

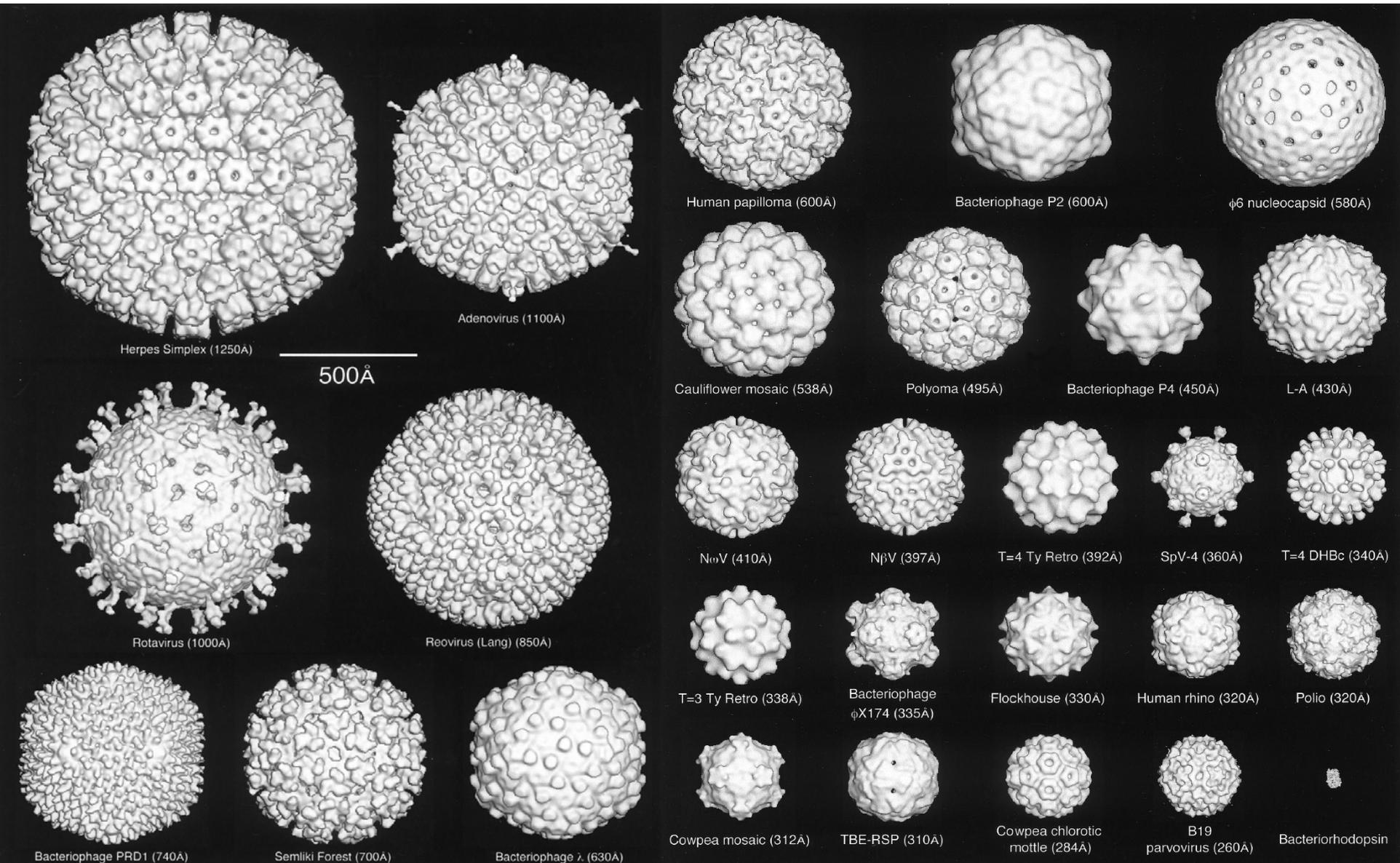
Physik der Viren

Jan Kierfeld
TU Dortmund

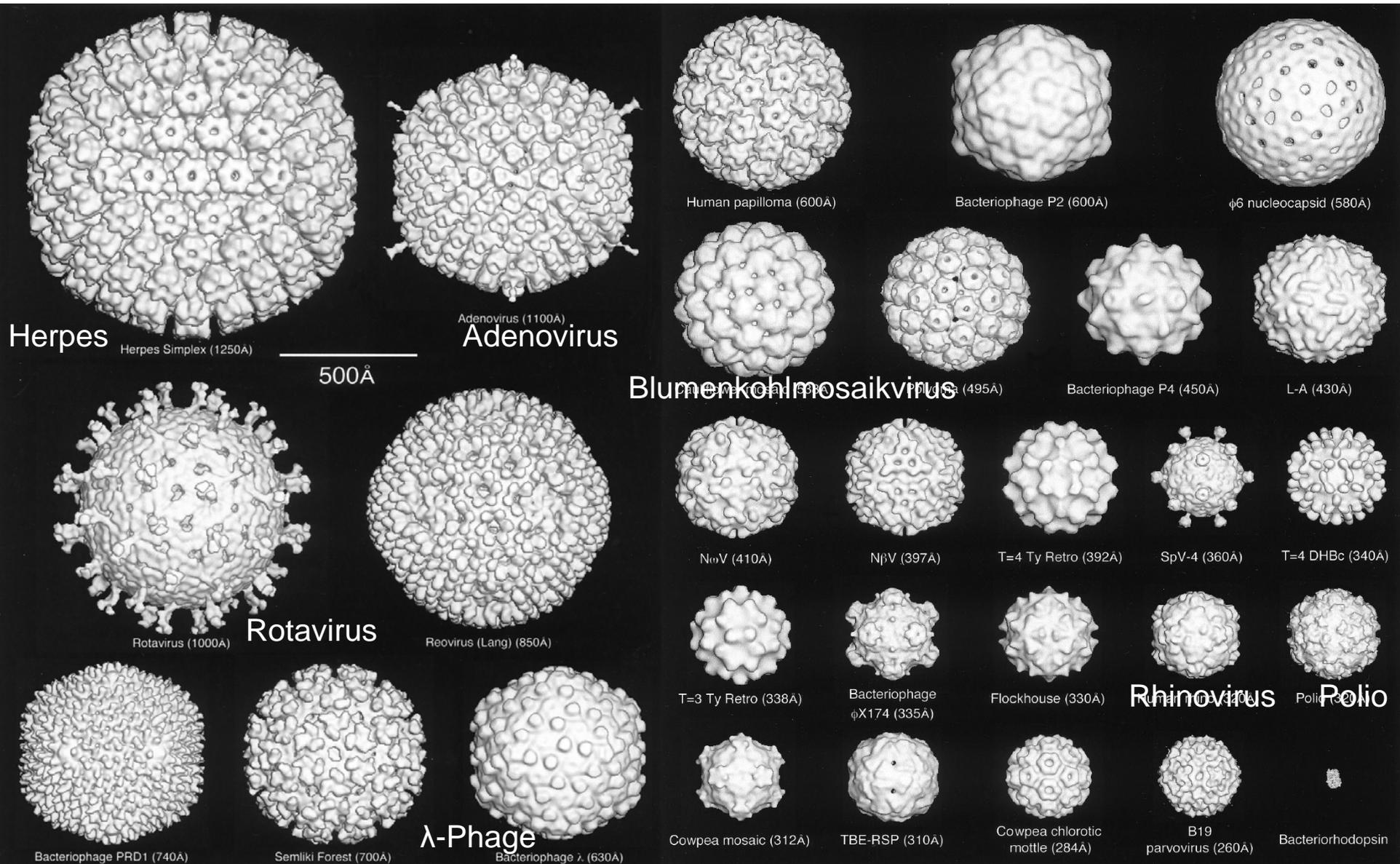
Physik der Viren

- Replikation und Aufbau eines Virus
(warum Händewaschen hilft)
 - Ausbreitungsmodelle (SIR)
(warum die R-Zahl <1 bleiben sollte)
 - Fluidodynamik und Masken
(warum wir Masken tragen sollten)

$1\text{\AA} = 10^{-10}\text{m} = 0.0000000001\text{m} \sim \text{Größe Wasserstoffatom}$



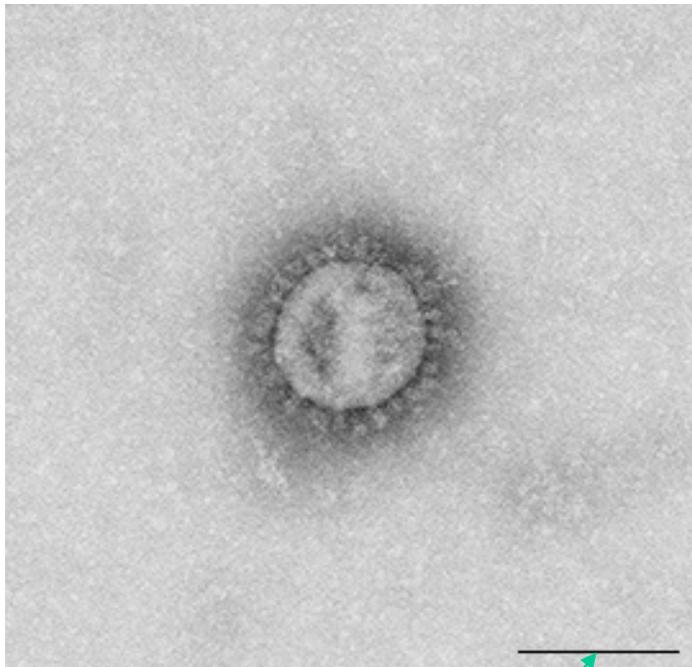
[Baker, Olson, Fuller, Microbiol. Mol. Biol. Rev., 1999]



[Baker, Olson, Fuller, Microbiol. Mol. Biol. Rev., 1999]

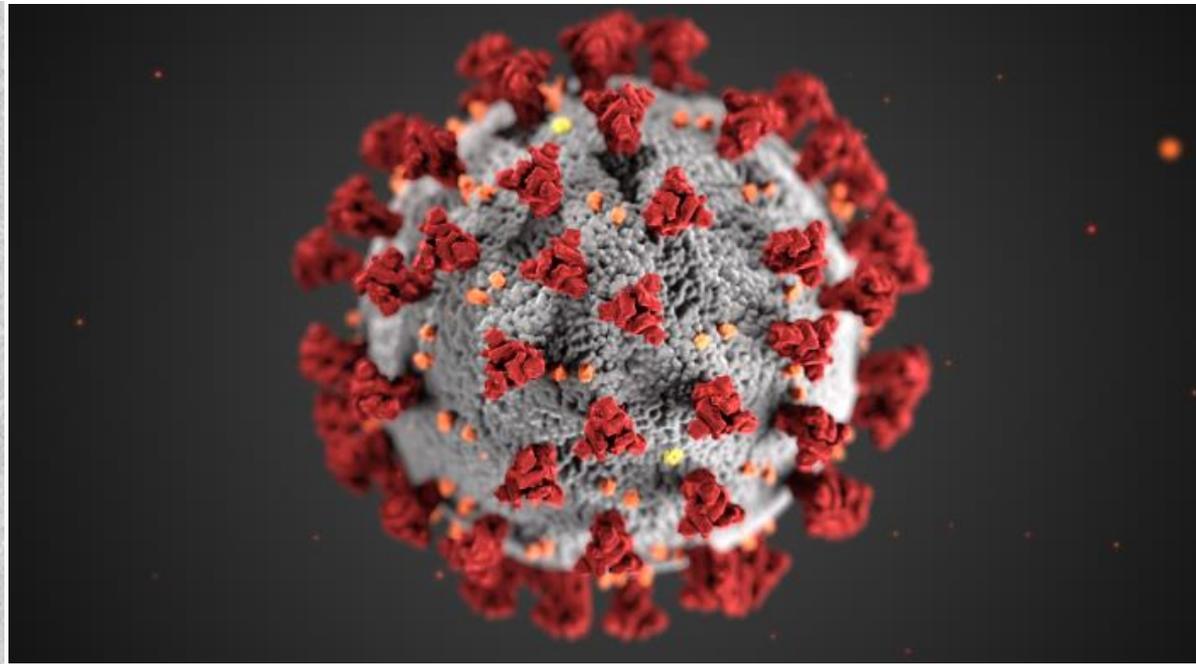
SARS-Coronavirus-2 COVID-19

Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2
coronavirus disease 2019



[Quelle: RKI]

100nm

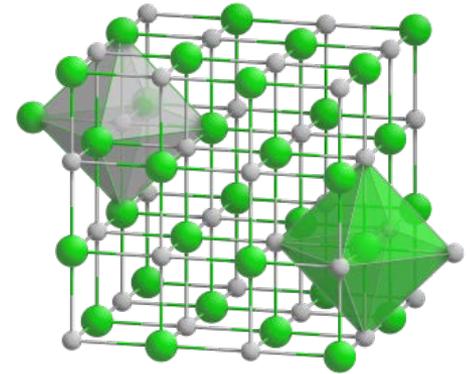


[Quelle: CDC]

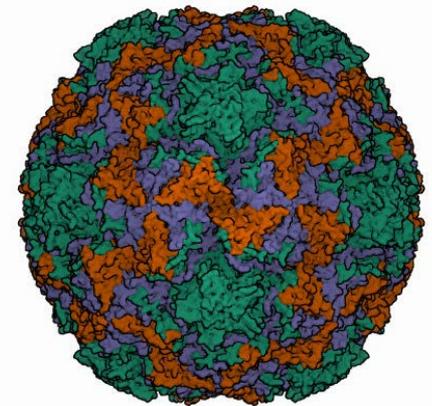
Viren

- Viren sind **klein** (Corona 100nm)
- Viren sind **hochsymmetrisch**
(runde Kristalle)
- Viren sind **minimalistisch**

Lebewesen oder nicht?
Funktion, Aufbau?



NaCl

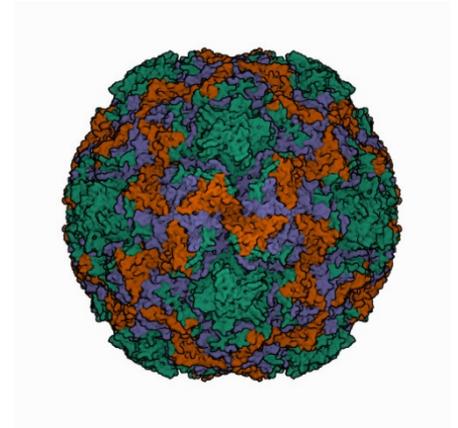


Rhinovirus

Viren



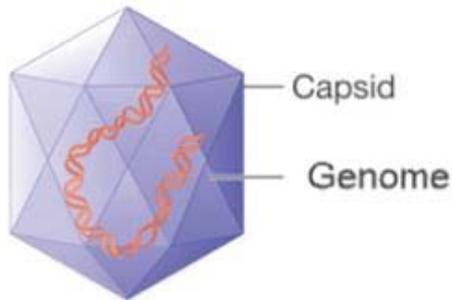
Corona



Rhinovirus

- Viren sind erfolgreich:
häufigste biologische Lebensform auf der Erde
~ 10^{31} Viren
= 10^{10} mal 10^{13} mal 10^8 Viren
~ 10^8 Viren pro *jeder* menschlichen Zelle!!

Virus=DNS+Proteinhülle



Naked virus

- Viren bestehen (im Wesentlichen) aus
- 1) Kapsid aus Proteinen
 - 2) DNS/RNS im Inneren

minimalistisches Prinzip:
DNS/RNS kodiert (im Wesentlichen)
für die eigene Kapsid-Hülle

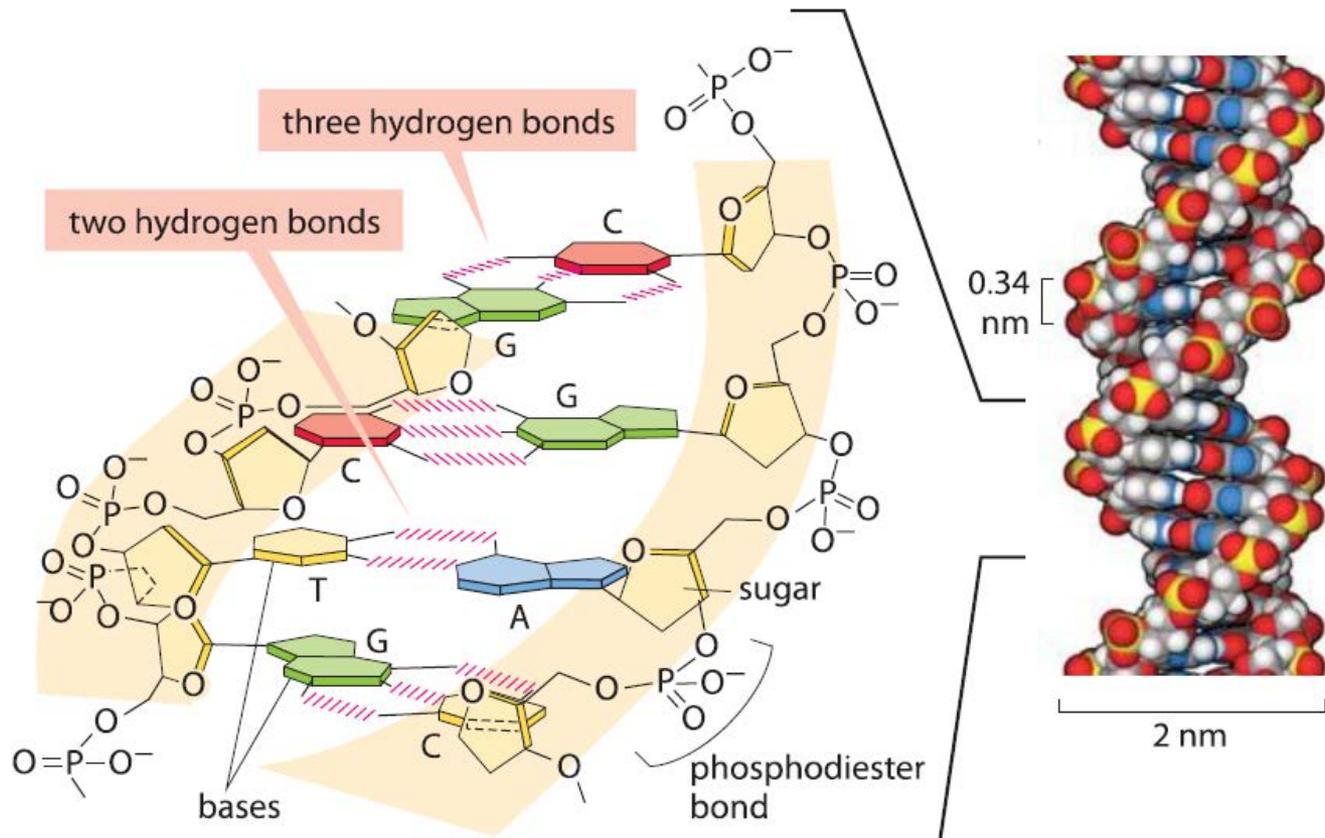
→ Viren reisen mit leichtem Gepäck

Die Moleküle des Lebens

1. DNS

DeoxyriboNukleinSäure

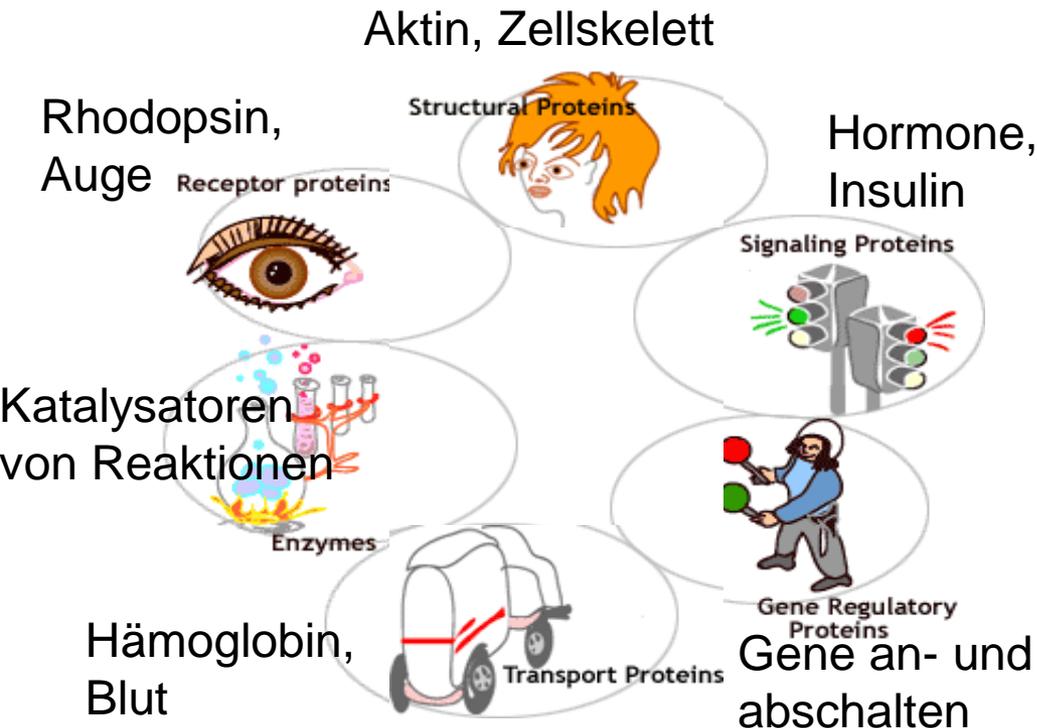
Doppelhelix (Watson, Crick 1953)



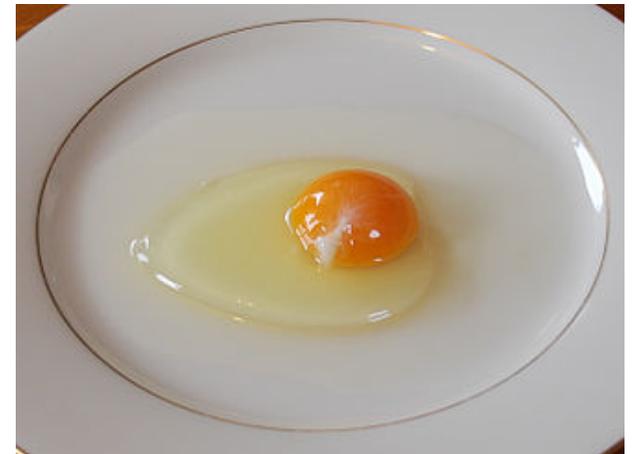
Die Moleküle des Lebens

2. Proteine

Bausteine der Zelle,
fast alle Zellfunktionen



“Eiweiße”



Ovalbumin

Proteine

Aminosäure-Ketten

Proteinfaltung

Entfaltung
(Denaturierung):
oberhalb 60°C

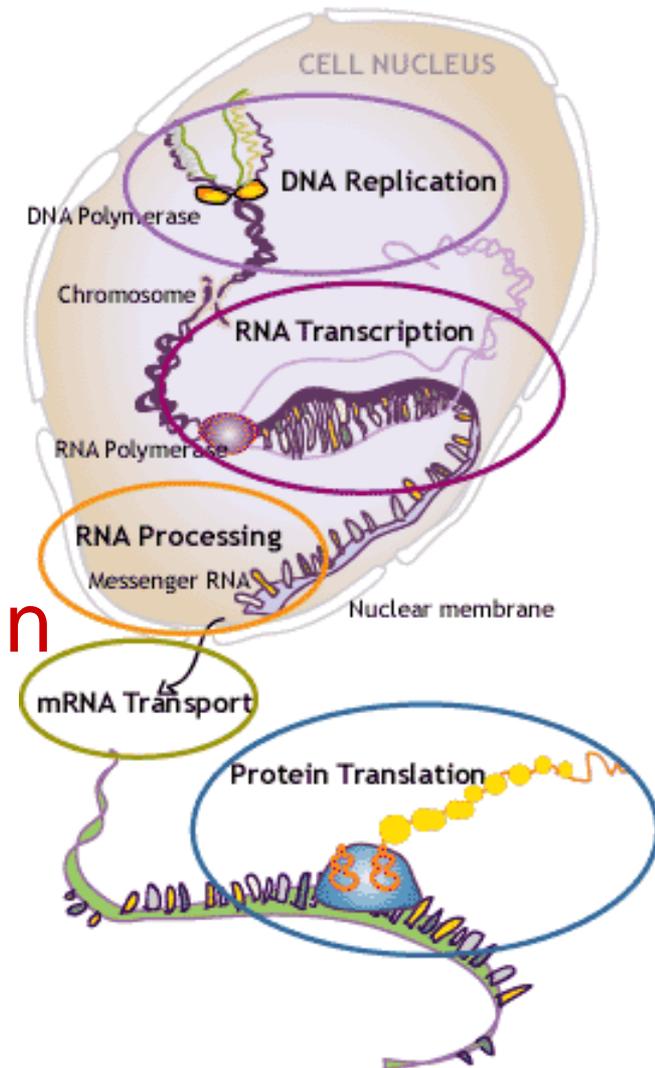
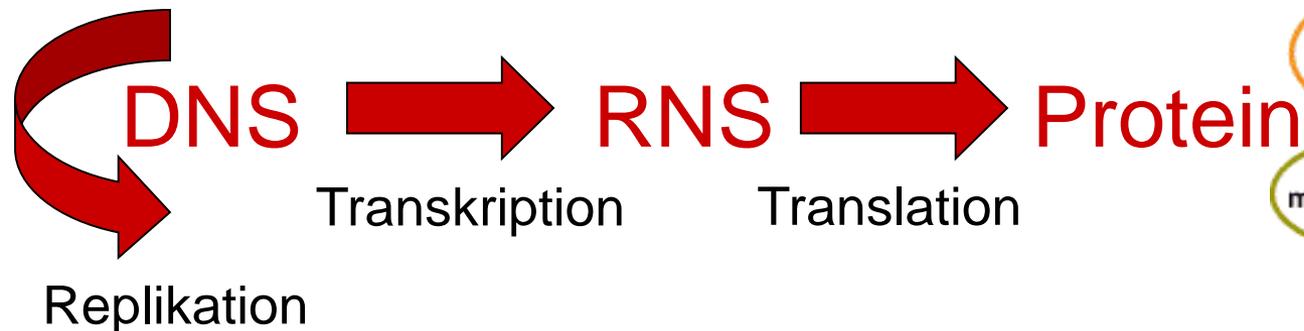


Die Moleküle des Lebens

3. RNS ~ einsträngige DNS

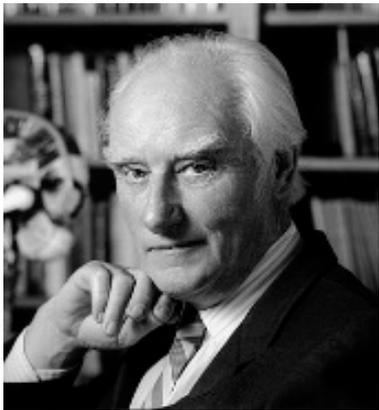
der „messenger“

Informationsfluss in der Zelle



Das zentrale Dogma

Francis Crick
(1956)

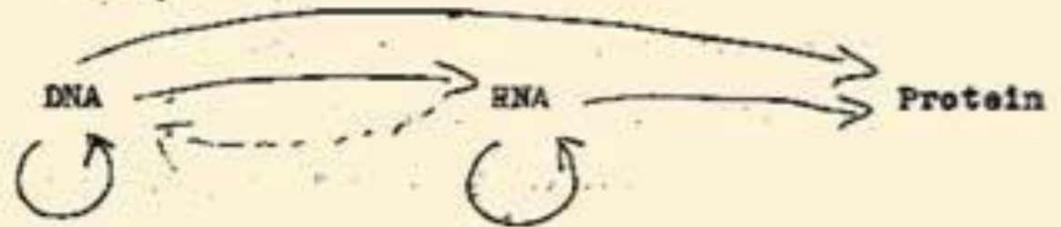


Ideas on Protein Synthesis (Oct. 1956)

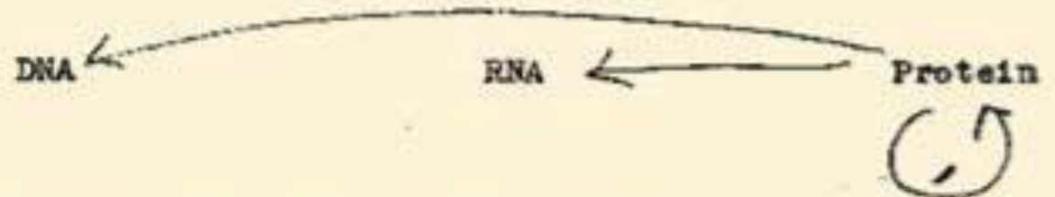
The Doctrine of the Triad.

The Central Dogma: "Once information has got into a protein it can't get out again". Information here means the sequence of the amino acid residues, or other sequences related to it.

That is, we may be able to have

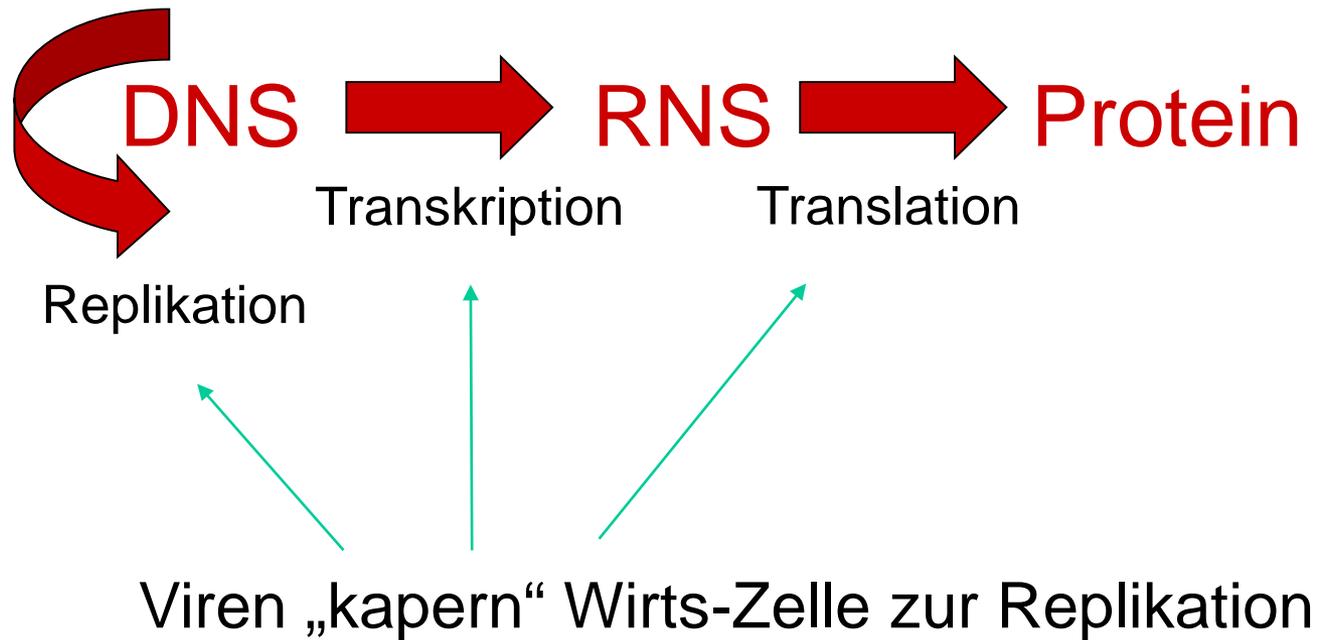


but never



where the arrows show the transfer of information.

Viren kapern Zellen

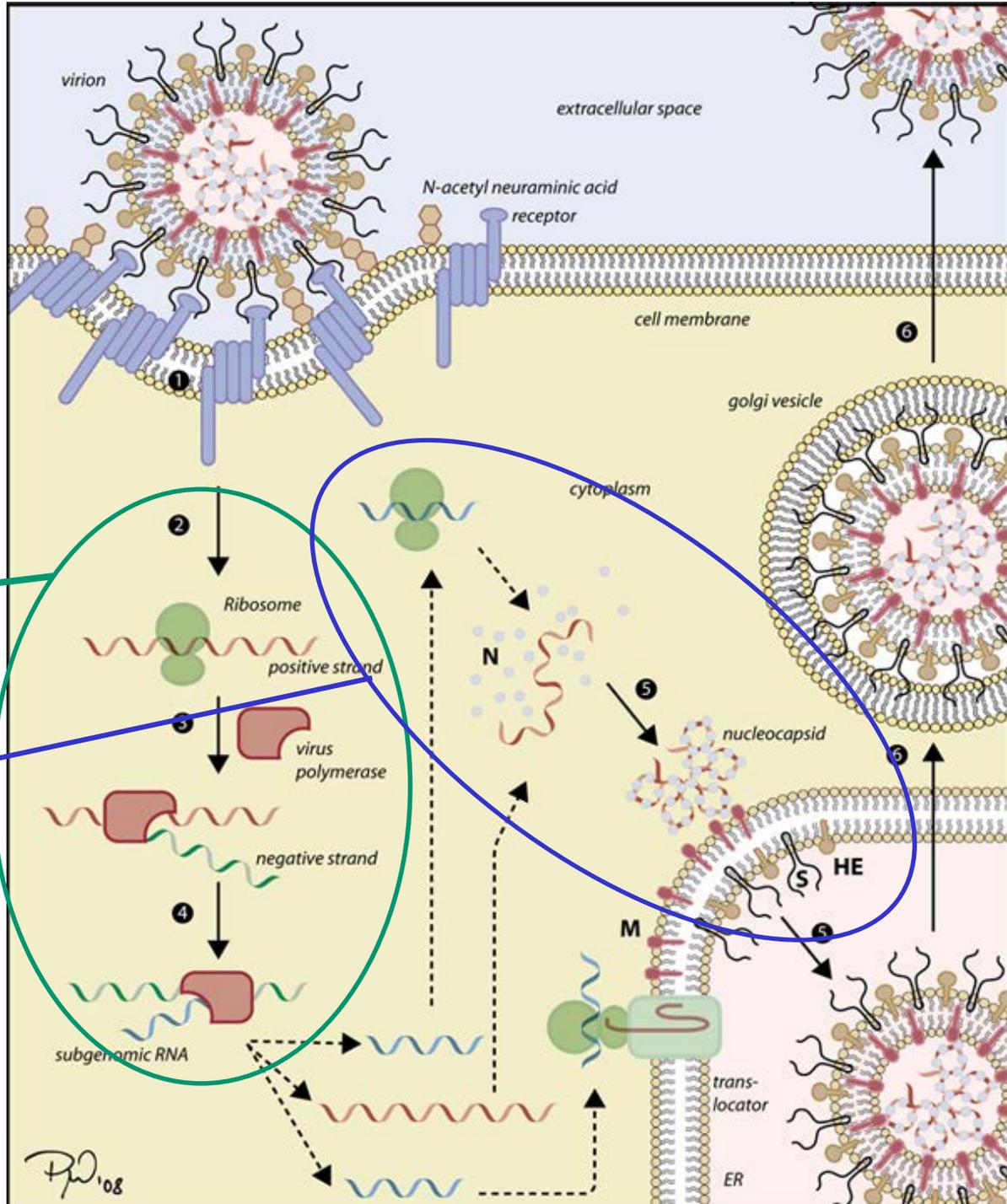


„Lebens“- Zyklus

Coronavirus

Replikation,
Transkription

Translation



[Quelle:
Wikimedia]

PhD₀₈

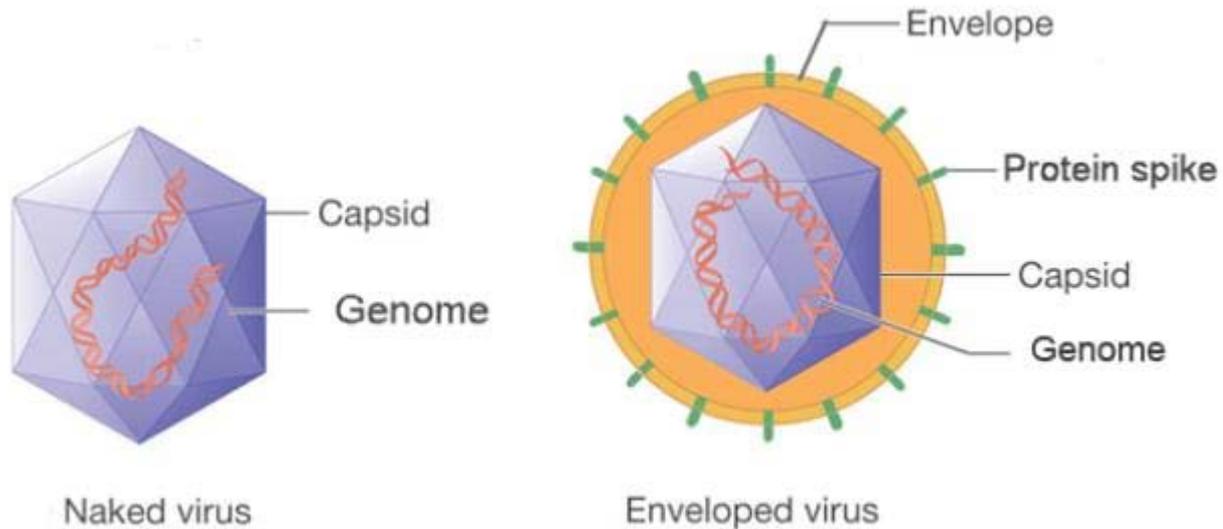
Lebewesen oder (tote) Materie?

Viren können sich **nicht** selbständig replizieren
→ ohne Wirt **keine** Replikation

keine neuen Wirte → kein neuer Virus

Folgerung:
wir als Wirt entscheiden, wie erfolgreich Corona ist
2 Wochen absolute Kontaktvermeidung würden
das Coronavirus ausrotten

Virale Hülle - Kapsid



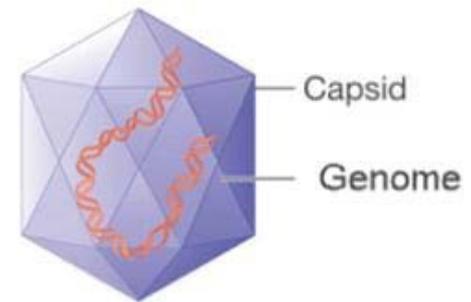
Protein-Capsid

& Lipid-Hülle

→ verpackt RNS/DNS, die wiederum
Hüllenproteine kodiert

Verpackungskünstler

Virushülle muss DNS/RNS für Hüllenproteine verpacken,
unter bis zu 100atm Druck!



Naked virus

Verpackungskünstler

Virushülle muss DNS/RNS für Hüllenproteine verpacken,
unter bis zu 100atm Druck!

Größe 100nm

Kapseldicke ~ 5nm

→ Proteinvolumen

für Hülle ~ $(100\text{nm})^3$

→ Protein aus

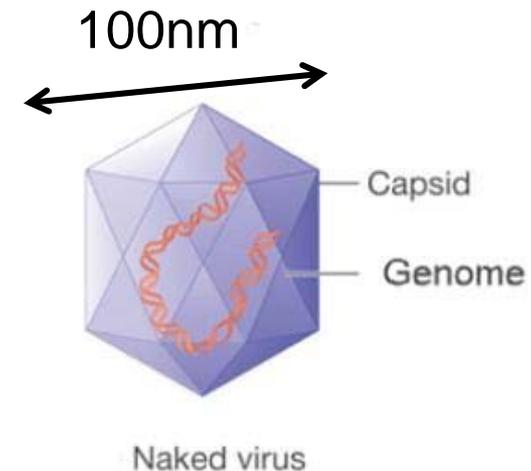
3.000.000 Aminosäuren

→ kodiert von

10.000.000 DNA-Basen

→ $3.000.000\text{ nm} = 3\text{mm} = 30.000 \times 100\text{nm}$

DNS-Länge ?!



passt nicht!

Verpackungskünstler

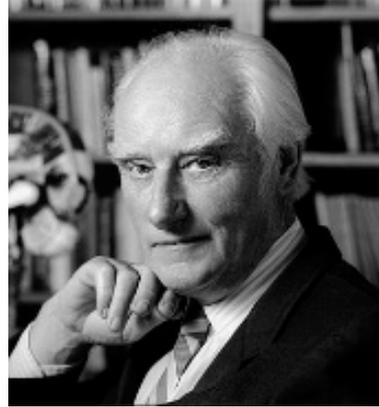
Virus-Hülle kann nicht aus einem einzigen Protein bestehen!

Lösung:

virale Hülle aus **vielen identischen Proteinbausteinen**



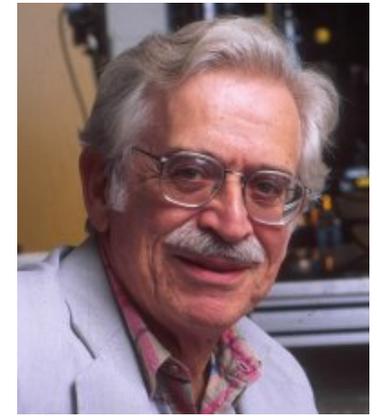
James Watson
(1928-)



Francis Crick
(1916-2004)



Aaron Klug
(1926-2018)



Donald Caspar
(1927-)

Nobelpreis 1962

Nobelpreis 1982

virale Hülle aus vielen identischen Proteinbausteinen

wie baut man eine Hülle aus identischen Bausteinen?

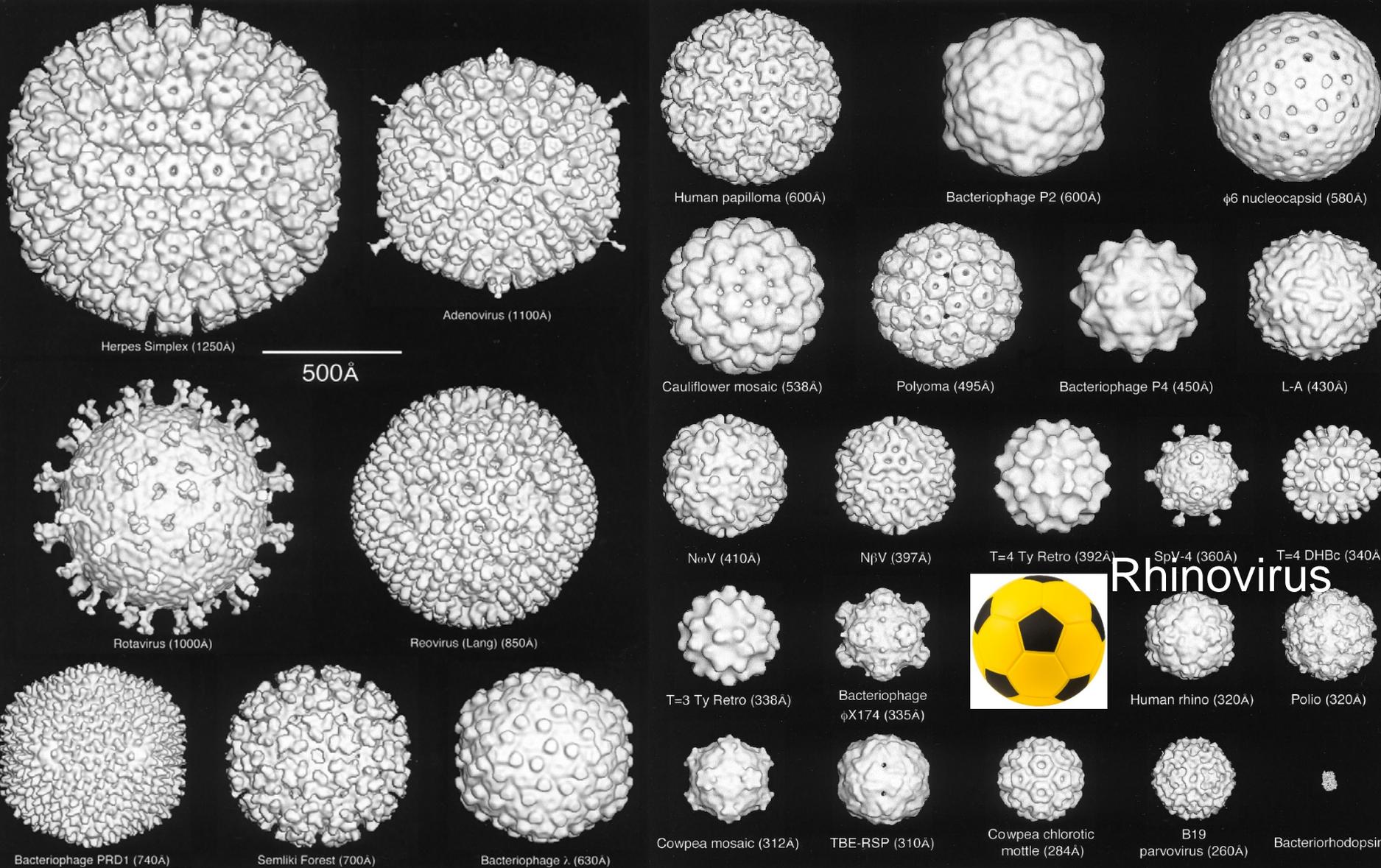


Kugel-Verpackung

20 **gleiche** Sechsecke
& 12 **gleiche** Fünfecke

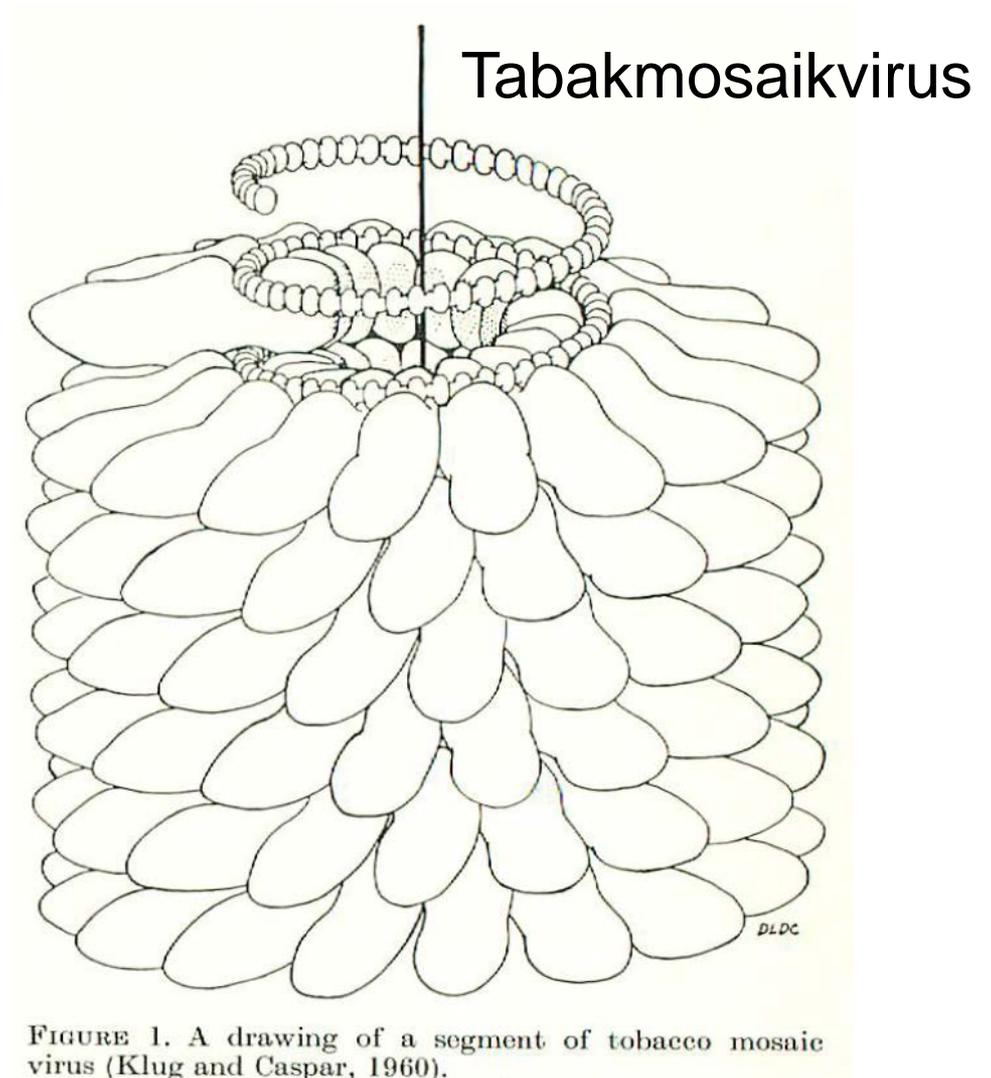
12 5-Ecke
unvermeidlich:
Eulerscher Polyedersatz

Kugel-Verpackung



Stäbchen-Verpackung

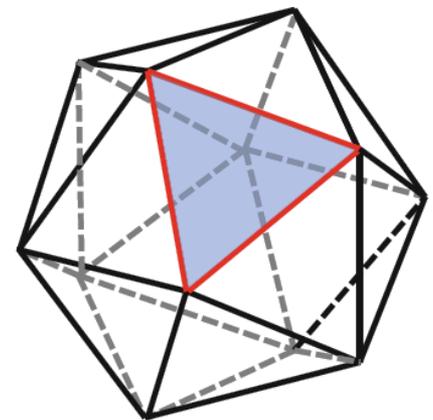
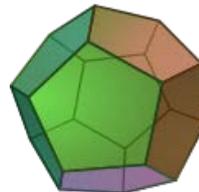
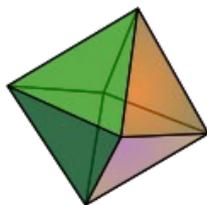
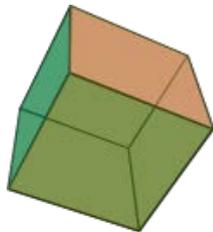
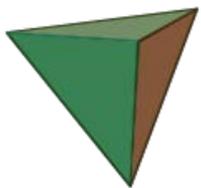
Helix aus
vielen gleichen
Proteinen



Kugel-Verpackung

Fußbälle und sphärische Viren-Kapside sind
platonische Körper - Ikosaeder

platonische Körper
bestehen aus *gleichen* eckigen Flächen

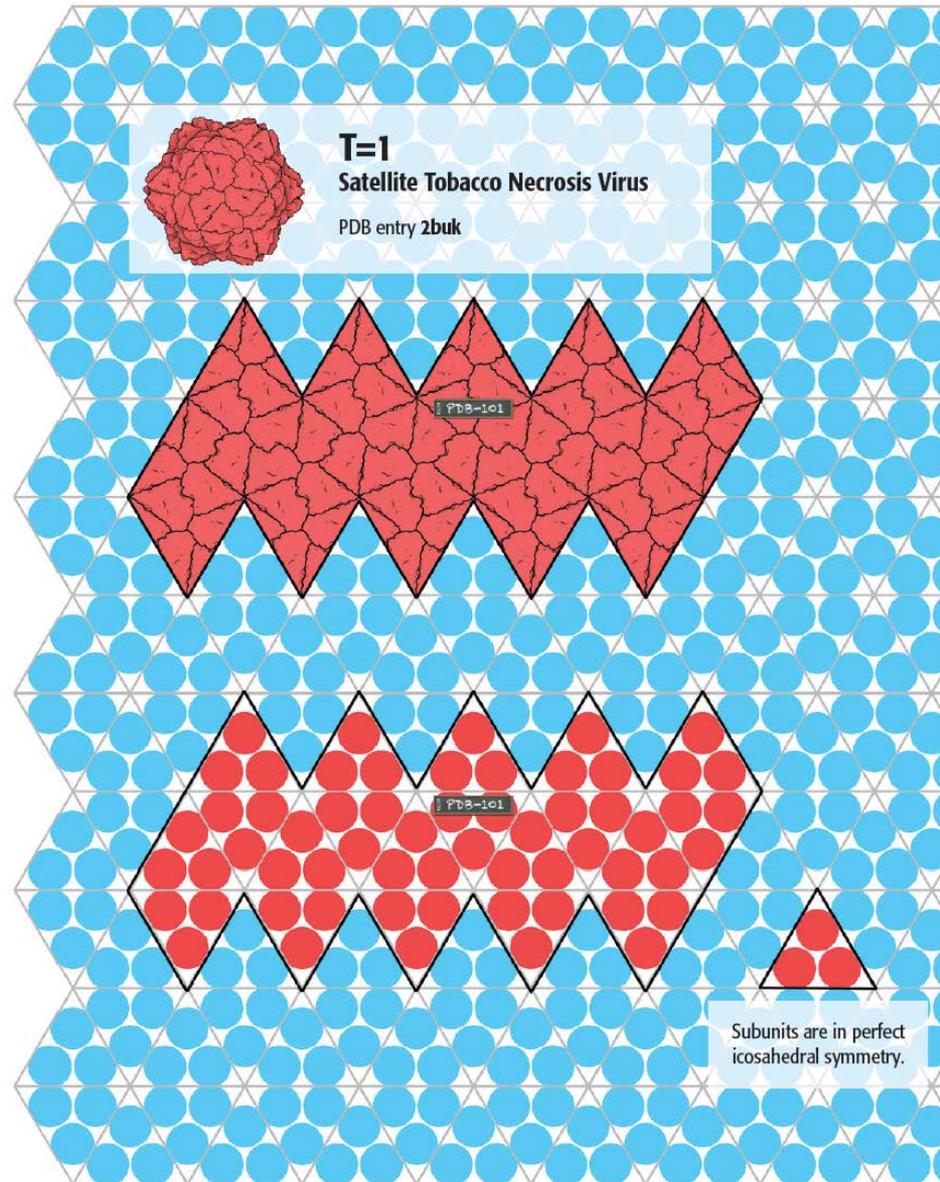


Ikosaeder: 20 Dreiecke, 12 Ecken

Ikosaeder-Verpackung

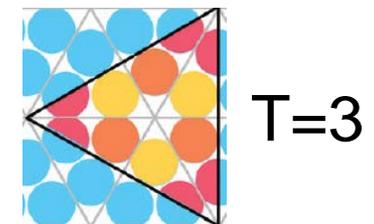
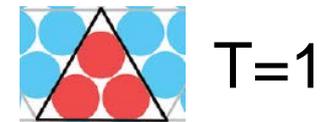
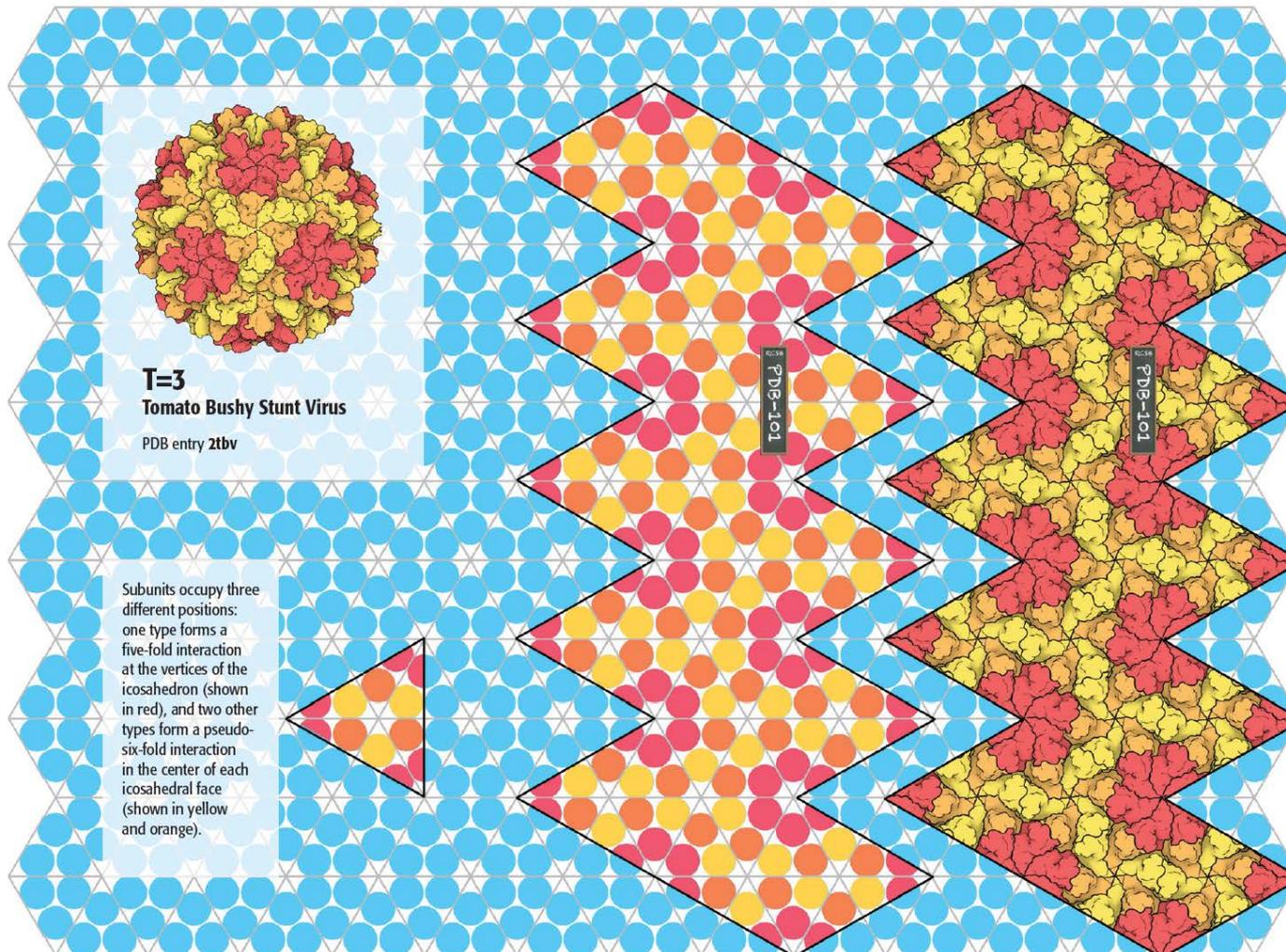
wie baut man eine Kugel
aus identischen Bausteinen?

nur 60 identische Einheiten
möglich,
es gibt aber größere Viren!?



Ikosaeder-Verpackung

wie baut man eine größere Kugel aus quasi-identischen Bausteinen?



180 identische Einheiten

Ikosaeder-Verpackung

wie baut man eine größere Kugel aus quasi-identischen Bausteinen?

T=3
Tomato Bushy Stunt Virus
PDB entry 2tbv

Subunits occupy three different positions: one type forms a five-fold interaction at the vertices of the icosahedron (shown in red), and two other types form a pseudo-six-fold interaction in the center of each icosahedral face (shown in yellow and orange).

PDB: 1ot1

DB-1ot1

der
Fussball-
Ikosaeder

20 Sechsecke
& 12 Fünfecke

pdb101.rcsb.org

Fussball und Schnupfen



20 **gleiche** Sechsecke
& 12 **gleiche** Fünfecke

wie beim Rhinovirus



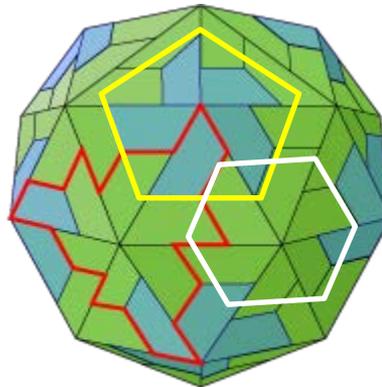
x60



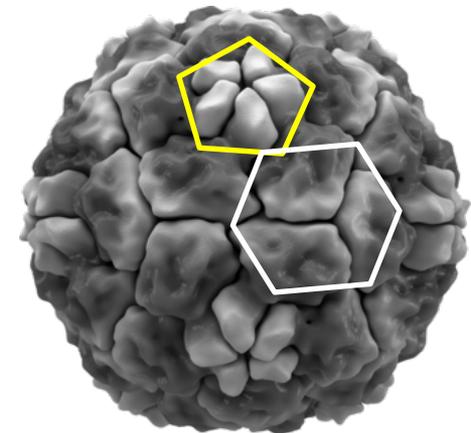
x20

Triangular facets

T=3 icosahedral
asymmetric unit



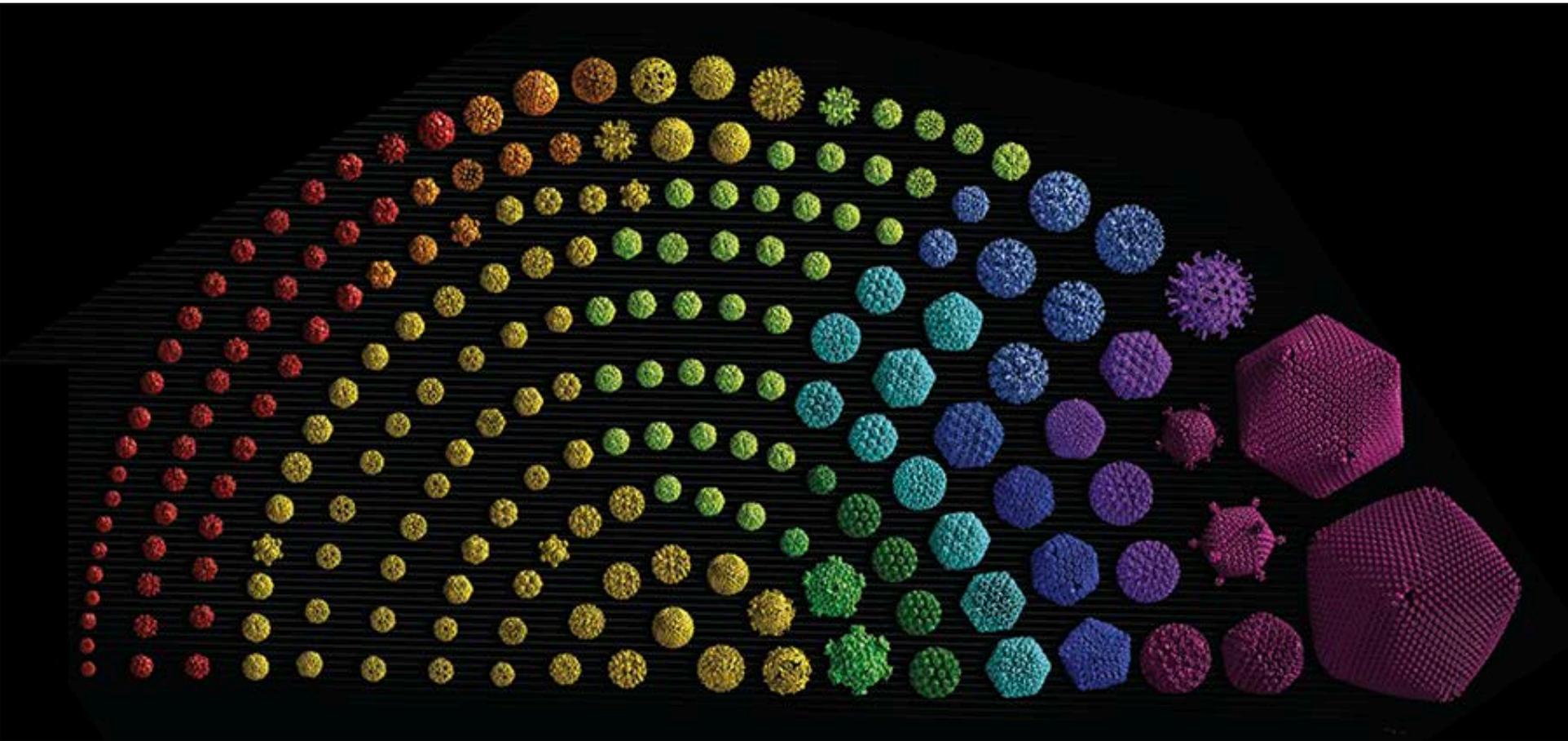
T=3



Ikosaeder-Verpackung

Papier-Modelle [Protein Data Bank]



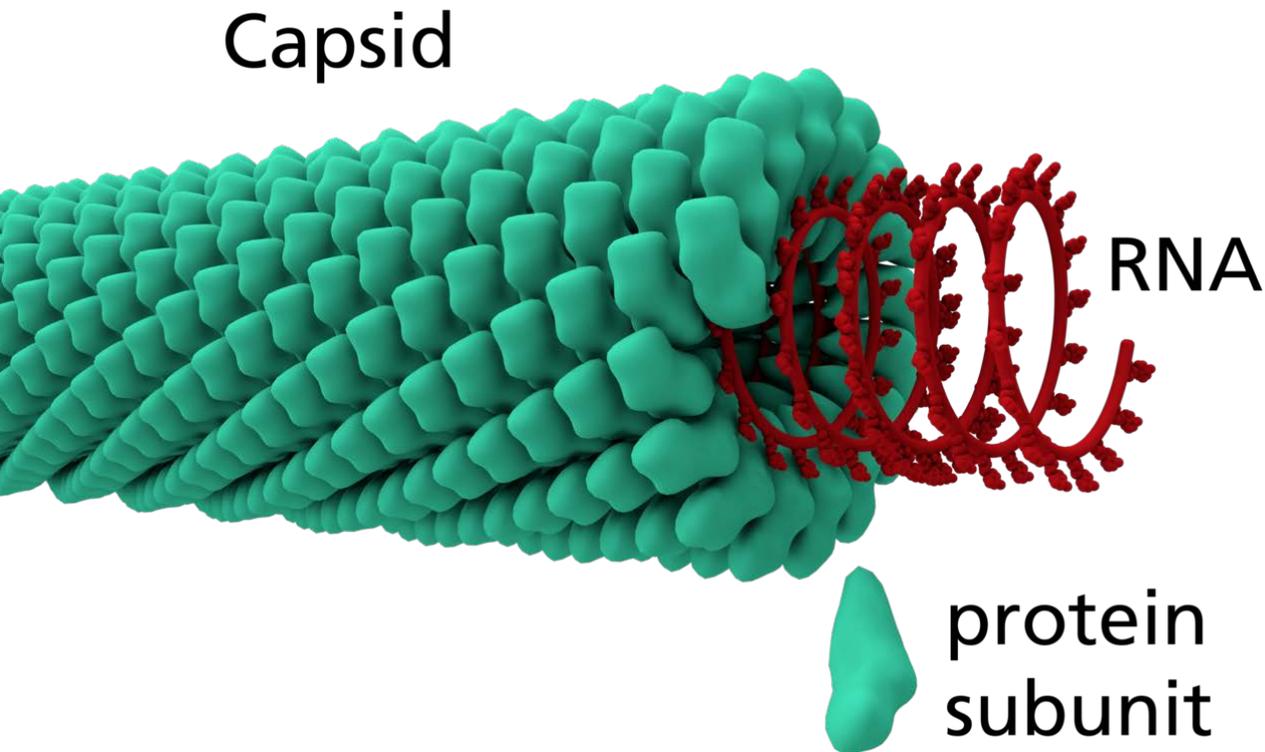


[Protein Data Bank, 200 Icosahedral Viruses from the PDB]

Helix-Verpackung

wie baut man ein Stäbchen aus identischen Bausteinen?

Helix-Verpackung

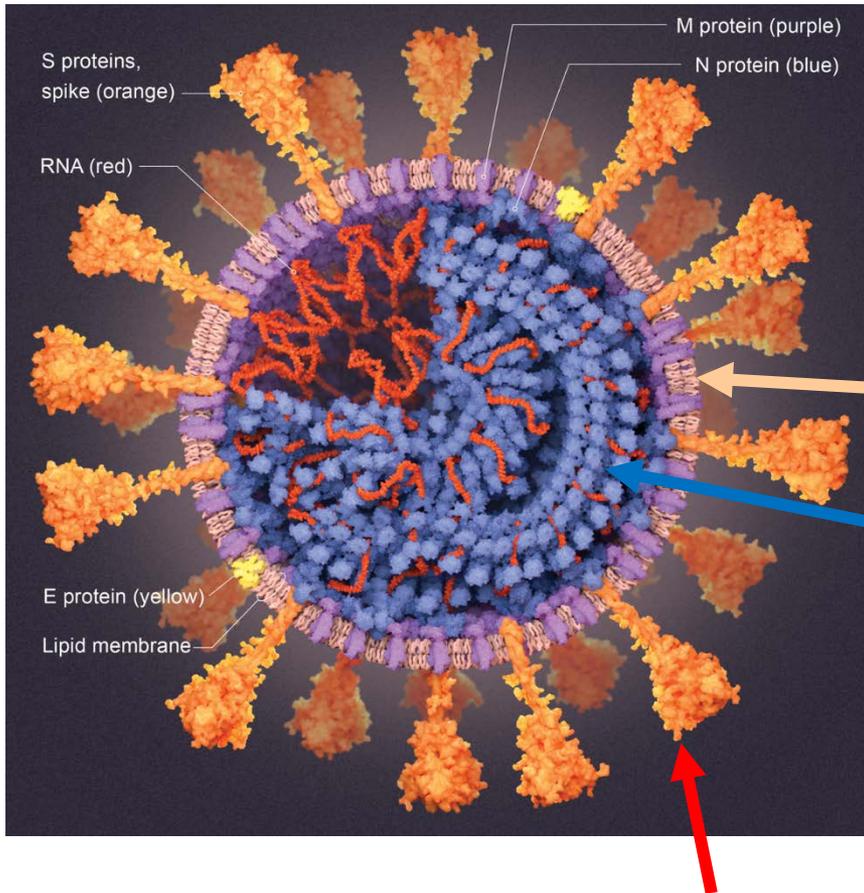


→ helikales
Nukleocapsid
des Coronavirus

SARS-Coronavirus-2

COVID-19

[Scientific American]

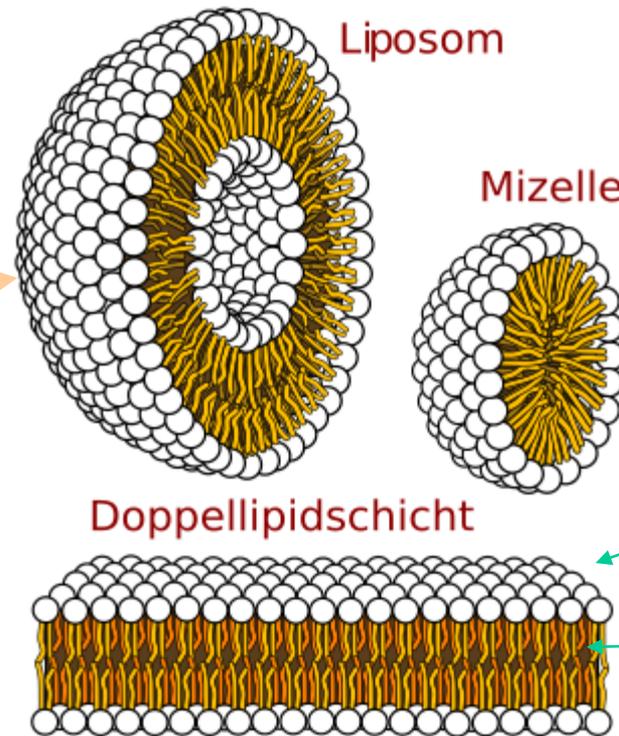
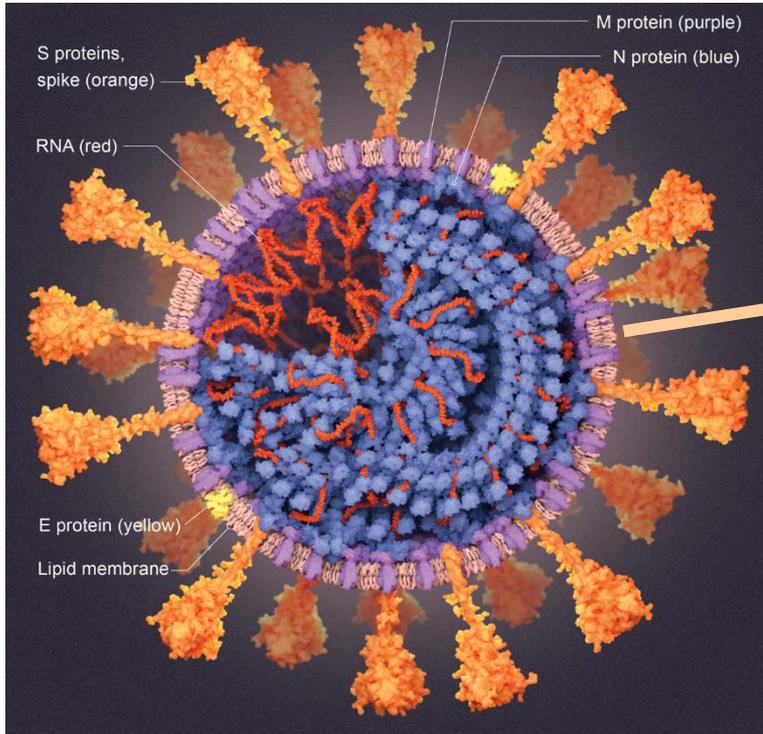


komplexer Virus:
behüllter Virus
mit
Lipid-Hülle,
darin
helikales
Nukleokapsid

Lipid-Hülle enthält **Spike-Glykoproteine** („Corona“)
→ Heften an Wirtszelle an (hohe Affinität)

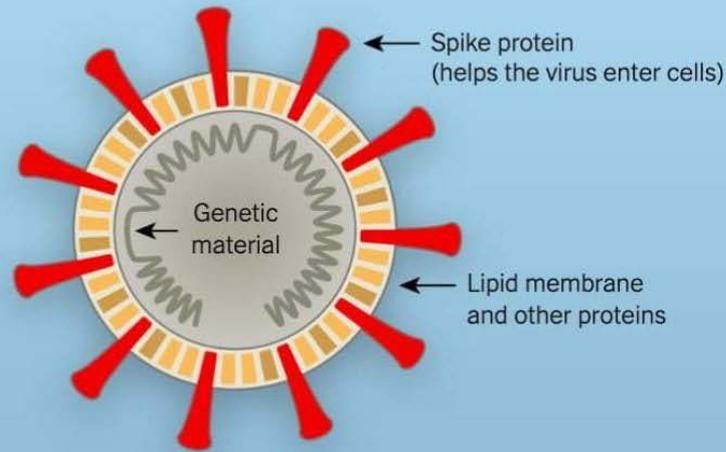
Behüllte Viren

Lipid- (Fett)-Hülle



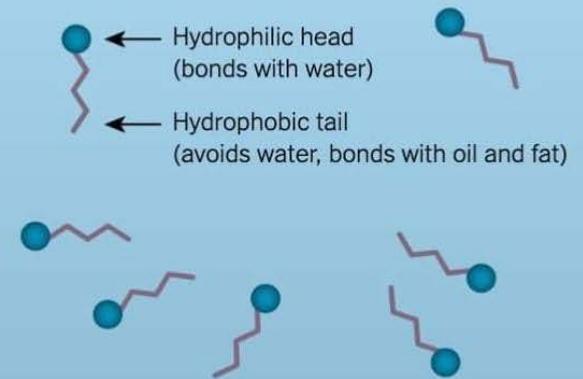
„Fettbläschen“: lassen sich durch Seife/Waschmittel auflösen (braucht allerdings ca. 20sec)

THE CORONAVIRUS has a membrane of oily lipid molecules, which is studded with proteins that help the virus infect cells.

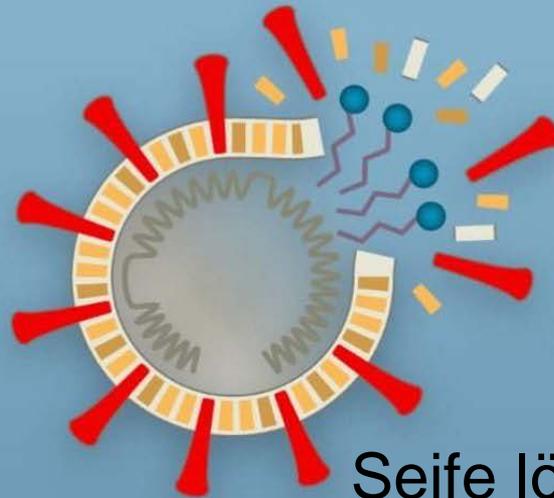


SOAP MOLECULES have a hybrid structure, with a head that bonds to water and a tail that avoids it.

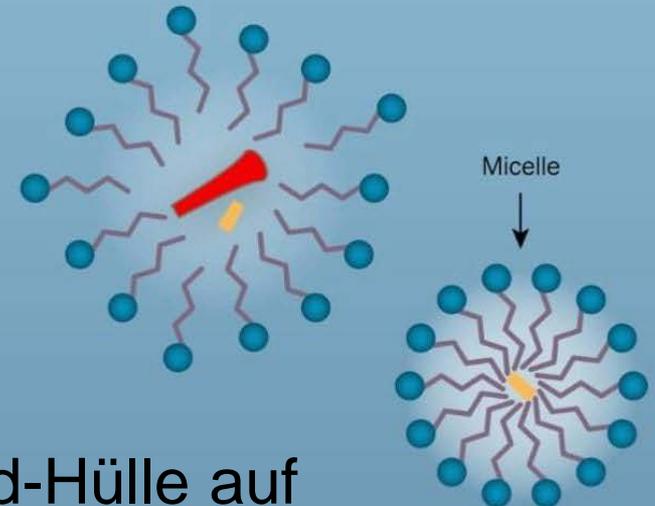
Seife



SOAP DESTROYS THE VIRUS when the water-shunning tails of the soap molecules wedge themselves into the lipid membrane and pry it apart.



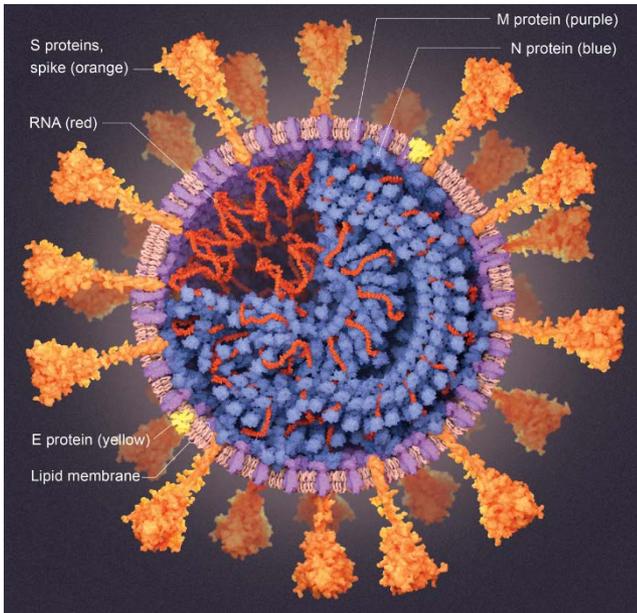
SOAP TRAPS DIRT and fragments of the destroyed virus in tiny bubbles called micelles, which wash away in water.



[New York Times]

Seife löst Lipid-Hülle auf

Behüllte Viren



Lipid (Fett)-Doppelschicht
um Kapsid
mit Spike-Rezeptoren

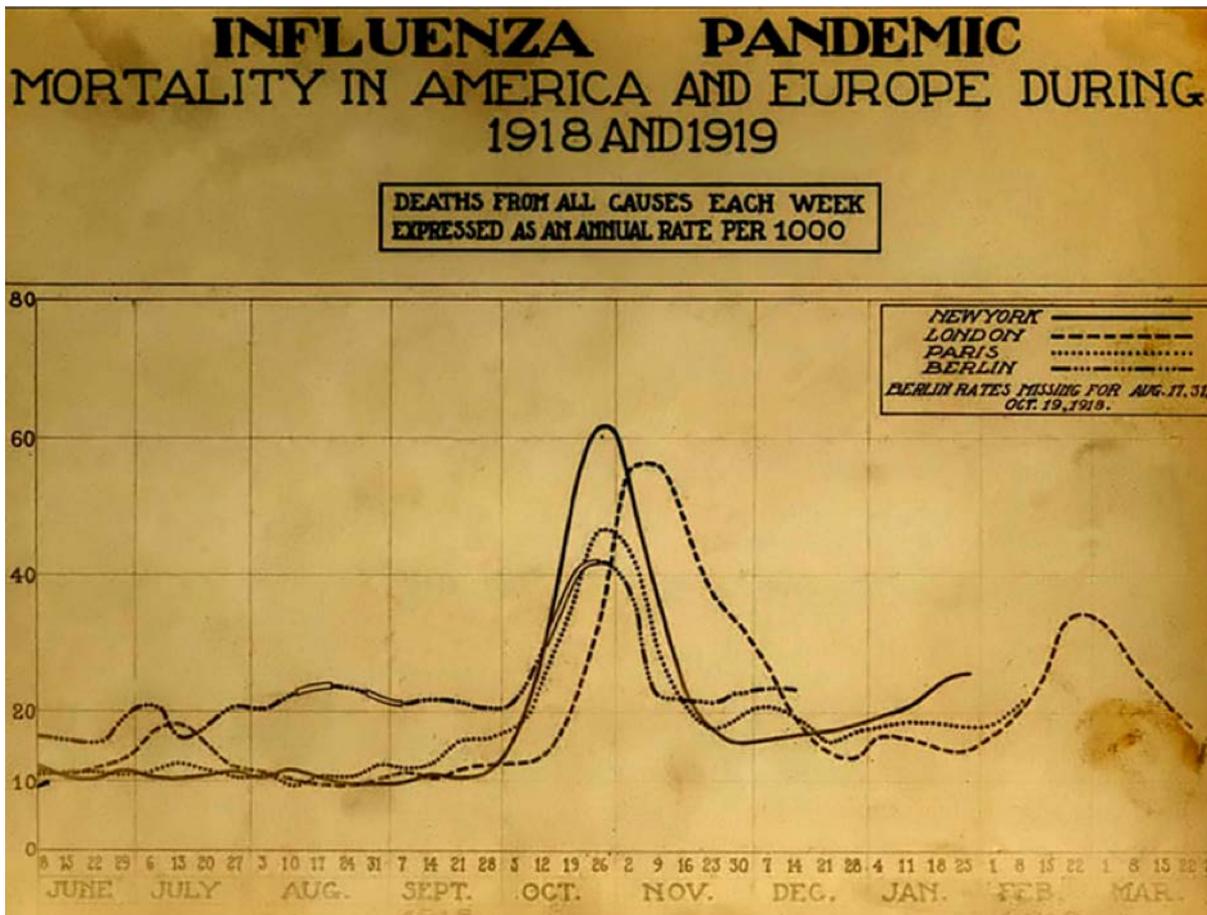
Folgerung:
Händewaschen mit Seife zerstört Lipid-Hülle
Alkohol zerstört Lipid-Hülle
Waschmittel zerstört Lipid-Hülle

Alkohol und Erhitzen denaturiert Proteine

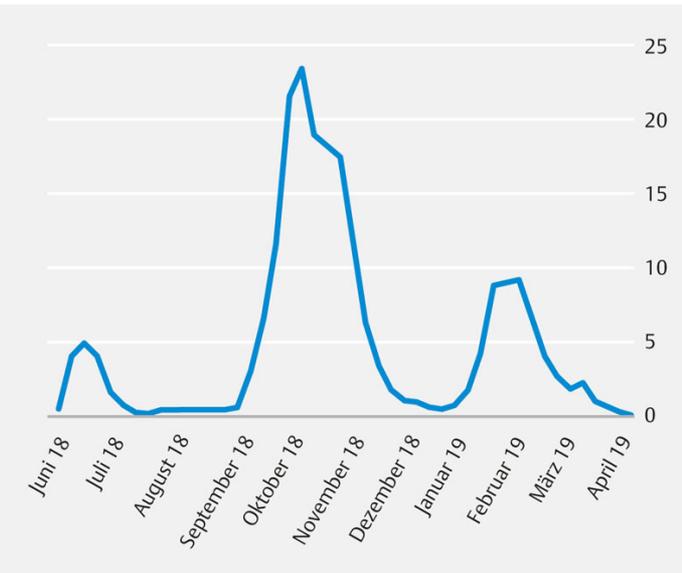
Ausbreitungsmodelle (die R-Zahl)

Spanische Grippe 1918/19

20-50 Mio Tote (1. Weltkrieg 9 Mio. Tote)



Todesfälle England



COVID-Fälle

15.10.2020

Robert Koch-Institut: COVID-19-Dashboard

Bundesländer

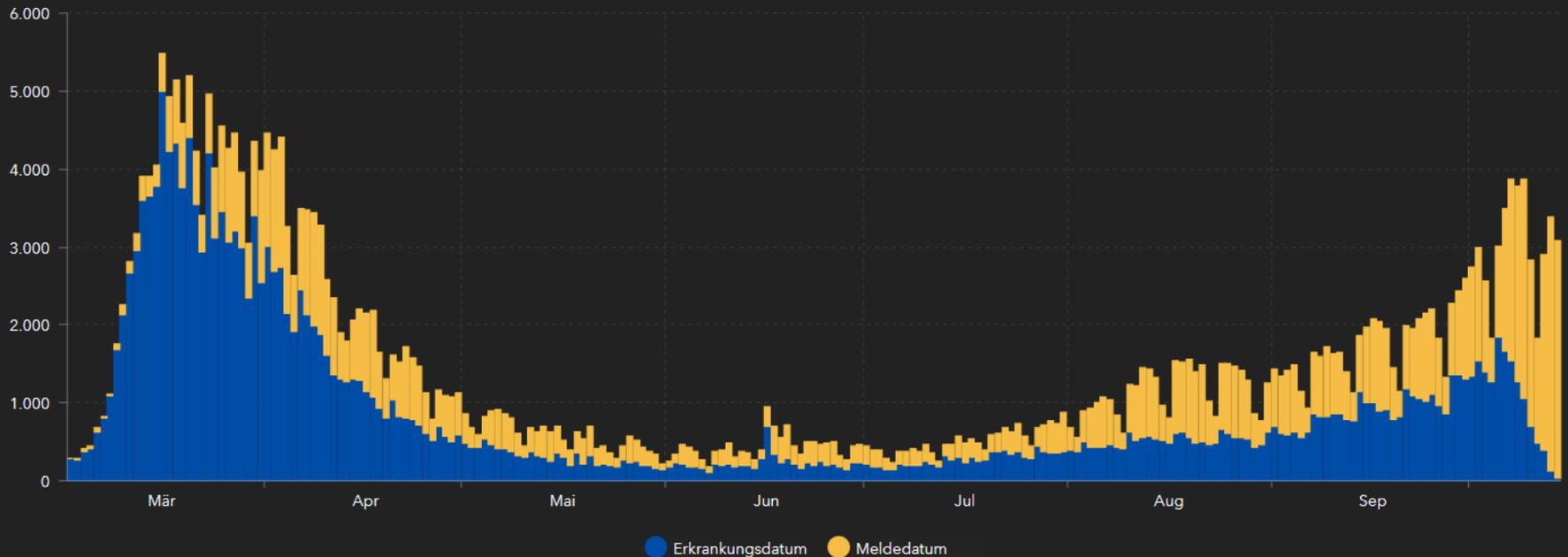
Landkreise

Alle Bundesländer

Auswertungen basierend auf den aus den Gesundheitsämtern gemäß IfSG übermittelten Meldedaten

COVID-19-Fälle/Tag nach Erkrankungsbeginn, ersatzweise Meldedatum*

(Übermittlungsverzug, siehe Disclaimer)



* Bei Fällen ohne Angaben zum Erkrankungsbeginn (Erkrankungsbeginn unbekannt bzw. Fälle ohne Symptome) wird ersatzweise das Meldedatum verwendet. Die abnehmende Fallzahl über die letzten Tage kann durch den Melde- und Übermittlungsverzug bedingt sein.

Fälle/Tag (Erkrankung)

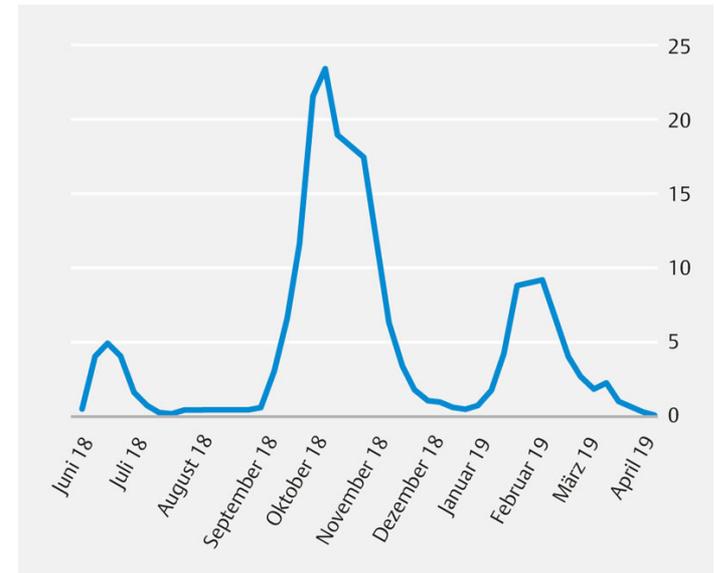
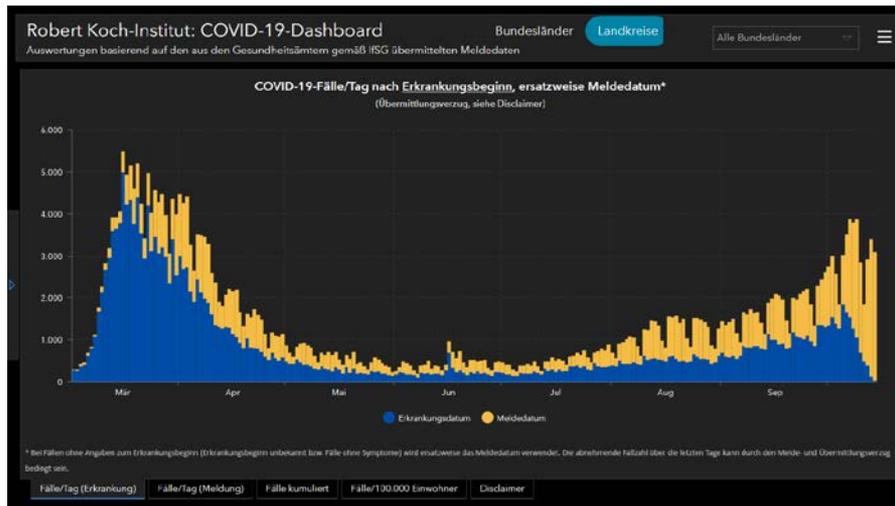
Fälle/Tag (Meldung)

Fälle kumuliert

Fälle/100.000 Einwohner

Disclaimer

Die Kurve



Die Kurven gleichen sich:

- 1) exponentieller Anstieg
- 2) Maximum
- 3) Abklingen

→ universelles Modell?

Modelle

RKI-Publikation:

20. März 2020

Modellierung von Beispielszenarien der SARS-CoV-2-Epidemie 2020 in Deutschland

In einem häufig verwendeten Modellierungskonzept, den so genannten SEIR-Modellen,³ wird die Bevölkerung in verschiedene Gruppen unterteilt, und die Dynamik der Infektionen und Erkrankungen wird über eine Modellierung der Übergänge zwischen diesen Gruppen nachgebildet. Die Buchstaben SEIR stehen für die empfänglichen (*susceptible*), latent infizierten (*exposed* – infiziert, aber noch nicht infektiös), symptomatisch infektiösen (*infectious*) und schließlich verstorbenen oder genesenen (*recovered*) Anteile der Bevölkerung. In diesen Modellen ist von besonderer Be-

Science

RESEARCH ARTICLES

Cite as: J. Dehning *et al.*, *Science*
10.1126/science.abb9789 (2020).

Inferring change points in the spread of COVID-19 reveals the effectiveness of interventions

Jonas Dehning^{1*}, Johannes Zierenberg^{1*}, F. Paul Spitzner^{1*}, Michael Wibral², Joao Pinheiro Neto¹, Michael Wilczek^{1,3*}, Viola Priesemann^{1,3,4**†}

¹Max Planck Institute for Dynamics and Self-Organization, Am Faßberg 17, 37077 Göttingen, Germany. ²Campus Institute for Dynamics of Biological Networks, University of Göttingen, Hermann-Rein-Straße 3, 37075 Göttingen, Germany. ³Institute for the Dynamics of Complex Systems, University of Göttingen Friedrich-Hund-Platz 1, 37077 Göttingen, Germany. ⁴Bernstein Center for Computational Neuroscience, Hermann-Rein-Str. 3, 37075 Göttingen, Germany.

We combine the SIR model (and generalizations thereof) with Bayesian parameter inference and augment the model by a time-dependent spreading rate. The time dependence is implemented via potential change points that reflect changes

SIR-Modell

1927, W.O. Kermack und A.G. McKendrick

Population wird in 3 Gruppen geteilt:

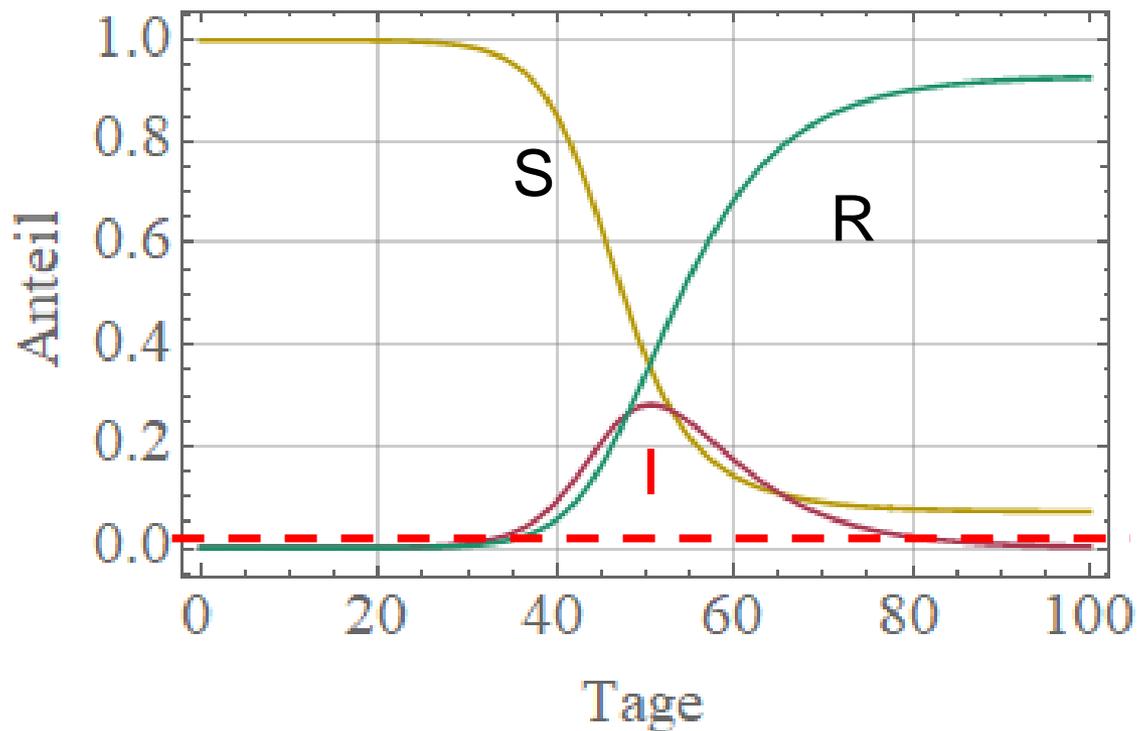
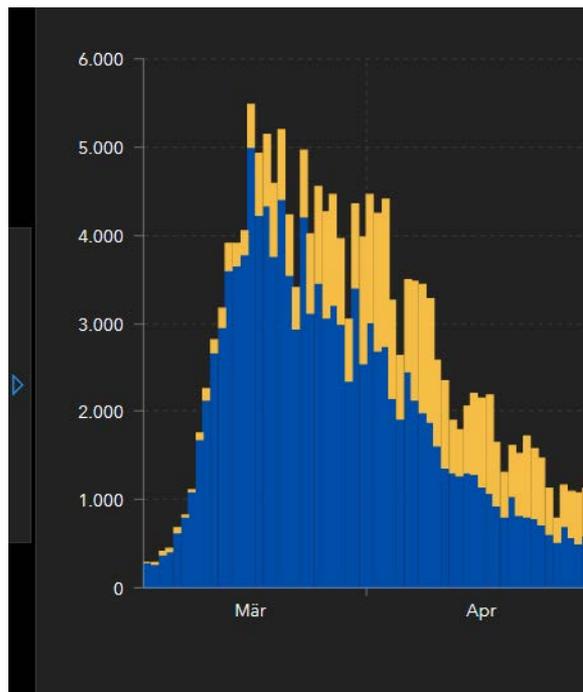
S = susceptible = nicht immune Gesunde, Infizierbare

I = infectious = Infizierte

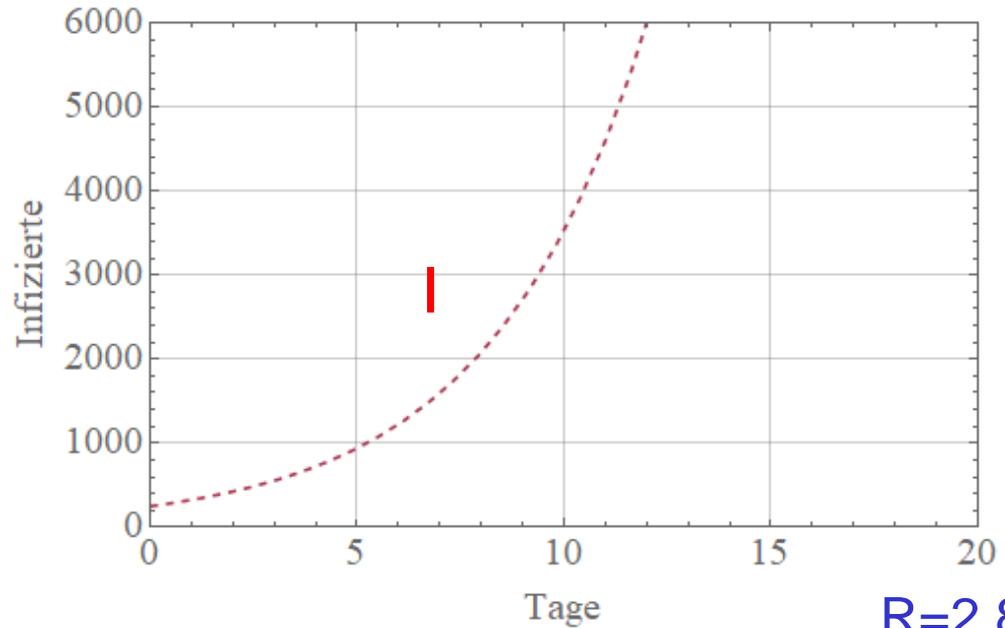
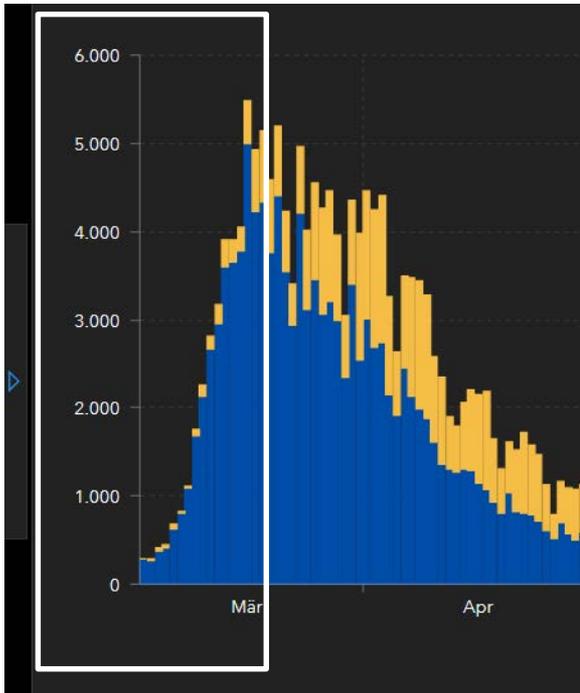
R = recovered/removed = geheilt oder immun/verstorben



SIR-Modell



SIR-Modell



$R=2.85$
Start mit 250
Infizierten
Anfang März

SIR-Modell

S= Anteil der Gesunden, I = Anteil der Infizierten



β : so viele Gesunde steckt ein Infizierter pro Zeit an, wenn *alle* infizierbar sind ($S=1$)

γ : so viele Infizierte werden wieder gesund pro Zeit

βS : so viele Gesunde steckt ein Infizierter an, wenn *nur ein Anteil S* infizierbar

SIR-Modell

S= Anteil der Gesunden, I = Anteil der Infizierten



$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

SIR-Modell

S= Anteil der Gesunden, I = Anteil der Infizierten



β =Zahl der angesteckten
Gesunden pro Zeit

γ =Zahl der geheilten
Infizierten pro Zeit

nur 2 Parameter β , γ bestimmen den Epidemieverlauf,
etwas Mathematik \rightarrow eigentlich nur *eine* Zahl wichtig:

$$R = \beta/\gamma$$

die Basis-Reproduktionszahl (R-Zahl)

R-Zahl

β =Zahl der angesteckten
Gesunden pro Zeit

γ =Zahl der geheilten
Infizierten pro Zeit

Krankheitsdauer $\sim 1/\gamma$

$$R = \beta/\gamma$$

die Reproduktionszahl (R-Zahl)=
Zahl der Ansteckungen durch
Infizierten, bis der Infizierte gesund ist
(wenn *alle* infizierbar sind)

$$R > 1$$

jeder Geheilte hat vorher mehr als
einen Infizierten verursacht
→ exponentielles Wachstum
→ Epidemie startet

Exponentielles Wachstum

$$R = 2$$

2 Kranke für einen Geheilten

Weizenkörner als Belohnung,
auf jedem Feld doppelt so viele

$2^{64}-1$ oder **18.446.744.073.709.551.615**



Sissa ibn Dahir,
Erfinder des Schachspiels

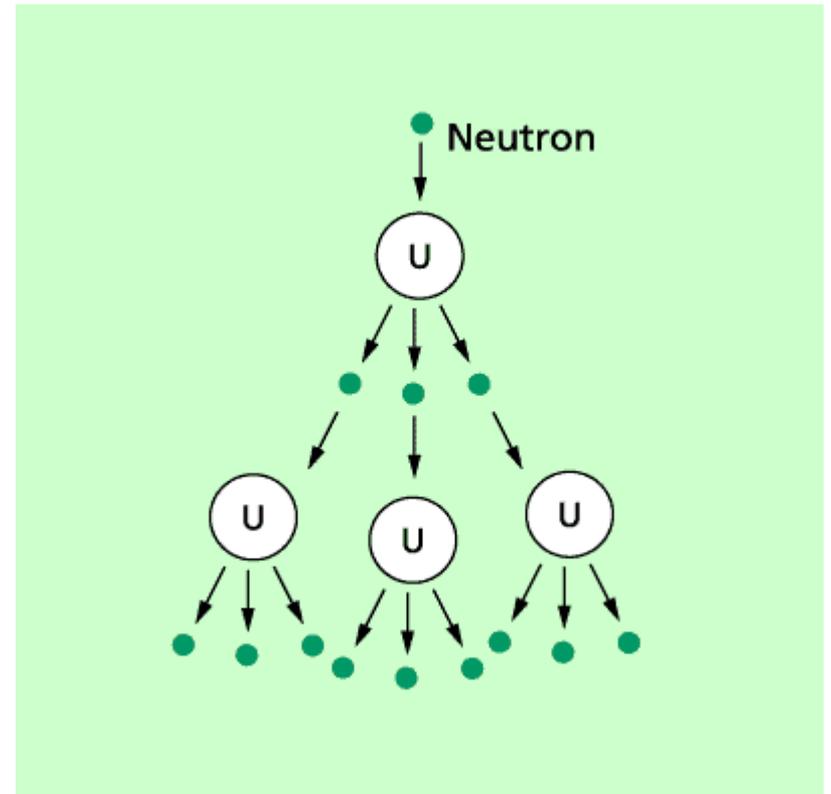
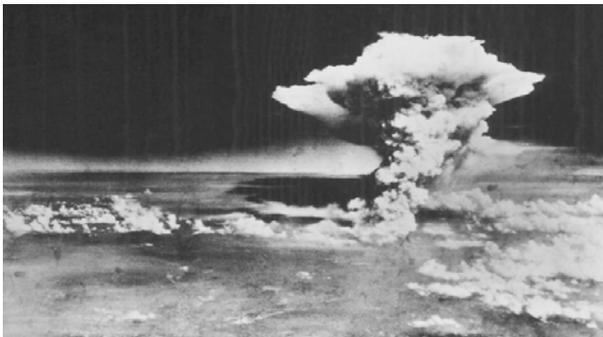
Exponentielles Wachstum

$$R = 3$$

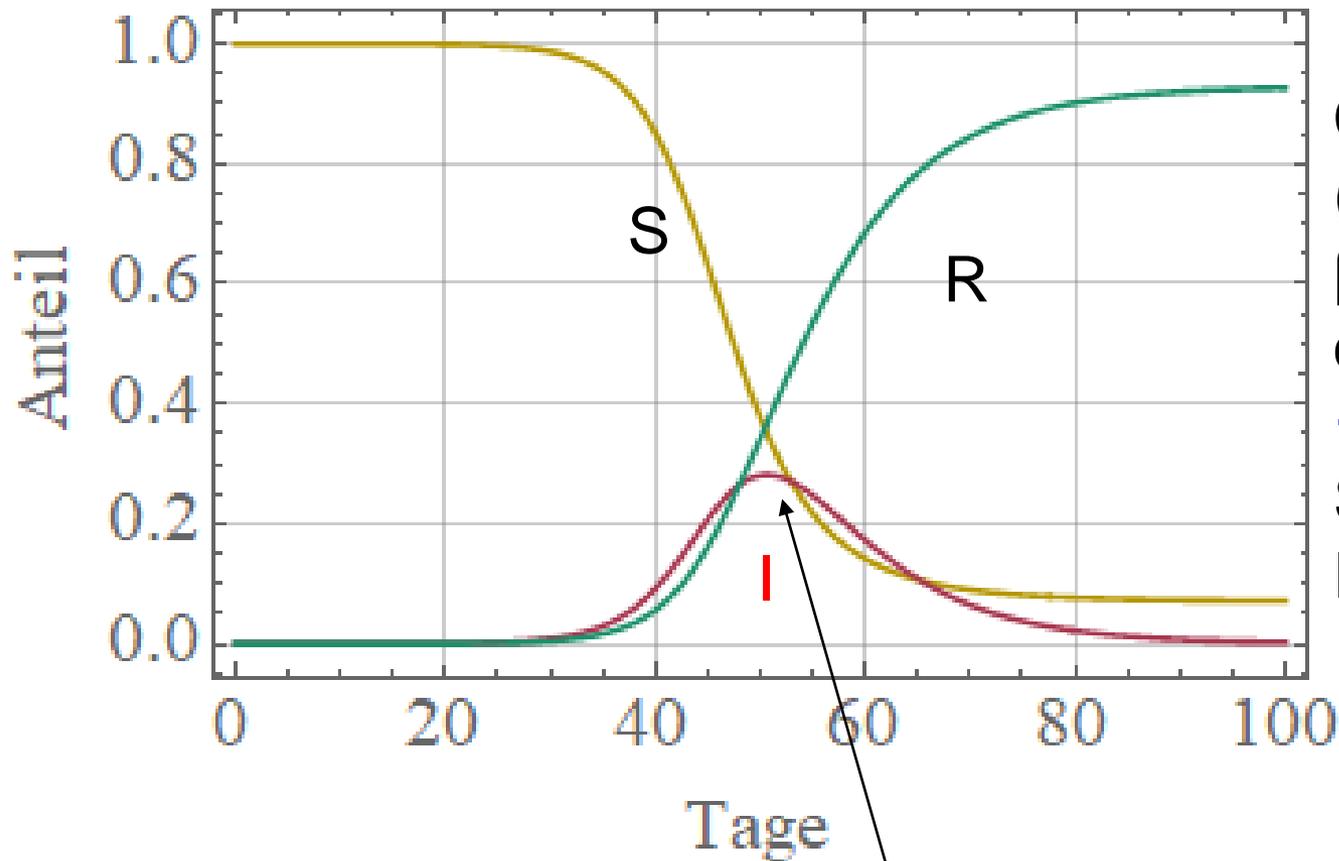
3 Kranke für einen Geheilten,
Corona: $R \sim 2.85$

Kernspaltung:
Jedes Neutron erzeugt
bis zu 3 neue Neutronen!

$R > 1$: kritische Masse erreicht



Maximum und Herdenimmunität



Corona
(ohne Maßnahmen)
 $\beta=2.85/7\text{Tage}$
 $\alpha=1/7\text{Tage}$
 $\rightarrow R=2.85$
Start mit 250
Infizierten

irgendwann wird es wichtig, dass
nicht mehr alle infizierbar sind \rightarrow Herdenimmunität

Maximum und Herdenimmunität

Im Maximum

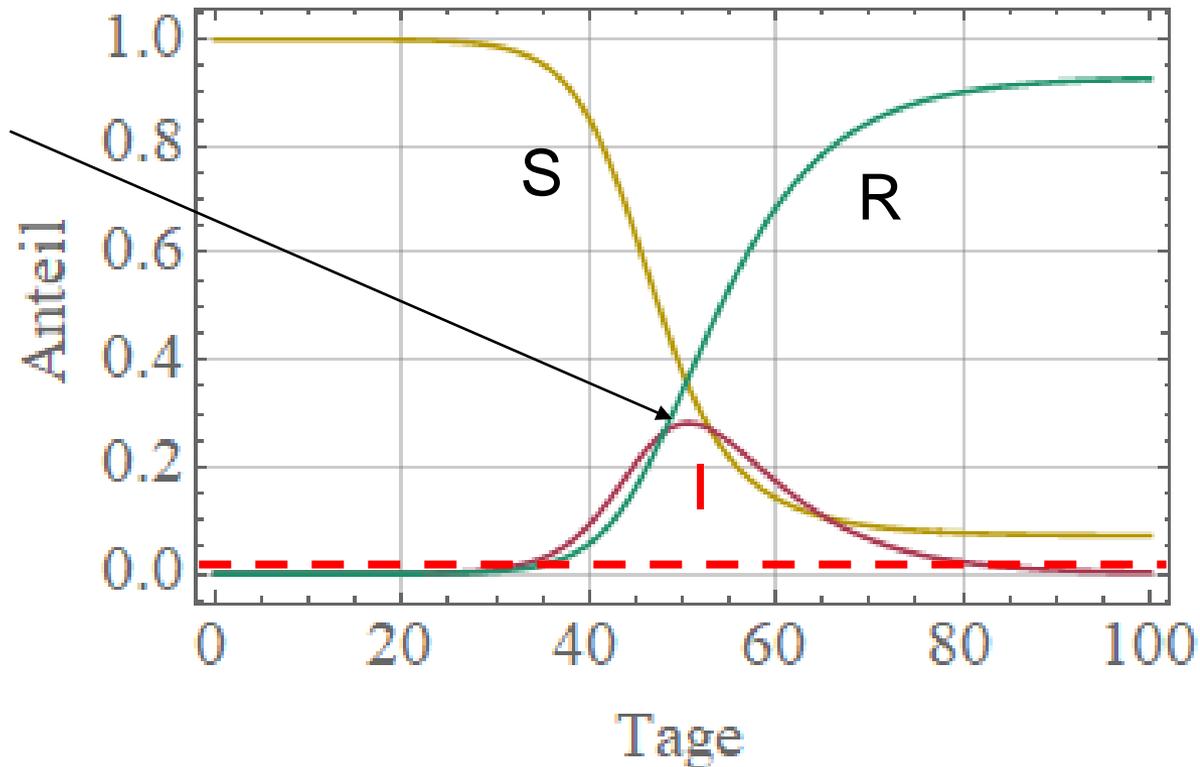
$$S = \frac{1}{R}$$

R =Zahl der neu Angesteckten, wenn *alle* infizierbar

wenn *nur* Anteil $S < 1$ infizierbar:

R·S

=Zahl der neu Angesteckten, < 1 hinter Maximum

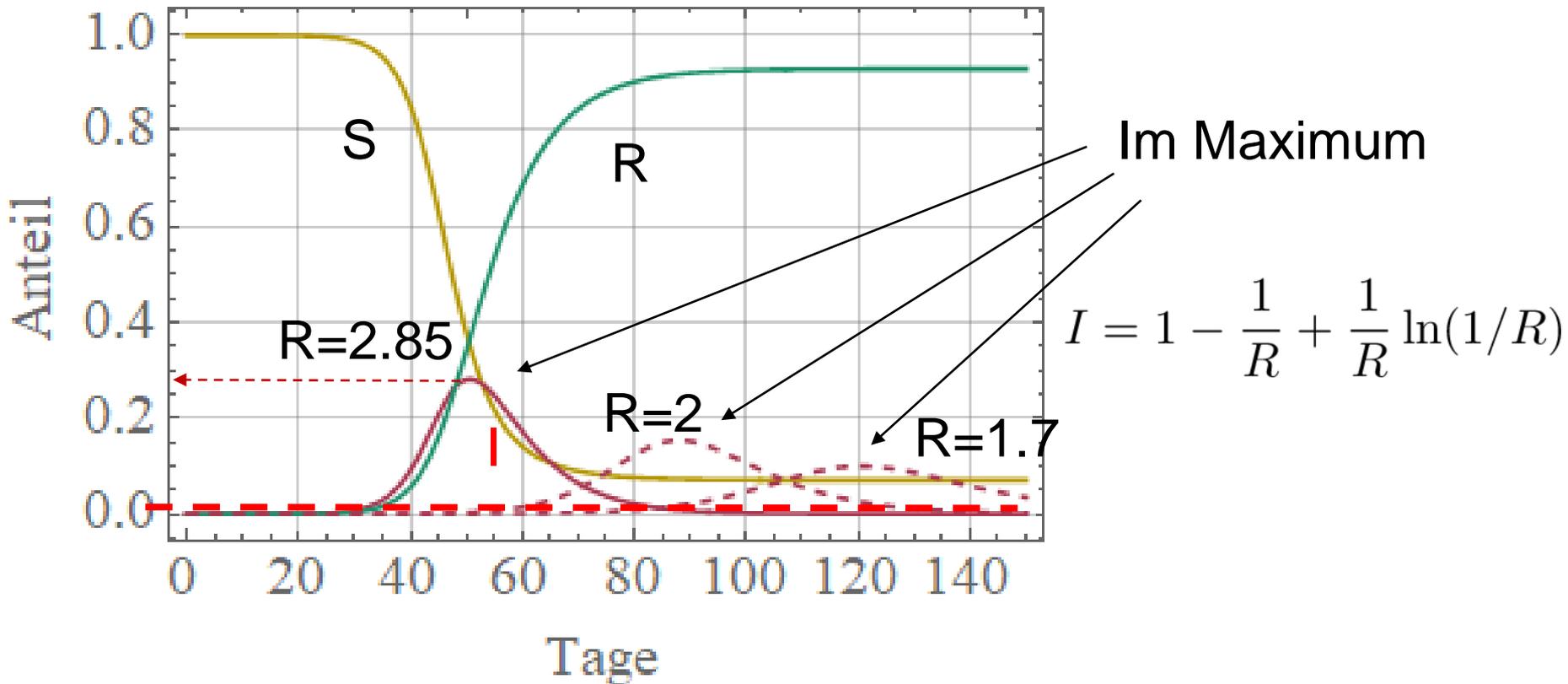


bei $R \sim 3$:

Herdenimmunität erst bei $S < 1/3$

→ Impfung notwendig

Flatten the curve



bei $R \sim 3$: **1/3 der Bevölkerung** im Maximum infiziert!

bei $R \sim 1.1$: 4 Promille (350.000) im Maximum infiziert!

nur die R-Zahl entscheidet

R

ohne Impfung

einzigster Parameter der Epidemie:

die Reproduktionszahl (R-Zahl)=

Zahl der Ansteckungen durch Infizierten, bis der Infizierte gesund ist

$R > 1$

jeder Geheilte hat vorher mehr als einen Infizierten verursacht

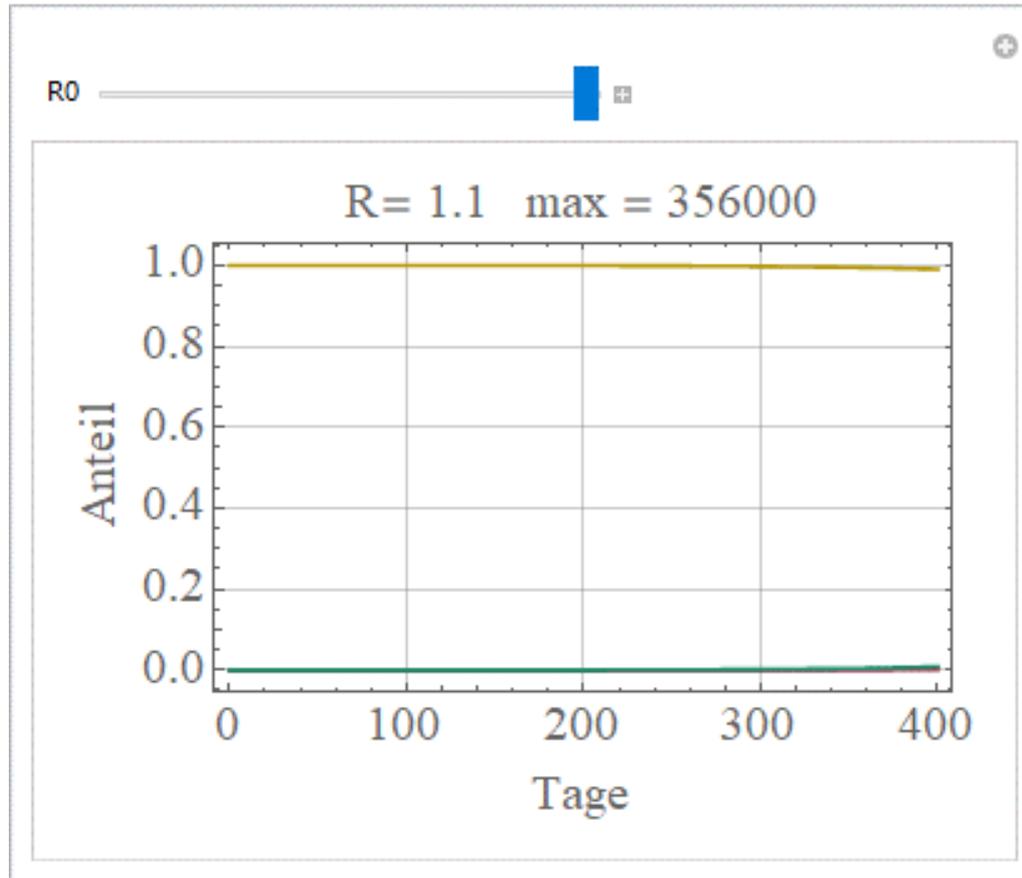
→ exponentielles Wachstum

R senken **einzigste** Chance, Epidemieverlauf zu ändern

Folgerung:

R klein halten, um Infektionskurve flach zu halten

Flatten the curve

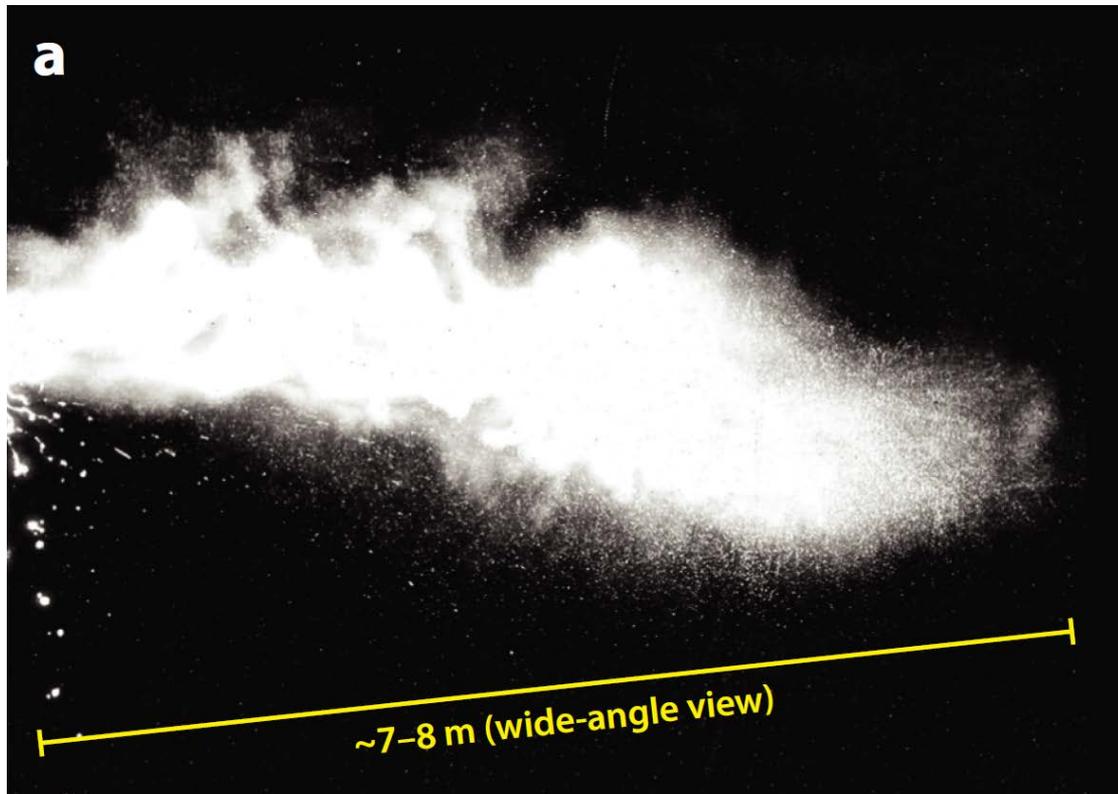


Hospitalisierungsrate 5%, ~20000 Intensivbetten
max < 400000, $R \sim 1.1$

Masken und Fluidodynamik

Fluiddynamik

Husten und Niesen

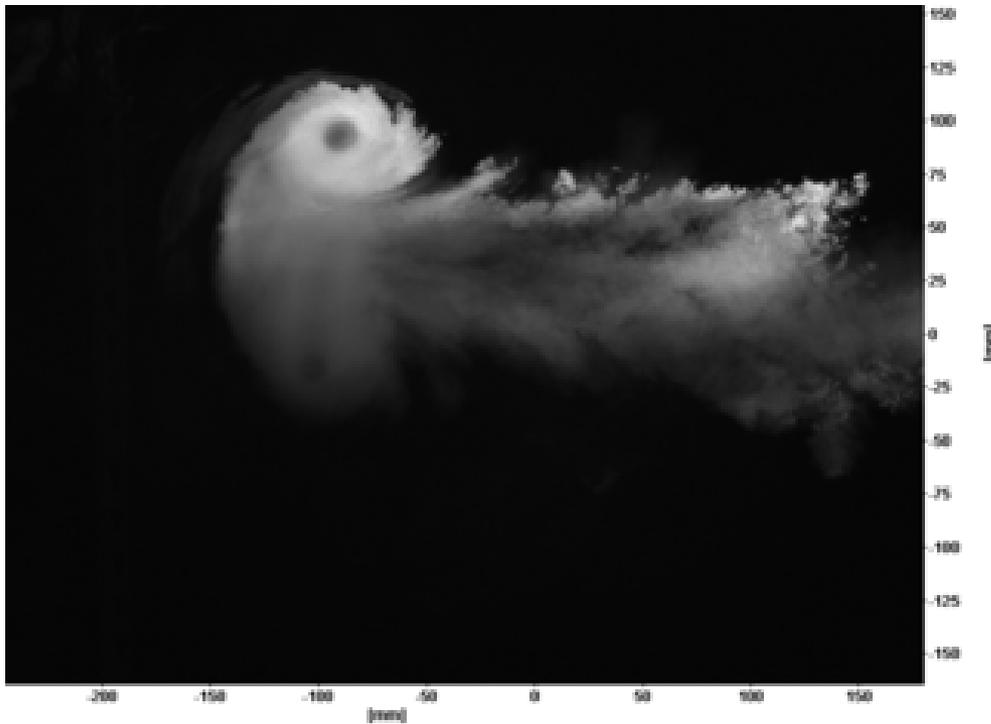


[Bourouiba, 2020]

1. turbulente Luftströmungen breiten sich weit aus
2. kleine Tröpfchen werden weit mitgenommen (Aerosole)

Airzooka

turbulente Luftströmungen breiten sich weit aus



Erhaltungssätze für Wirbel

Airzooka

turbulente Luftströmungen breiten sich weit aus

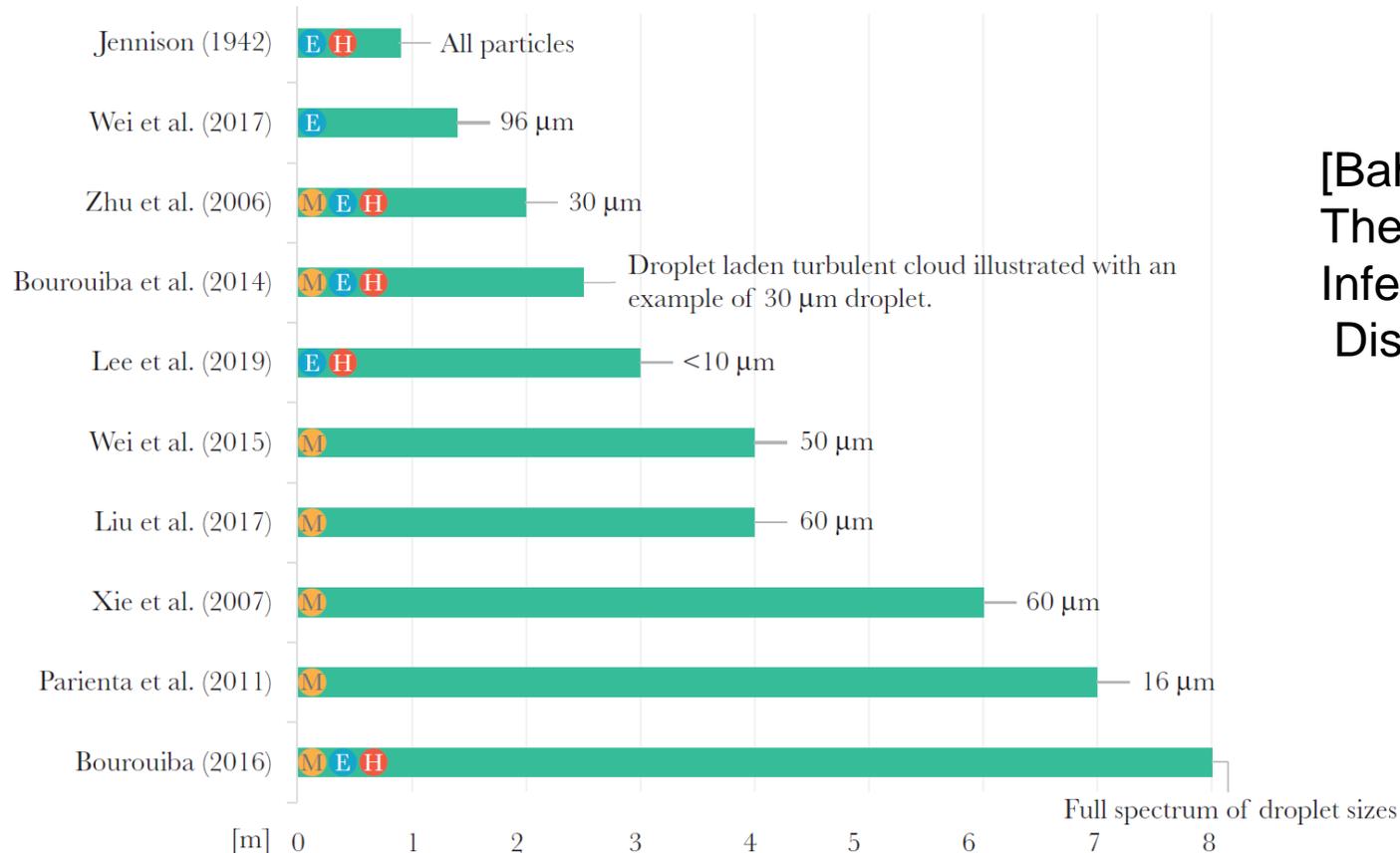


Fluiddynamik Husten und Niesen

~20ms



Husten und Niesen



[Bahl et al,
The Journal of
Infectious
Diseases, 2020]

1. turbulente Luftströmungen breiten sich weit aus
2. kleine Tröpfchen werden weit mitgenommen (Aerosole)

Kleine und große Tropfen

- 1) Turbulente Wolke mit vielen Tropfen verschiedener Größe (und flüssige Fäden) verlassen Mund, turbulenter Luftzug trägt Tropfen
- 2) Fäden zerfallen zu Tropfen, Tropfen Verdunsten und Sinken, fallen irgendwann aus Wolke
- 3) kleine Tropfen sinken langsam, abgeschirmt in feuchter Wolke mit Wasserdampf, werden weiter getragen, fallen später aus Wolke

Kleine und große Tropfen

ohne den turbulenten Luftzug würden Tropfen nur cm weit kommen

großer Tropfen: sinkt schneller als er verdunstet

kleiner Tropfen: verdunstet schneller als er sinkt

Grenze ~ 40-50 μ m (viel größer als Virus)

kleine Tropfen werden zu minimalgroßen Tropfen (Aerosol) und reisen minutenlang meterweit!

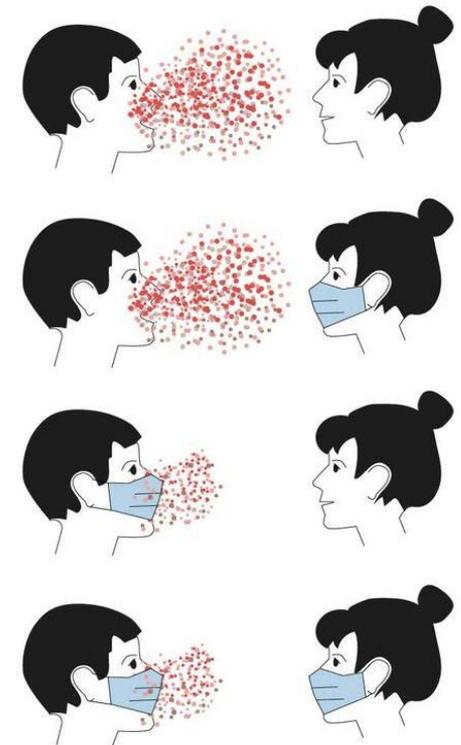
Maske tragen

Maske verhindert

- 1) das die Tröpfchenwolke entsteht
- 2) das die Tröpfchen aus der Wolke Nase/Mund erreichen

Folgerung:

Maske tragen, auf beiden Seiten



Zusammenfassung

wir als Wirt entscheiden, wie erfolgreich Corona ist
2 Wochen absolute Kontaktvermeidung würden
das Coronavirus ausrotten

virales Kapsid aus vielen identischen Proteinbausteinen

Corona-Virus hat Lipid-Hülle:

Händewaschen mit Seife zerstört Lipid-Hülle
Alkohol zerstört Lipid-Hülle
Waschmittel zerstört Lipid-Hülle

Zusammenfassung

SIR-Modell:

R klein halten, um Infektionskurve flach zu halten

kleine Tropfen fliegen weit:

Maske tragen, auf beiden Seiten

