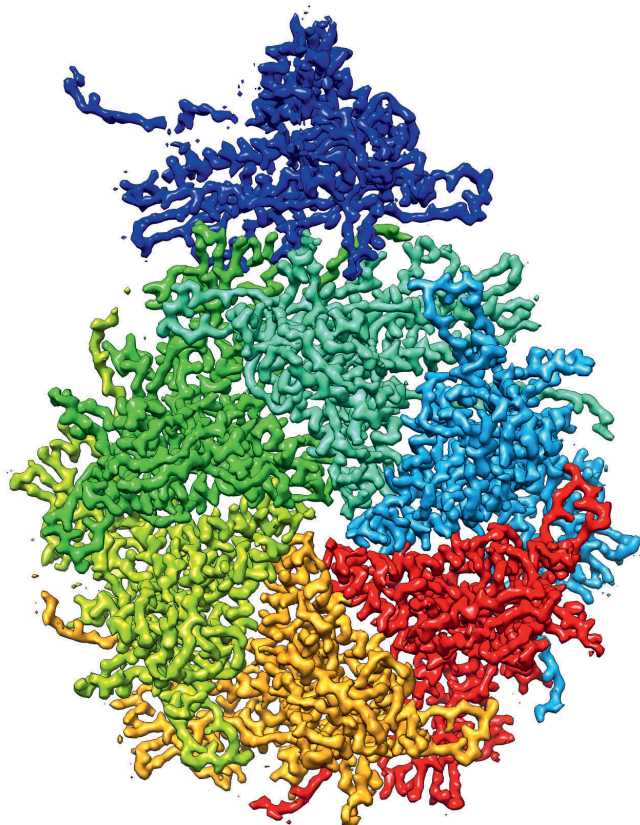


- [4] Hall, C. E., Jakus, M. A., and Schmitt, F. O., The structure of certain muscle fibrils as revealed by the use of electron stains, *J. Applied Physics* (1945) 16, 459–465.
- [5] Brenner, S., and Horne, R. W., A negative staining method for high resolution electron microscopy of viruses, *Biochim. Biophys. Acta* (1959) 34, 103–110.
- [6] Huxley, H. E., and Zubay, G., Preferential staining of nucleic acid-containing structures for electron microscopy, *J. Biophys. Biochem. Cytology* (1961) 11, 273–296.
- [7] Parsons, D. F., Structure of wet specimens in electron microscopy. Improved environmental chambers make it possible to examine wet specimens easily, *Science* (1974) 186, 407–414.
- [8] Matricardi, V. R., Moretz, R. C., and Parsons, D. F., Electron diffraction of wet proteins: catalase, *Science* (1972) 177, 268–270.
- [9] Glaeser, R. M., Limitations to significant information in biological electron microscopy as a result of radiation damage, *J. Ultrastruct. Res.* (1971) 36, 466–482.
- [10] Fernández-Morán, H., Low-temperature preparation techniques for electron microscopy of biological specimens based on rapid freezing with liquid Helium II. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (1960) 85, 689–713.
- [11] Haas, D. J., X-ray studies on lysozyme crystals at -50°C , *Acta Cryst. B* (1968) 24, 604–604.
- [12] Haas, D. J., and Rossmann, M. G., Crystallographic studies on lactate dehydrogenase at -75°C , *Acta Crystallogr B* (1970) 26, 998–1004.
- [13] Taylor, K. A., and Glaeser, R. M., Electron diffraction of frozen, hydrated protein crystals, *Science* (1974) 186, 1036–1037.
- [14] Taylor, K. A., and Glaeser, R. M., Electron microscopy of frozen hydrated biological specimens, *J. Ultrastruct. Res.* (1976) 55, 448–456.
- [15] Dubochet, J., Adrian, M., Chang, J.-J., Homo, J.-C., Lepault, J., McDowell, A. W., and Schultz, P., Cryo-electron microscopy of vitrified specimens, *Q. Rev. Biophys.* (1988) 21, 129–228.
- [16] Brüggeller, P., and Mayer, E., Complete vitrification in pure liquid water and dilute aqueous solutions, *Nature* (1980) 288, 569–571.
- [17] Dubochet, J., and McDowell, A. W., Vitrification of pure water for electron microscopy, *J. Microsc.* (1981) 124, 3–4.
- [18] Adrian, M., Dubochet, J., Lepault, J., and McDowell, A. W., Cryo-electron microscopy of viruses, *Nature* (1984) 308, 32–36.
- [19] Dubochet, J., Adrian, M., Lepault, J., and McDowell, A. W., Emerging techniques: Cryo-electron microscopy of vitrified biological specimens, *Trends Biochem. Sci.* (1985) 10, 143–146.
- [20] Faruqi, A. R., Cattermole, D. M., and Raeburn, C., Direct electron detection methods in electron microscopy, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A* (2003) 513, 317–321.
- [21] Faruqi, A. R., Henderson, R., Pryddetch, M., Allport, P., and Evans, A., Direct single electron detection with a CMOS detector for electron microscopy, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A* (2005) 546, 170–175.
- [22] Xuong, N. H., Milazzo, A. C., Leblanc, P., Duttweiler, F., Bouwer, J., Peltier, S., Ellisman, M., Denes, P., Bieser, E., Matis, H. S., Wieman, H., and Kleinfelder, S., First use of a high sensitivity active pixel sensor array as a detector for electron microscopy. In *Proceedings of SPIE – the International Society for Optical Engineering*, 2004.
- [23] Milazzo, A. C., Leblanc, P., Duttweiler, F., Jin, L., Bouwer, J. C., Peltier, S., Ellisman, M., Bieser, E., Matis, H. S., Wieman, H., Denes, P., Kleinfelder, S., and Xuong, N. H., Active pixel sensor array as a detector for electron microscopy, *Ultramicroscopy* (2005) 104, 152–159.
- [24] McMullan, G., Faruqi, A. R., and Henderson, R., Direct electron detectors. In *Methods in Enzymology* (Crowther, R. A. ed.), Academic Press. 2016, 1–17.
- [25] Li, X., Mooney, P., Zheng, S., Booth, C. R., Braumfeld, M. B., Gubbens, S., Agard, D. A., and Cheng, Y., Electron counting and beam-induced motion correction enable near-atomic-resolution single-particle cryo-EM, *Nature Methods* (2013) 10, 584–590.
- [26] McMullan, G., Clark, A. T., Turchetta, R., and Faruqi, A. R., Enhanced imaging in low dose electron microscopy using electron counting, *Ultramicroscopy* (2009) 109, 1411–1416.
- [27] Heide, H. G., Design and operation of cold stages, *Ultramicroscopy* (1982) 10, 125–154.
- [28] Danev, R., Buijsse, B., Khoshouei, M., Plitzko, J. M., and Baumeister, W., Volta potential phase plate for in-focus phase contrast transmission electron microscopy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2014) 111, 15635–15640.
- [29] Suloway, C., Pulokas, J., Fellmann, D., Cheng, A., Guerra, F., Quispe, J., Staggs, S., Potter, C. S., and Carragher, B., Automated molecular microscopy: The new Legion system, *J. Struct. Biol.* (2005) 151, 41–60.
- [30] Sigworth, F. J., A maximum-likelihood approach to single-particle image refinement, *J. Struct. Biol.* (1998) 122, 328–339.
- [31] Scheres, S. H. W., Gao, H., Valle, M., Herman, G. T., Eggermont, P. P. B., Frank, J., and Carazo, J. M., Disentangling conformational states of macromolecules in 3D-EM through likelihood optimization, *Nature Methods* (2007) 4, 27–29.
- [32] Beck, M., and Baumeister, W., Cryo-electron tomography: can it reveal the molecular sociology of cells in atomic detail? *Trends Cell Biol.* (2016) 26, 825–837.
- [33] Oikonomou, C. M., and Jensen, G. J., Cellular electron cryotomography: toward structural biology in situ, *Annu. Rev. Biochem.* (2017) 86, 873–896.
- [34] Rubinstein, J. L., Cryo-EM captures the dynamics of ion channel opening, *Cell* (2017) 168, 341–343.
- [35] Fischer, N., Konevega, A. L., Wintermeyer, W., Rodnina, M. V., and Stark, H., Ribosome dynamics and tRNA movement by time-resolved electron cryomicroscopy, *Nature* (2010) 466, 329–333.
- [36] Hite, R. K., and MacKinnon, R., Structural titration of Slo2.2, a Na^{+} -dependent K^{+} channel, *Cell* (2017) 168, 390–399.
- [37] Zhao, J., Benlekhir, S., and Rubinstein, J. L., Electron cryomicroscopy observation of rotational states in a eukaryotic V-ATPase, *Nature* (2015) 521, 241–245.
- [38] Dashti, A., Ben Hail, D., Mashayekhi, G., Schwander, P., des Georges, A., Frank, J., and Ourmazd, A., Conformational dynamics and energy landscapes of ligand binding in RyR1, *bioRxiv*, 2017, DOI: 10.1101/167080.
- [39] Dashti, A., Schwander, P., Langlois, R., Fung, R., Li, W., Hosseinzadeh, A., Liao, H. Y., Pallesen, J., Sharma, G., Stupina, V. A., Simon, A. E., Dinman, J. D., Frank, J., and Ourmazd, A., Trajectories of the ribosome as a Brownian nanomachine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2014) 111, 17492–17497.
- [40] Kühlbrandt, W., The resolution revolution, *Science* (2014) 343, 1443–1444.



A P22 bakteriofág fehérjeburkának modellje

A P22 vírus a szalmonella baktériumokat fertőzi meg. A vírus (bakteriofág) fehérjeburkának fehérjét krio-elektronmikroszkópiával tapogatták le. Az egyes fehérjék alakját, szerkezetét, a többi fehérjéhez viszonyított helyzetét több ezer pásztázással állapították meg. A krio-elektronmikroszkópos felvételek eredménye alapján készült a felső képen látható számítógépes modell, ahol minden szín más fehérjének felel meg. Az alsó képen a kapszid egyik alegysége van kinagyítva.



A P22 bakteriofágot burkoló kapszid modelljének részlete
Forrás: C. Hryc és a Chiu Lab, Baylor College of Medicine