



Doctoral Thesis

The mathematics of HIV entry and antibody neutralization

Author(s):

Magnus, Carsten

Publication Date:

2010

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006214052> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS.ETH Nr. 19106

The mathematics of HIV entry and antibody neutralization

ABHANDLUNG
ZUR ERLANGUNG DES TITLES

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN

der

ETH ZÜRICH

vorgelegt von

CARSTEN MAGNUS

Diplom-Mathematiker, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

geboren am 11. Dezember 1979 in Deutschland

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. Sebastian Lukas Bonhoeffer

Dr. Roland Robert Regős

Prof. Dr. Alexandra Trkola

2010

Zusammenfassung

Viren können sich im Gegensatz zu Bakterien nicht selbständig vermehren, sie benötigen dazu immer eine Wirtszelle. Die Virus-Teilchen, auch Virionen genannt, manipulieren die Wirtszellen so, dass diese nach dem vom Virus gelieferten Bauplan Nachkommen anfertigen. Doch die erste Hürde, die die Virionen zur Infektion überwinden müssen, ist der Eintritt in die Zelle. Verschiedene Viren haben unterschiedliche Strategien dazu entwickelt. Das Humane Immundefizienz-Virus, HIV, besitzt Stacheln auf seiner Oberfläche, die aus drei gleichen Hüllenproteinen zusammengesetzt sind. Mit den Stacheln kann es an Rezeptoren der Wirtszelle binden. Durch die Bindung verändert sich die Struktur der Stacheln und die Membran des Virions verschmilzt mit der Zellmembran der Wirtszelle. Der genetische Code des Virus kann nun ins Zellinnere gelangen.

In Kapitel 2 der vorliegenden Dissertation untersuche ich, wie viele Stacheln des HI-Virus am Zelleintritt beteiligt sind. Durch Auswertung einiger Datensätze kann diese Zahl in Abhängigkeit von verschiedenen biologischen Faktoren geschätzt werden. Da diese noch nicht oder nicht ausreichend untersucht wurden, schlage ich zu deren Klärung eine Reihe von Experimenten vor.

Antikörper können an spezifische Stellen der Hüllenproteine binden und unter bestimmten Umständen den Eintritt des Virions in die Zelle verhindern. In Kapitel 3 zeige ich, wie die stochastischen Modelle des 2. Kapitels erweitert werden können, um zu untersuchen, wie viele der drei Hüllenproteine eines Stachels durch Antikörper gebunden sein müssen, damit der Stachel nicht mehr am Zelleintritt beteiligt ist.

Die Ergebnisse der Kapitel 2 und 3 werden in Kapitel 4 kombiniert, um zu berechnen, wie viele Antikörper an ein Virion binden müssen, damit es neutralisiert wird. Mit den dort vorgestellten Modellen können auch die Anzahl an Antikörpern, die eine Viruspopulation neutralisieren, berechnet und der Anteil an neutralisierten Virionen bei Hinzugabe einer gewissen Anzahl an Antikörpern vorausgesagt werden.

Antikörper sind nur *eine* Waffe des Immunsystems gegen unerwünschte Eindringlinge. Sobald Eindringlinge in den Körper gelangen, werden sie von Zellen des unspezifischen Immunsystems attackiert. Da diese aber gegen eine Vielzahl verschiedener Krankheitserreger eine schnelle Verteidigung aufbieten müssen, sind ihre Waffen nicht besonders gut an die jeweilige Infektionssituation angepasst. Hat der Erreger den Angriff des unspezifischen Immunsystems überlebt, setzt das adaptive Immunsystem an. Dieses liefert mit B- und T-Zellen eine maßgeschneiderte Verteidigung: B-Zellen produzieren Antikörper und Zytotoxische T-Lymphozyten erkennen, was in einer Zelle vorgeht. Zur Herstellung dieser spezifischen Waffen benötigt das Immunsystem aber einige Tage Zeit. Individuen sehen sich während ihres Lebens häufig mehr als einmal mit dem gleichen Pathogen konfrontiert und deshalb hat das Immunsystem eine Strategie entwickelt, im Falle einer wiederholten Exposition direkt mit den spezifischen Waffen zu reagieren. Dazu werden einige der spezifischen Zellen gespeichert und können sehr rasch wieder aktiviert werden. Dieses Phänomen wird Immungedächtnis genannt. Die meisten der heutigen prophylaktischen Impfstoffe regen die Bildung von B-Gedächtniszellen an und sorgen dafür, dass das Immunsystem bei der Exposition mit dem eigentlichen Pathogen sofort reagieren kann.

In Kapitel 5 untersuche ich einige charakteristische Größen des Immungedächtnisses. Mit Hilfe eines Individuen-basierten Modells werden optimale Strategien des Immungedächtnis zum Schutz gegen eine Pathogenumgebung identifiziert.

Summary

In contrast to bacteria, viruses are not able to replicate by themselves. They need a host cell, which they manipulate to produce offspring according to the genetic code the virus particles, or virions, provide. But the first barrier to cross for infection is entry into the cell. Different viruses developed different strategies for entry. The Human Immunodeficiency Virus, HIV, has spikes on its surface that consist of three identical envelope proteins. These spikes bind to target cell receptors. Once bound, the spikes undergo a structural change and the viral and cellular membrane fuse. The genetic code can now enter the cell.

In chapter 2 of the present thesis, I study how many spikes a virion needs for viral entry. By analyzing data, this number can be estimated in dependence on some biological parameters. I present a list of experiments to determine, which of these biological parameters are valid.

Antibodies have the ability to bind to specific sites on the envelope proteins and may hinder the virions from cell entry. In chapter 3, I show how the stochastic models developed for viral entry can be extended to study the number of antibodies rendering one spike incapable of taking part in cell entry.

In chapter 4, I combine the results of chapters 2 and 3 to estimate how many antibodies are required to neutralize a single virion. The models presented there can also be used to calculate the number of antibodies needed to neutralize one virus population and to predict the fraction of neutralized virions by adding a certain amount of antibodies.

Antibodies are only one of the several weapons of the immune system to fight invaders. The first barrier is the so-called innate immune system. The cells of this arm begin to attack pathogenic invaders as soon as they enter the body. The cells of the innate immune system have to fight a lot of different pathogens and this is the reason why their mechanisms are quite unspecific. If a pathogen has survived the first attack, a more specific answer comes into play, the adaptive immune

system: B-cells produce antibodies and cytotoxic T-lymphocytes recognize what is going on in a cell. But the production of these specific weapons takes some days. Individuals are often confronted more than once with the same pathogen. The immune system has developed a mechanism to react faster in such cases: some specific cells are stored and can be re-activated very quickly. This phenomenon is called immune memory. Most of prophylactic vaccines lead to B-cell memory that provides the immune system with a fast response in the case of a real infection.

In chapter 5, I study some characteristics of immune memory. An individual-based model is used to identify optimal strategies of the immune memory to protect against a varying pathogen environment.