

# Seminar: Statistische Physik in der Biologie

## A Statistical-Thermodynamic Model of Viral Budding

Thomas Allesch

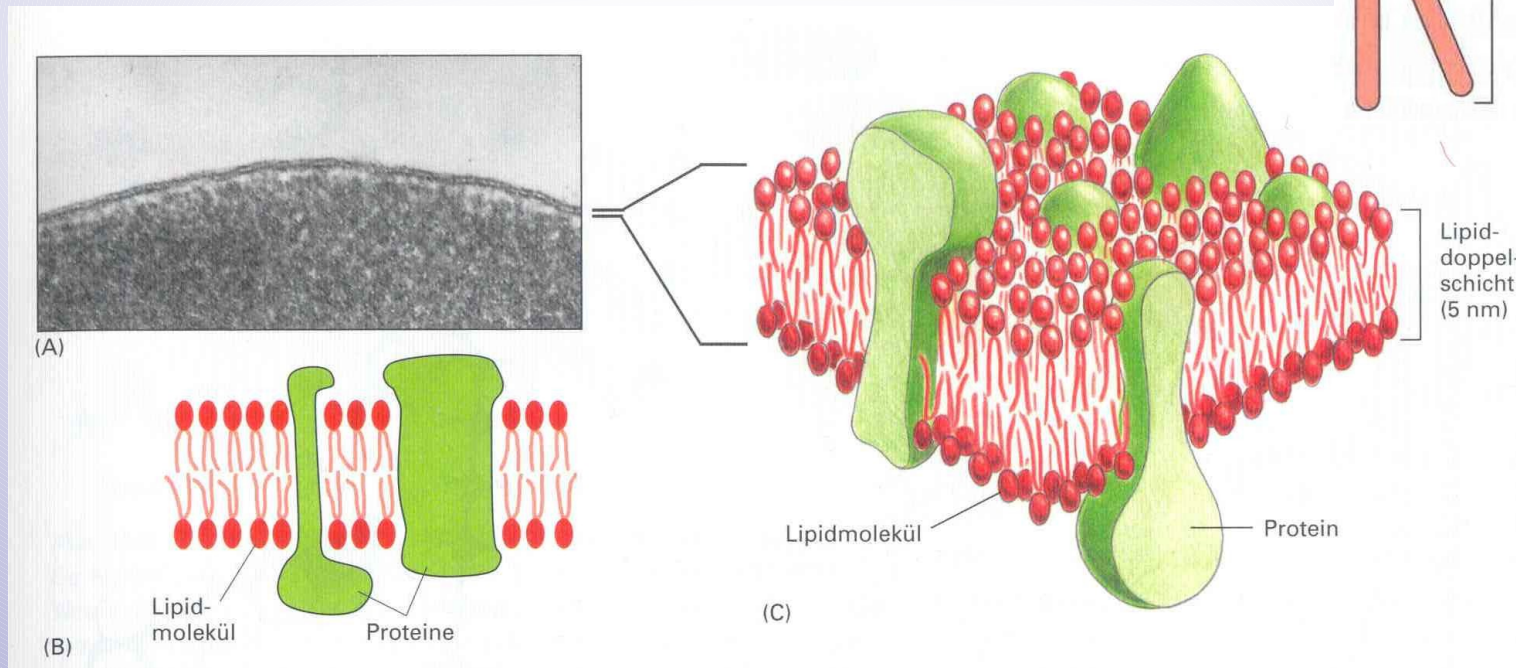
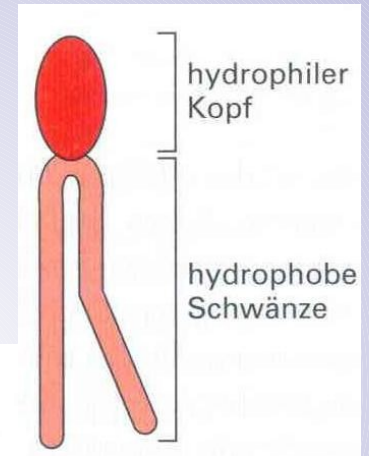
24.11.2008

# Überblick

- Ziel:
  - Thermodynamisches Modell über einen typischen Zelltransport
- Vorgehensweise:
  - Biologische und physikalische Grundlagen
  - Vorstellen des Modells
  - Auswertung
  - Zusammenfassung

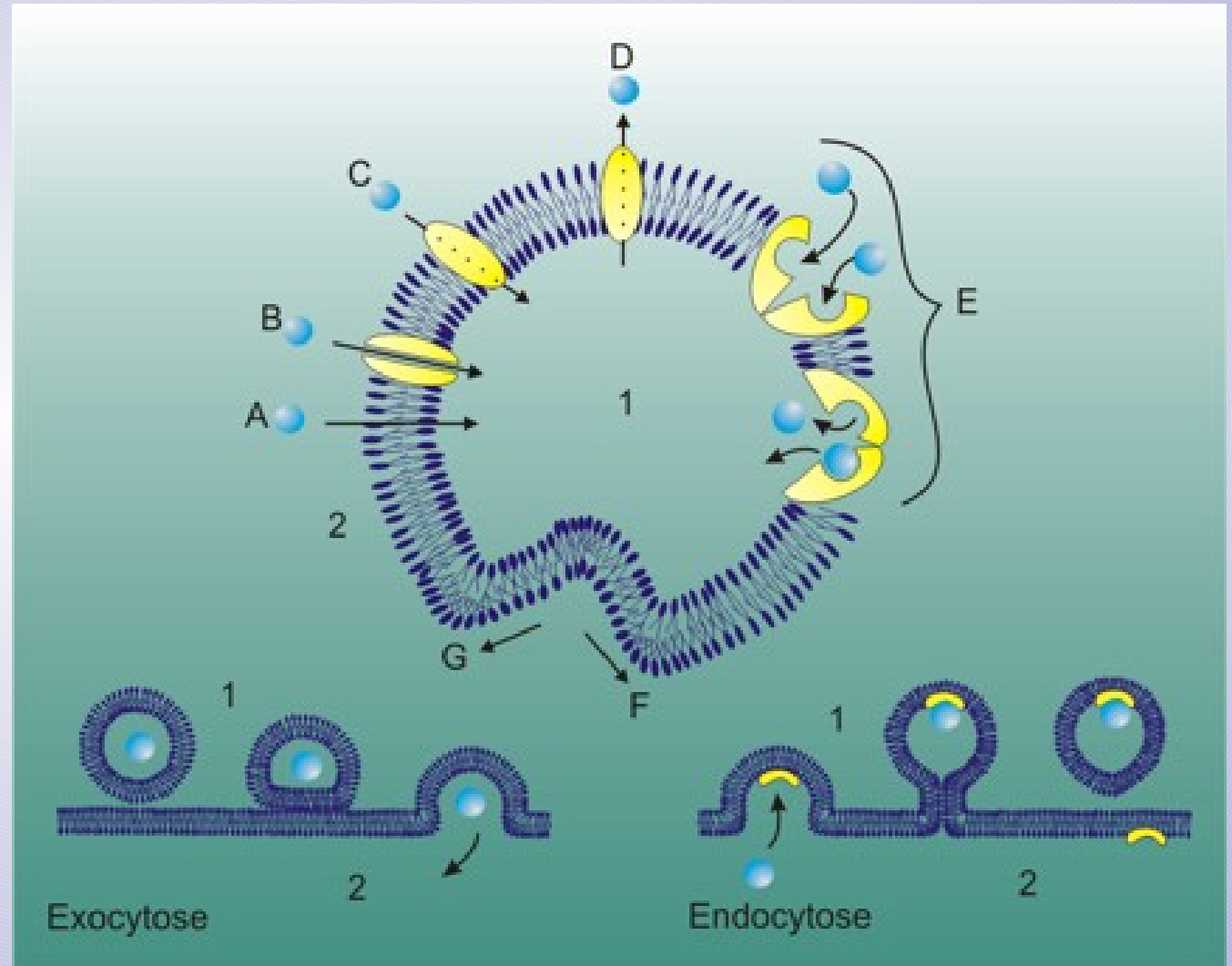
# Vorspiel: Die Zellmembran

- Barriere zwischen Zelle und Umgebung
- Doppelschicht aus Lipidmolekülen – 2d Flüssigkeit
- Proteinmoleküle für Stofftransport und als Sensoren



# Wie funktioniert der Membrantransport?

- Diffusion
- Passiver Transport
- Aktiver Transport
- Endocytose
- Exocytose



<http://de.wikipedia.org/wiki/Membrantransport>

# Energie einer Membran

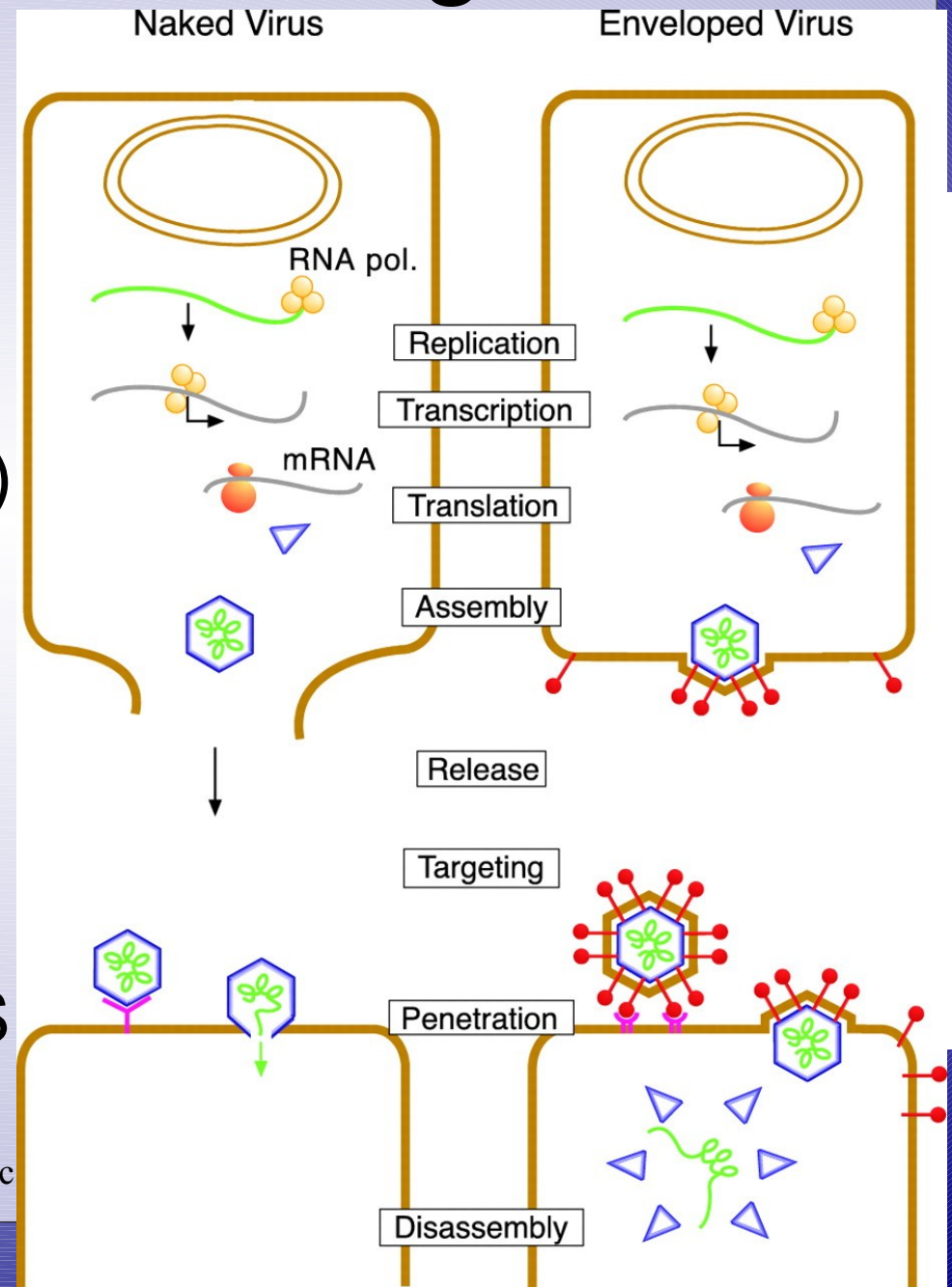
- Membran hat eine Lage minimaler Energie:  
→ Ausgangslage + Krümmung
- Grenzflächen der einzelnen Komponenten interagieren:  
→ Grenzflächenenergie

$$H = H_{bending}(\kappa) + H_{line}(\gamma)$$

Es kostet Energie die Membran aus ihrer Ausgangslage zu bringen.

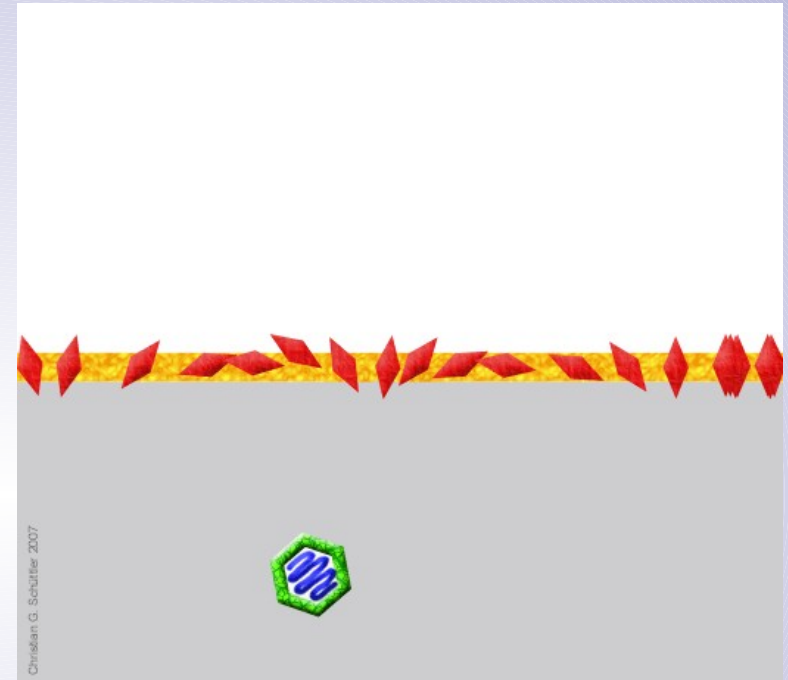
# Was ist Viral Budding?

- Virus:
  - Genom
  - Genomhülle (z.B. Capsid, Ikosaeder)
- Budding
  - Umhüllung des Capsids mit „Spikes“ und Ausscheidung aus Zelle
  - z.B. HIV, Pocken, SARS

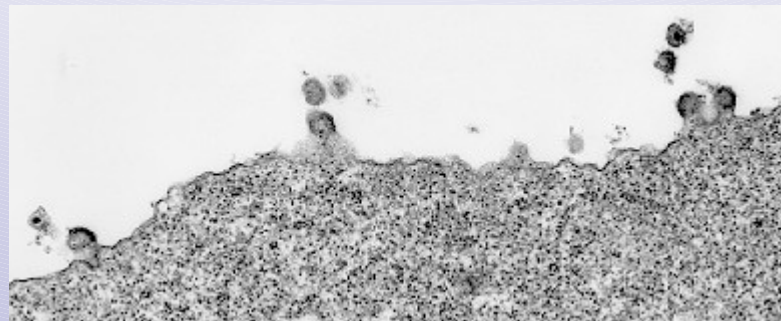


# Wie funktioniert es?

- Genom wird injiziert  
(Endozytose, angeregt durch Spike Proteine)
- Genom wird dupliziert
- regt (Über-)Produktion von Spikes an
- Genome bekommen Hülle und werden ausgeschieden



<http://de.wikipedia.org/wiki/Virushülle>



# Welches Modell beschreibt den Vorgang?

- Problem:
  - Wie wird gesichert, dass die Viren nicht „wertlos“ werden durch fehlen der Spike Proteine?
  - Überproduktion von Spikes wäre unökonomisch
- Idee von Garoff und Simons (1974):
  - Spike Proteine „kleben“ das Capsid an die Plasmamembran
  - Garantiert das umhüllte Capsid immer genug Spikes enthalten, da Spikes das Budding steuern!



# Theoretisches Modell

- Probleme im Modell:
  - Wie geht man sicher, das keine Spikes fehlen?
  - Gibt es eine Minimumkonzentration an Spikes?
  - Was passiert wenn zwei Capside für ein Spike in Frage kommen?
  - Wie kann man die Virionenproduktion maximieren?
- Annahme:
  - Die Spikes in der Membran werden als ideales 2d Gittergas beschrieben
  - Zeit für budding lange genug um Diffusion und Gleichgewicht zu erlauben
    - Verteilung der Budgrößen und Spikedichte kann durch Gleichgewichtsthermodynamik beschrieben werden

# Definitionen

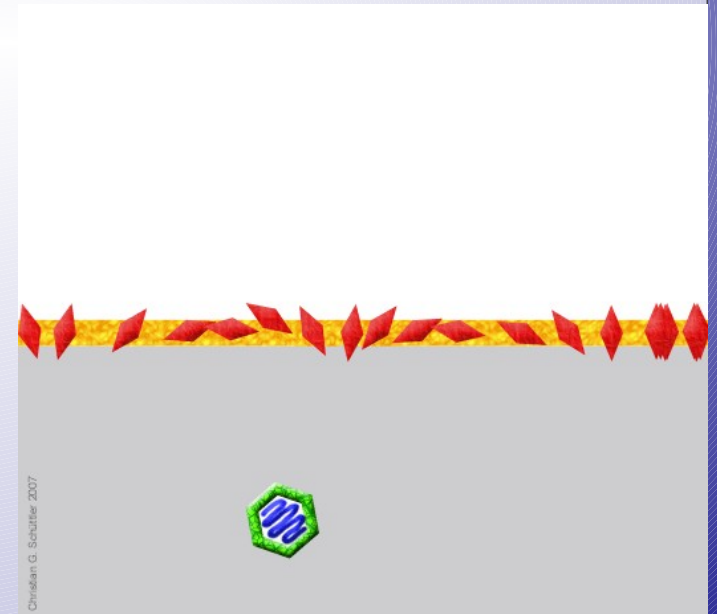
- Capsid-Dichte:  $c=N/M$
- Max. Anz. Spikes auf Capsid:  $K (=80)$  (Flächeneinheit)
- Fläche pro Spike bei max. Dichte:  $a$
- Spikedichte:

$$\sum_{k=0}^K n_k = N$$

$$\sum_{k=0}^K k n_k = M_b$$

- Auf Glatter Fl.  $\phi = L/M$
- Auf gekrümmter Fl.  $\varphi_p = L_p/M_p$

$$\varphi_b = (L - L_p)/M_b$$



<http://de.wikipedia.org/wiki/Virushülle>

# Funktional für freie Energie

$$F = F(L_b, \{n_k\}; L, M, N) = F(L_b, \{n_k\})$$

Entropie der Spikes in  
der geraden Phase  
(2d lattice gas model)

Entropie in  
gekrümmter  
Phase

$$F = (M - \sum k \cdot n_k) [\varphi_p \ln(\varphi_p) + (1 - \varphi_p) \ln(1 - \varphi_p)] \\ + (\sum k \cdot n_k) [\varphi_b \ln(\varphi_b) + (1 - \varphi_b) \ln(1 - \varphi_b)] \\ - \epsilon L_b + \kappa \sum k \cdot n_k + \sum n_k \cdot \Lambda(k) + \sum n_k [\ln(n_k / M) - 1]$$

Spike –  
Capsid –  
Bindungs-  
Energie

Membran-  
Wölbungs-  
Energie

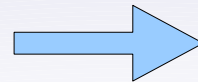
Linien  
Energie der  
Außenkante  
der Buds

Entropie der Buds in  
der Membran  
(multicomponent  
ideal gas)

# Minimierung

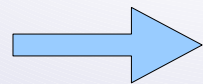
- Gleichgewichtswerte von  $\varphi_p, \varphi_b \{n_k^*\}$

$$\partial F / \partial L_b = 0$$



$$\ln \frac{\varphi_p}{1 - \varphi_p} = \ln \frac{\varphi_b}{1 - \varphi_b} - \varepsilon \equiv \mu,$$

$$\sum_k \partial F / \partial n_k = 0$$



$$\begin{aligned} & [-\ln(1 - \varphi_p) + \kappa + \ln(1 - \varphi_b)]k \\ & + \Lambda(k) + \ln(n_k/M) - \lambda = 0, \end{aligned}$$

$$\Lambda(k) = \gamma \mathcal{L}(k)$$

- Normalisierte  
Budgrößenverteilung:

$$p_k = \frac{n_k^*}{N} = \frac{e^{-\Lambda(k)} \alpha^k}{\sum_{k=0}^K e^{-\Lambda(k)} \alpha^k}$$

# Macroscopic phase approximation

- Näherung: nur *eine* Budphase und eine Membranphase
- Folgen:
  - Keine Budphasenentropie, keine Linienenergie
  - Freie Energie: (von 2d-System der Fläche M mit L Spikes bei Druck Pi)

$$\tilde{F} = M_p [\varphi_p \ln(\varphi_p) + (1 - \varphi_p) \ln(1 - \varphi_p)] + M_b [\varphi_b \ln(\varphi_b) + (1 - \varphi_b) \ln(1 - \varphi_b)] - M_b (\varphi_b \epsilon - \kappa)$$

Entropie  
gerade  
Phase

Adhäsion

Entropie  
gekr.  
Phase

# Ergebnisse1:

$c=0,005 ; \gamma=0$

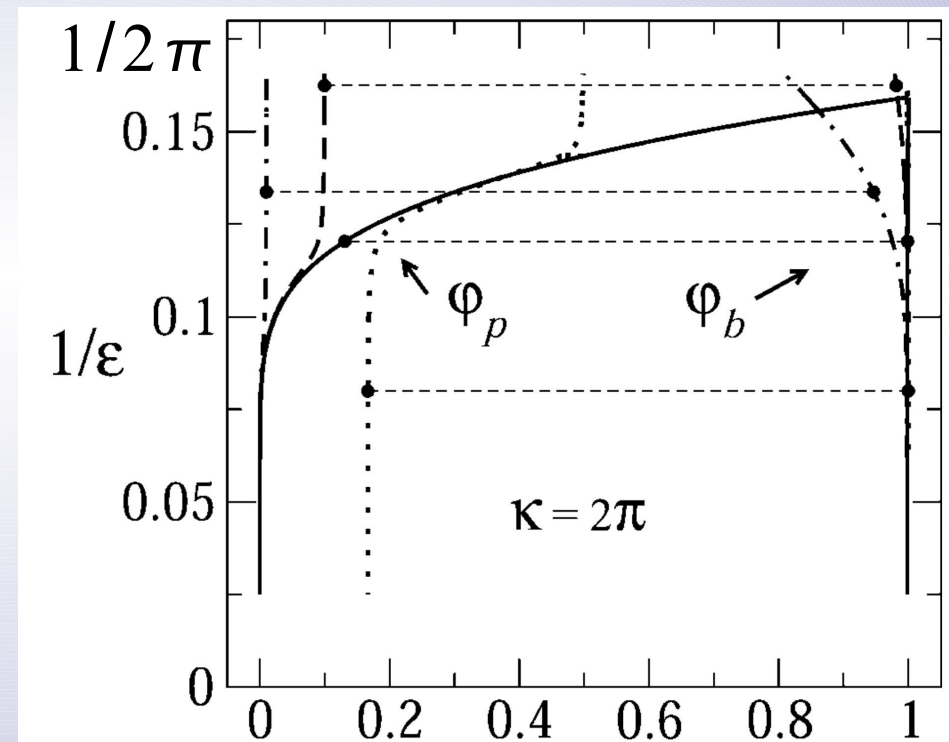
Linie: *M.P.A.*

Punkt-Strich  $\phi=0.01$

Striche  $\phi=0.1$

Punkte  $\phi=0.5$

- Aufteilung der Spikes zwischen gerader und gekrümmter Fläche
- Funktion von  $\epsilon$ , der Bindungsenergie
- Budding nur für  $\epsilon > \kappa$  möglich
- horizontal: Phasenkoexistenz
- Außer Punkte-Linie alle sehr ähnlich bei hohen  $\epsilon$



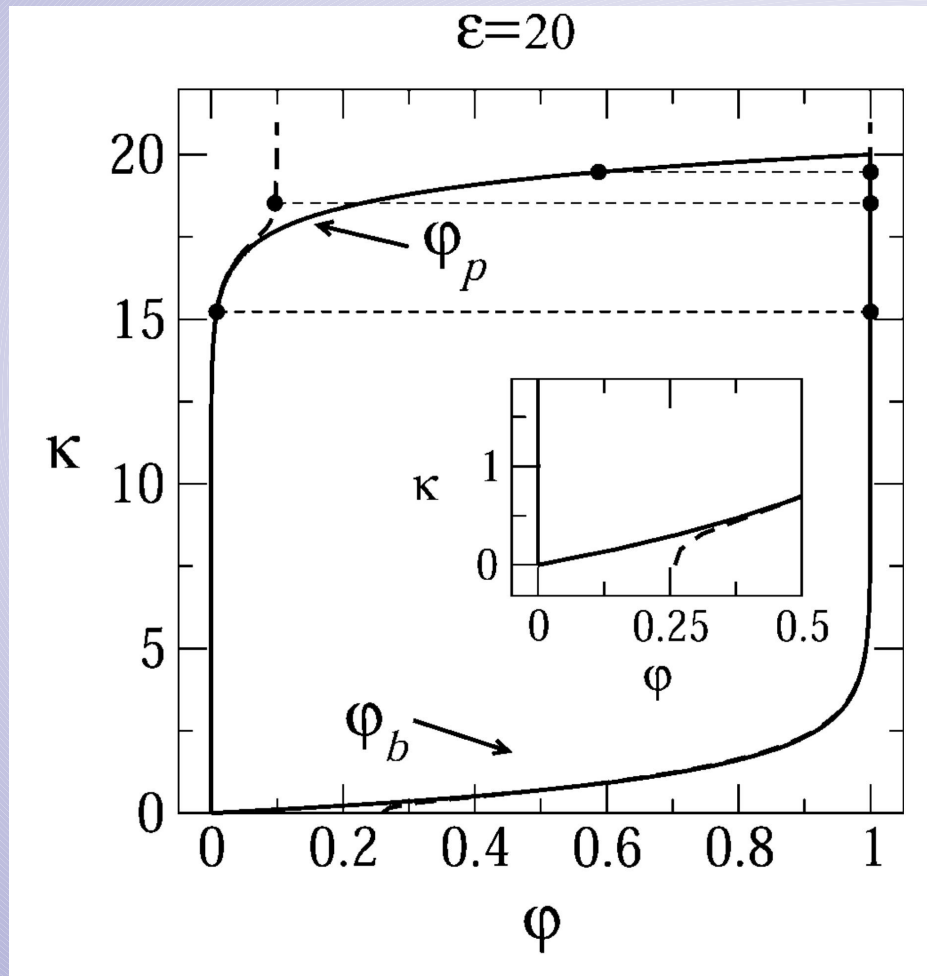
# Ergebnisse2:

$c=0,005$

$\gamma=0$

Linie: *M.P.A.*

Striche  $\phi=0.1$



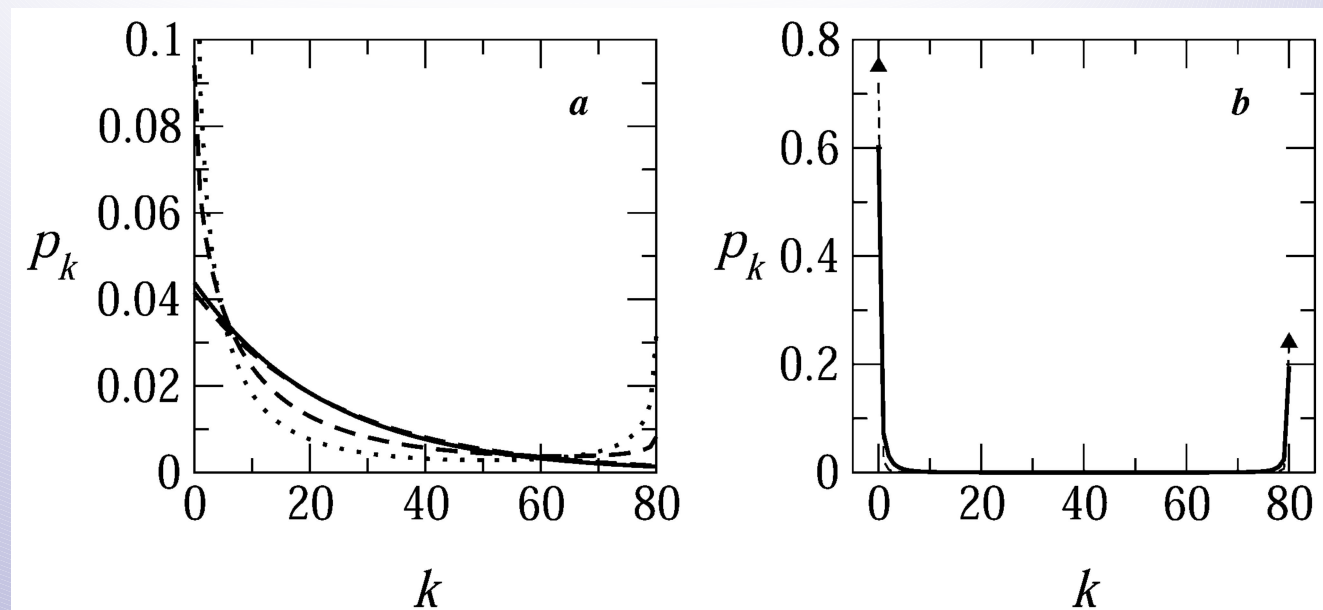
- Wieder: budding nur für  $\epsilon > \kappa$
- horizontal: Koexistenz-Gebiete
- Kleines  $\kappa$  : nur Budding-Phase, da weniger Energie

# Ergebnisse3:

$$p_k = \frac{n_k^*}{N} = \frac{e^{-\Lambda(k)} \alpha^k}{\sum_{k=0}^K e^{-\Lambda(k)} \alpha^k}$$

- Verteilung der Bud-Größen (normalisiert)
- Gamma = 0 : vorwiegend Entropie der Buds in Membran
- Umfang der Buds an Extremstellen minimal. ( $k=0, k=80$ )
- Verteilung mit steigendem Gamma immer „bimodaler“
- bei Gamma=1 strikt bimodal → „alles oder nichts“

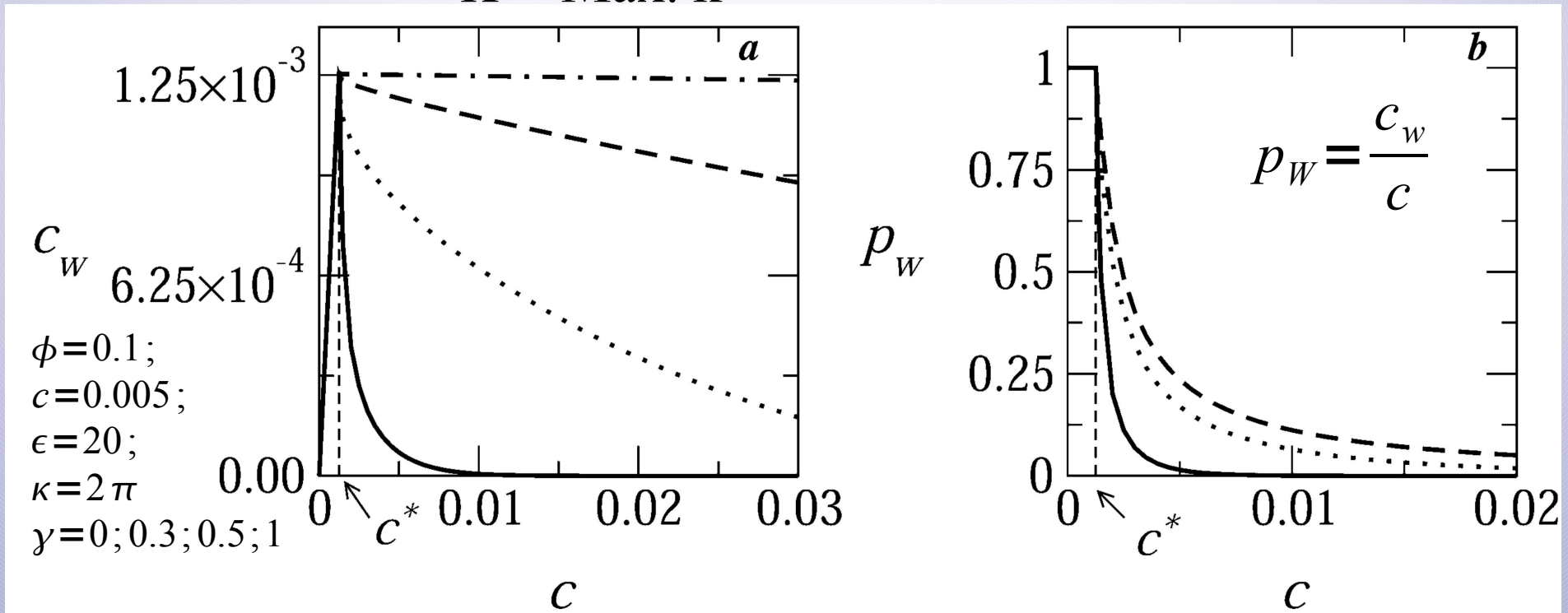
$\phi=0.1;$   
 $c=0.005;$   
 $\epsilon=20;$   
 $\kappa=2\pi$   
a:  $\gamma=0; 0.1; 0.2$   
b:  $\gamma=0.6; 1$





# Ergebnisse 4:

- Konzentration nahezu fertiger Capside ( $k > 0,9 K$ )
- Anteil nahezu fertiger Capside
- Optimum:  $c^* = \frac{\phi}{K} = \frac{\text{Spikedichte}}{\text{Max. } k}$



# Zusammenfassung

- Ergebnisse:
  - Budding lässt sich durch Wechselwirkung von Entropie und Energie beschreiben.
  - Für biologisch sinnvolle Werte ist die Spikedichte auf umhüllten Capsiden gesättigt. Wenn budding stattfindet, dann werden alle möglichen Stellen auf dem Capsid besetzt.
  - M.P.A. Ergibt sehr gute Ergebnisse in allen Interessanten Fällen.
    - Bringt folgende Parameter Kappa, Epsilon, und Dichte in Verbindung.

# Zusammenfassung

- Ergebnisse:
  - Threshold Binding energy: Budding kann erst beginnen, wenn Adhäsion stärker ist als Wölbungsenergie.
  - Bimodale Verteilung:
  - Linien Energie der Außenkante steuert die Budgrößen-Verteilung und erhöht die Effizienz des Buddings
  - Kritische Capsidkonzentration: Budding lässt sich optimieren, darüber gibt es eine Sättigung

# Schluss

- Verbesserungen des Modells:
  - Andocken der Spikes an Capsid ist nicht stetig
  - Fluktuation der gekrümmten Membran
  - Nicht sichergestellt ob Gleichgewichtsthermodynamik angewendet werden darf auf die Budgrößenverteilung

# Bilder:

## Folie3:

- Alberts, Bruce; Bronold, Martina (2005): Lehrbuch der molekularen Zellbiologie. 3. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.

## Folie6:

- Garoff, Henrik; Hewson, Roger; Opstelten, Dirk-Jan E. (1998): Virus Maturation by Budding. In: Microbiol. Mol. Biol. Rev., Jg. 62, H. 4, S. 1171–1190.

## Folie6:

- <http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/virbud.asp> (23.11.2008, 14:59)

## Folie 14-17,

- Tzlil, Shelly; Deserno, Markus; Gelbart, William M.; Ben-Shaul, Avinoam (2004): A Statistical-Thermodynamic Model of Viral Budding. In: Biophys. J., Jg. 86, H. 4, S. 2037–2048.

# Literatur:

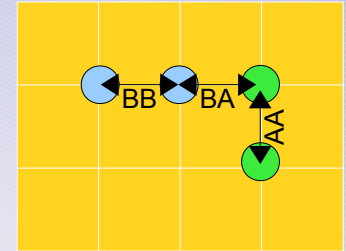
## Literaturverzeichnis

- Alberts, Bruce; Bronold, Martina (2005): Lehrbuch der molekularen Zellbiologie. 3. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Safran, Samuel A. (1994): Statistical thermodynamics of surfaces, interfaces, and membranes. 1. printing. Reading, Mass.: Addison-Wesley (Frontiers in physics, 90).
- Tzlil, Shelly; Deserno, Markus; Gelbart, William M.; Ben-Shaul, Avinoam (2004): A Statistical-Thermodynamic Model of Viral Budding. In: Biophys. J., Jg. 86, H. 4, S. 2037–2048.
- Garoff, Henrik; Hewson, Roger; Opstelten, Dirk-Jan E. (1998): Virus Maturation by Budding. In: Microbiol. Mol. Biol. Rev., Jg. 62, H. 4, S. 1171–1190.
- [http://www.mpip-mainz.mpg.de/~deserno/bj\\_86\\_2037\\_04/budding.php](http://www.mpip-mainz.mpg.de/~deserno/bj_86_2037_04/budding.php)

# Zusatz: Wie werden Membranen physikalisch beschrieben?

- 2 Komponenten-Gitter (Ising-Modell):

$$H = \frac{1}{2} \sum_{ij} J_{ij} s_i (1 - s_j) \quad s_i = \begin{cases} 1 & \text{wenn } B \text{ an Ort } i \\ 0 & \text{wenn } A \text{ an Ort } i \end{cases}$$



- Wechselwirkungsstärke  $J_{ij} = [J_{ij}^{AA} + J_{ij}^{BB} - 2J_{ij}^{AB}]$

$$F = \sum_i T [\varphi_i \ln(\varphi_i) + (1 - \varphi_i) \ln(1 - \varphi_i)] + \frac{1}{2} \sum_{ij} J_{ij} \varphi_i (1 - \varphi_j)$$