

# **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА В ОТВЕТ НА ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИЧ В КЛЕТКУ**

*И.А. Гайнова (ИМ СО РАН), А.Е. Соболева (МФТИ)*

**XIV конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине»**

**1 -2 ноября 2022 г., МОСКВА**

**В докладе представлена математическая модель, описывающая в терминах ОДУ (37 уравнений, 78 параметров) взаимодействие трех классов процессов:**

- (1) репликация ВИЧ в клетке,**
- (2) ответная реакция внутриклеточной системы интерферона на проникновение вируса в клетку;**
- (3) подавление действия ИФН-индуцированных белков вспомогательными белками ВИЧ.**

## **РЕПЛИКАЦИЯ ВИЧ В КЛЕТКЕ**

**Жизненный цикл ВИЧ начинается с прикрепления вируса к рецептору (CD4) и ко-рецептору (CCR5 или CXCR4), с последующим слиянием с мембраной клетки-хозяина. Вирион проникает внутрь клетки, где происходит процесс обратной транскрипции. Провирусная ДНК попадает в ядро и интегрируется в геном клетки.**

**В ядре происходит процесс транскрипции молекул РНК, которые затем перемещаются в цитоплазму. Матричная РНК (мРНК) используется для производства вирусных белков Gag-Pol, Gag и gp160, необходимых для сборки новых вирионов, регуляторных белков Tat и Rev, а также вспомогательных белков вируса Vpr (п.1), Vpx (п. 2), Vif (п.1). Белки и молекулы вирусной РНК перемещаются к мембране, после чего собираются вместе, образуя пре-вирионный комплекс. Затем происходит почкование созревшего вириона и выход зрелого вириона из клетки.**

## **ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА на ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИРУСА в КЛЕТКУ**

**Попадающий в клетку вирус распознается рецептором RIG-1, который запускает сигнальный каскад реакций, приводящих к активации белков IRF-3 и NF- $\kappa$ B. Белки транслоцируются в ядро и вызывают транскрипцию генов, синтезирующих интерферон.**

**Вышедшие во внеклеточное пространство молекулы интерферона воздействуют на соседние клетки. При взаимодействии с рецепторами на мембране клетки активируется сигнальный каскад с участием соединения белков STAT-1 и STAT-2 (STAT12), которое транслоцируется в ядро и начинает выработку стимулированных интерфероном белков APOBEC3, SAMHD1, Tetherin.**

## **ПОДАВЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ИФН-ИНДУЦИРОВАННЫХ БЕЛКОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ БЕЛКАМИ**

Действию стимулированных интерфероном белков препятствуют вспомогательные белки вируса: Vpu (п. 1, Vprx (п. 2) и Vif (п. 1). Вирусный белок Vpu блокирует молекулы Tetherin, белок Vprx блокирует молекулы SAMHD1, белок Vif блокирует молекулы APOBEC3. Принцип действия вспомогательных белков ВИЧ заключается в образовании соединения с соответствующим стимулированным интерфероном белком, после чего соединение деградирует. При этом молекулы вспомогательных белков вируса не погибают. В результате действия стимулированных интерфероном и вспомогательных белков количество вирусной ДНК, полученной в результате обратной транскрипции, падает в среднем на 50% при наличии APOBEC3 и еще на 50% при наличии SAMHD1. Tetherin сокращает выход вирионов на 40%.

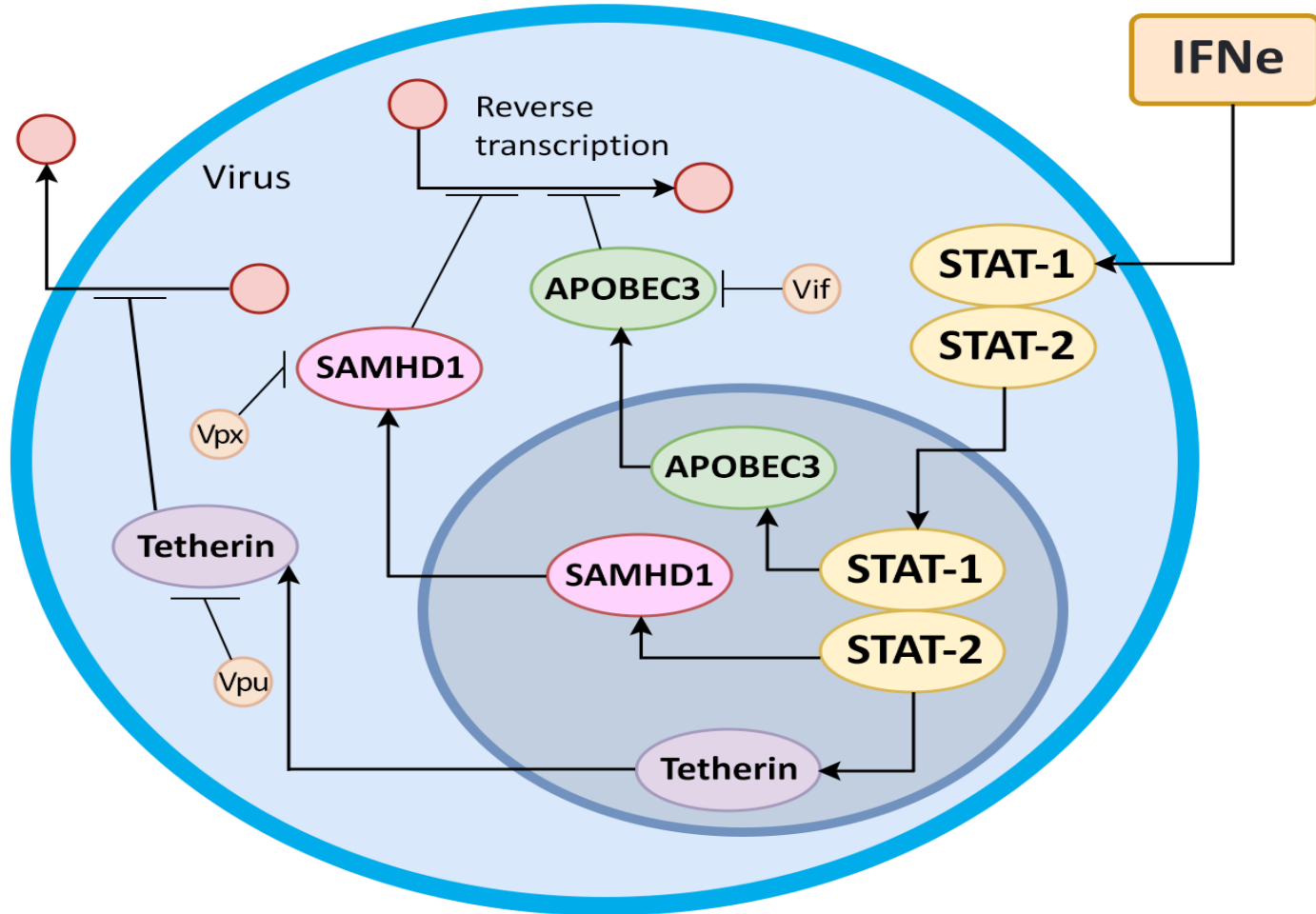


Рис. 1. Ответная реакция системы интерферона на проникновение ВИЧ в клетку

## **Уравнения математической модели**

**Система ОДУ состоит из 37 нелинейных уравнений. Уравнения модели (1-28), описывающие основные этапы жизненного цикла ВИЧ, построены на основе математической модели из работы:**

[1] Shcherbatova O., Grebennikov D., Sazonov I., Meyerhans A., and Bocharov G. (2020) Modeling of the HIV-1 Life Cycle in Productively Infected Cells to Predict Novel Therapeutic Targets. *Pathogens*. 9(4).

**В модель входят 78 параметров. Параметры модели найдены из литературных данных и оценены на основе различных экспериментальных систем. Часть параметров по внутриклеточной репликации ВИЧ калибрована в работе [1].**

## Проникновение ВИЧ в клетку

$$\frac{d[V_{free}]}{dt} = -k_{bind}[V_{free}] - d[V_{free}] \quad (1)$$

$$\frac{d[V_{bound}]}{dt} = k_{bind}[V_{free}] - (k_{fuse} + d_{bound})[V_{bound}] \quad (2)$$

## Обратная транскрипция

$$\begin{aligned} \frac{d[RNA_{cor}]}{dt} = & k_{fuse}[V_{bound}] - (k_{RT} + d_{RNA_{cor}})[RNA_{cor}] \\ & - f_{APO}[RNA_{cor}][APOBEC3] - f_{SAM}[RNA_{cor}][SAMHD1] \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{d[DNA_{cor}]}{dt} = k_{RT}[RNA_{cor}] - (k_{DNA_t} + d_{DNA_{cor}})[DNA_{cor}] \quad (4)$$

## Интеграция в геном

$$\frac{d[DNA_{nuc}]}{dt} = k_{DNA_t}[DNA_{cor}] - (k_{int} + d_{DNA_{nuc}})[DNA_{nuc}] \quad (5)$$

$$\frac{d[DNA_{int}]}{dt} = k_{int}[DNA_{nuc}] - d_{DNA_{int}}[DNA_{int}] \quad (6)$$

## Транскрипция

$$\begin{aligned} \frac{d[mRNA_g]}{dt} = TR[DNA_{int}] - (k_{eRNA_g}f_{Rev} + k_{ssRNA_g}(1 - \beta f_{Rev}) \\ + d_{RNA_g})[mRNA_g] \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[mRNA_{ss}]}{dt} = (1 - \beta f_{Rev})k_{ssRNA_g}[mRNA_g] - (k_{eRNA_{ss}}f_{Rev} + d_{RNA_{ss}} \\ + k_{dsRNA_{ss}}(1 - \beta f_{Rev}))[mRNA_{ss}] \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[mRNA_{ds}]}{dt} = k_{dsRNA_{ss}}(1 - \beta f_{Rev})[mRNA_{ss}] - (k_{eRNA_{ds}} \\ + d_{RNA_{ds}})[mRNA_{ds}] \end{aligned} \quad (9)$$

$$\frac{d[mRNA_{C_g}]}{dt} = f_{Rev}k_{eRNA_g}[mRNA_g] - (d_{RNA_g} + k_{tp,RNA})[mRNA_{C_g}] \quad (10)$$

$$\frac{d[mRNA_{C_{ss}}]}{dt} = f_{Rev}k_{eRNA_{ss}}[mRNA_{ss}] - d_{RNA_{ss}}[mRNA_{C_{ss}}] \quad (11)$$

$$\frac{d[mRNA_{C_{ds}}]}{dt} = k_{eRNA_{ds}}[mRNA_{ds}] - d_{RNA_{ds}}[mRNA_{C_{ds}}] \quad (12)$$

Контролируемая белками Tat и Rev, Tat-Rev регуляция транскрипции описывается функцией  $TR$ ,  $TR = TR_{cell} + TR_{Tat} \cdot f_{Tat}$  и уравнениями Михаэлиса-Ментен:

$$f_{Tat} = \frac{[P_{Tat}]}{\theta_{Tat} + [P_{Tat}]} ; f_{Rev} = \frac{[P_{Rev}]}{\theta_{Rev} + [P_{Rev}]}$$

## Трансляция белков

$$\frac{d[P_{Tat}]}{dt} = k_{transf_{ds,Tat}}[mRNA_{C_{ds}}] - d_{p,Tat}[P_{Tat}] \quad (13)$$

$$\frac{d[P_{Rev}]}{dt} = k_{transf_{ds,Rev}}[mRNA_{C_{ds}}] - d_{p,Rev}[P_{Rev}] \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[P_{GagPol}]}{dt} = k_{transf_{g,GagPol}}[mRNA_{C_g}] - (d_{p,GagPol} \\ + k_{tp,GagPol})[P_{GagPol}] \end{aligned} \quad (15)$$

$$\frac{d[P_{Gag}]}{dt} = k_{transf_{g,Gag}}[mRNA_{C_g}] - (d_{p,Gag} + k_{tp,Gag})[P_{Gag}] \quad (16)$$

$$\frac{d[P_{gp160}]}{dt} = k_{transf_{ss,gp160}}[mRNA_{C_{ss}}] - (d_{p,gp160} + k_{tp,gp160})[P_{gp160}] \quad (17)$$

$$\frac{d[P_{Vpu}]}{dt} = k_{transf_{ss,Vpu}}[mRNA_{C_{ss}}] - (d_{Vpu} + k_{tp,acc})[P_{Vpu}] \quad (18)$$

$$\frac{d[P_{Vpx}]}{dt} = k_{transf_{ss,Vpx}}[mRNA_{C_{ss}}] - d_{Vpx}[P_{Vpx}] \quad (19)$$

$$\frac{d[P_{Vif}]}{dt} = k_{transf_{ss,Vif}}[mRNA_{C_{ss}}] - d_{Vif}[P_{Vif}] \quad (20)$$

## Сборка и созревание вирусных частиц

$$\begin{aligned} \frac{d[P_{mem,GagPol}]}{dt} = & k_{tp,GagPol}[P_{GagPol}] - d_{mem,GagPol}[P_{mem,GagPol}] \\ & - k_{comb}N_{GagPol}[RNA_{mem}] \prod_{j=1}^3 [P_{mem,j}] \end{aligned} \quad (21)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[P_{mem,Gag}]}{dt} = & k_{tp,Gag}[P_{Gag}] - d_{mem,Gag}[P_{mem,Gag}] \\ & - k_{comb}N_{Gag}[RNA_{mem}] \prod_{j=1}^3 [P_{mem,j}] \end{aligned} \quad (22)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[P_{mem,gp160}]}{dt} = & k_{tp,gp160}[P_{gp160}] - d_{mem,gp160}[P_{mem,gp160}] \\ & - k_{comb}N_{gp160}[RNA_{mem}] \prod_{j=1}^3 [P_{mem,j}] \end{aligned} \quad (23)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[RNA_{mem}]}{dt} = & k_{tp,RNA}[mRNA_{Cg}] - d_{RNAg}[RNA_{mem}] \\ & - k_{comb}N_{RNA}[RNA_{mem}] \prod_{j=1}^3 [P_{mem,j}] \end{aligned} \quad (24)$$

Здесь:  $\prod_{j=1}^3 [P_{mem,j}] = [P_{mem,GagPol}] \cdot [P_{mem,Gag}] \cdot [P_{mem,gp160}]$

$$\frac{d[V_{virion}]}{dt} = k_{comb}[RNA_{mem}] \prod_{j=1}^3 [P_{mem,j}] - (k_{bud} + d_{comb})[V_{virion}] \quad (25)$$

$$\frac{d[V_{bud}]}{dt} = k_{bud}[V_{virion}] - (k_{mat} + d_{bud})[V_{bud}] - f_{Teth}[V_{bud}][Tetherin] \quad (26)$$

$$\frac{dV_{mat}}{dt} = k_{mat}[V_{bud}] - d[V_{mat}] \quad (27)$$

$$\frac{d[P_{mem,vpu}]}{dt} = k_{tp,acc}[P_{vpu}] - d_{vpu}[P_{mem,vpu}] \quad (28)$$

## Активация синтеза интерферона в клетке

$$\frac{d[RIG1]}{dt} = k_{RIG1}[RNA_{cor}] - d_{RIG1}[RIG1] \quad (29)$$

$$\frac{d[NF\kappa B]}{dt} = k_{NF\kappa B}[RIG1] - d_{NF\kappa B}[NF\kappa B] \quad (30)$$

$$\frac{d[IRF3]}{dt} = k_{IRF3}[RIG1] - d_{IRF3}[IRF3] \quad (31)$$

$$\frac{d[IFN_i]}{dt} = k_{IFN_i}([IRF3] + [NF\kappa B]) - d_{IFN_i}[IFN_i] - k_{IFN_e}[IFN_i] \quad (32)$$

## Производство стимулированных интерфероном белков

$$\frac{d[IFN_e]}{dt} = k_{IFN_e}[IFN_i] - d_{IFN_e}[IFN_e] \quad (33)$$

$$\frac{d[STAT12]}{dt} = k_{STAT}[IFN_e] - d_{STAT}[STAT12] \quad (34)$$

$$\frac{d[APOBEC3]}{dt} = k_{ISG}[STAT12] - (d_{APO} + f_{Vif}[P_{Vif}])[APOBEC3] \quad (35)$$

$$\frac{d[SAMHD1]}{dt} = k_{ISG}[STAT12] - (d_{SAM} + f_{Vpx}[P_{Vpx}])[SAMHD1] \quad (36)$$

$$\frac{d[Tetherin]}{dt} = k_{ISG}[STAT12] - (d_{Teth} + f_{Vpu}[P_{mem,Vpu}])[Tetherin] \quad (37)$$

## **Анализ чувствительности модели**

**Анализ чувствительности модели методом сопряженных уравнений [2] к малым возмущениям параметров позволил определить наиболее значимые для репликации ВИЧ четыре стадии ответной реакции системы интерферона, которые могут быть потенциальными мишенями для противовирусных препаратов:**

- 1. Активация соединения белков STAT12 интерфероном ( $k_{STAT}$  – скорость синтеза соединения белков STAT12).**
- 2. Активация синтеза ИФН-стимулированных белков ( $k_{ISG}$  – скорость активации трансляции белков генами, стимулированными интерфероном).**
- 3. Ингибирование обратной транскрипции белком SAMHD1 ( $f_{SAM}$  – скорость захвата РНК белком SAMHD1).**
- 4. Ингибирование выхода созревших вирионов во внеклеточное пространство белком Tetherin ( $f_{Teth}$  – скорость захвата вирионов белком Tetherin).**

[2] Marchuk G.I., Shutyaev V., Bocharov G. (2005) Adjoint equations and analysis of complex systems: Application to virus infection modelling. *J. Comput. Appl. Mathematics*. **184**, 177–204.

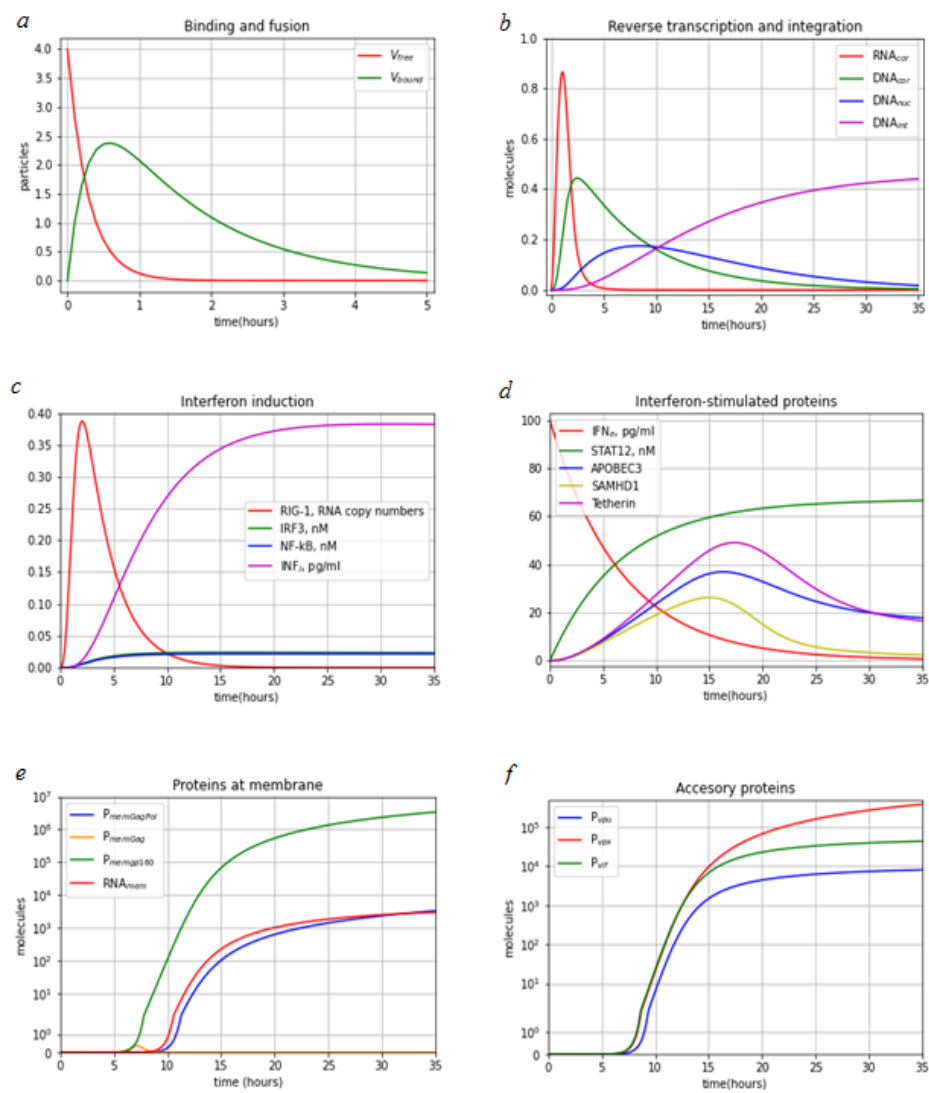


Рис. 2а. Кинетика рассматриваемых процессов

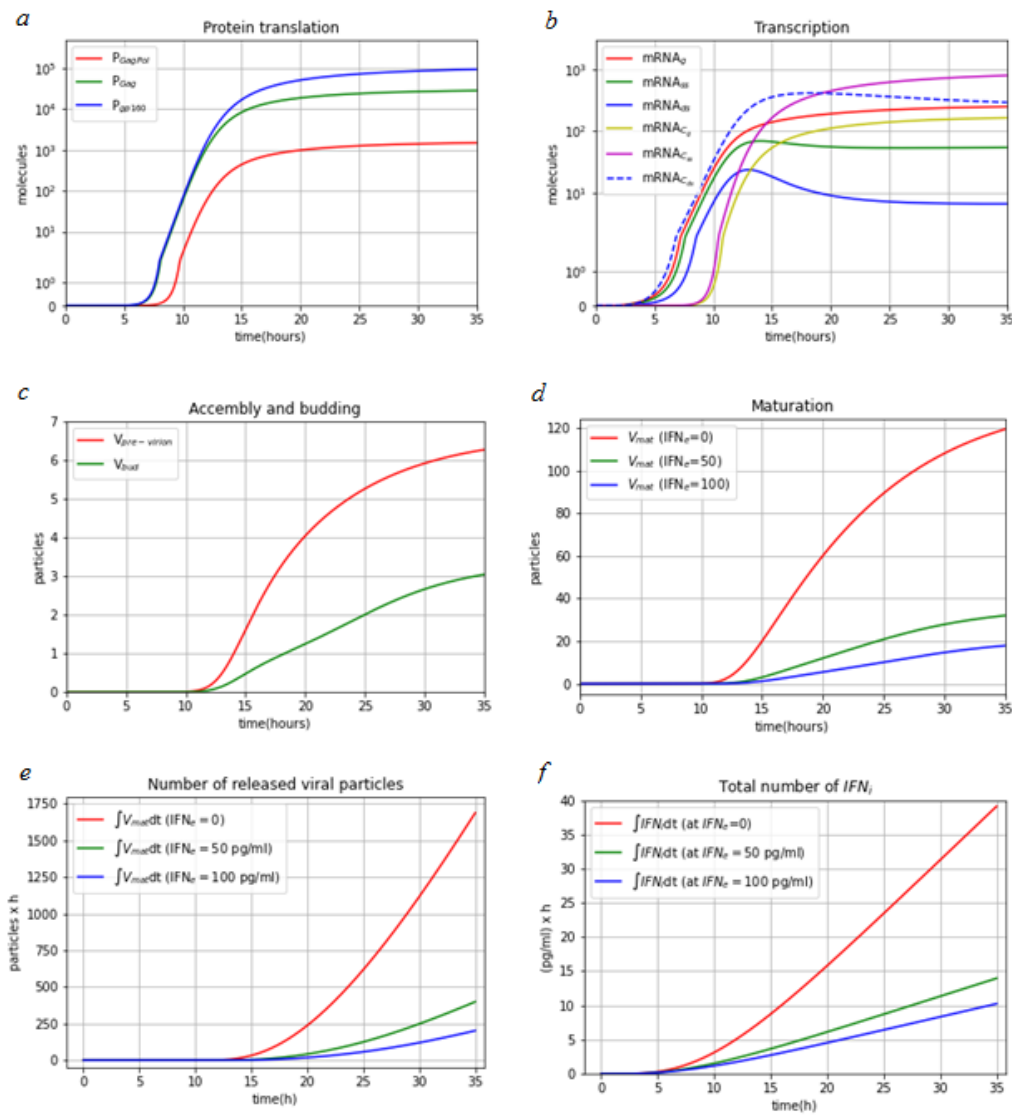
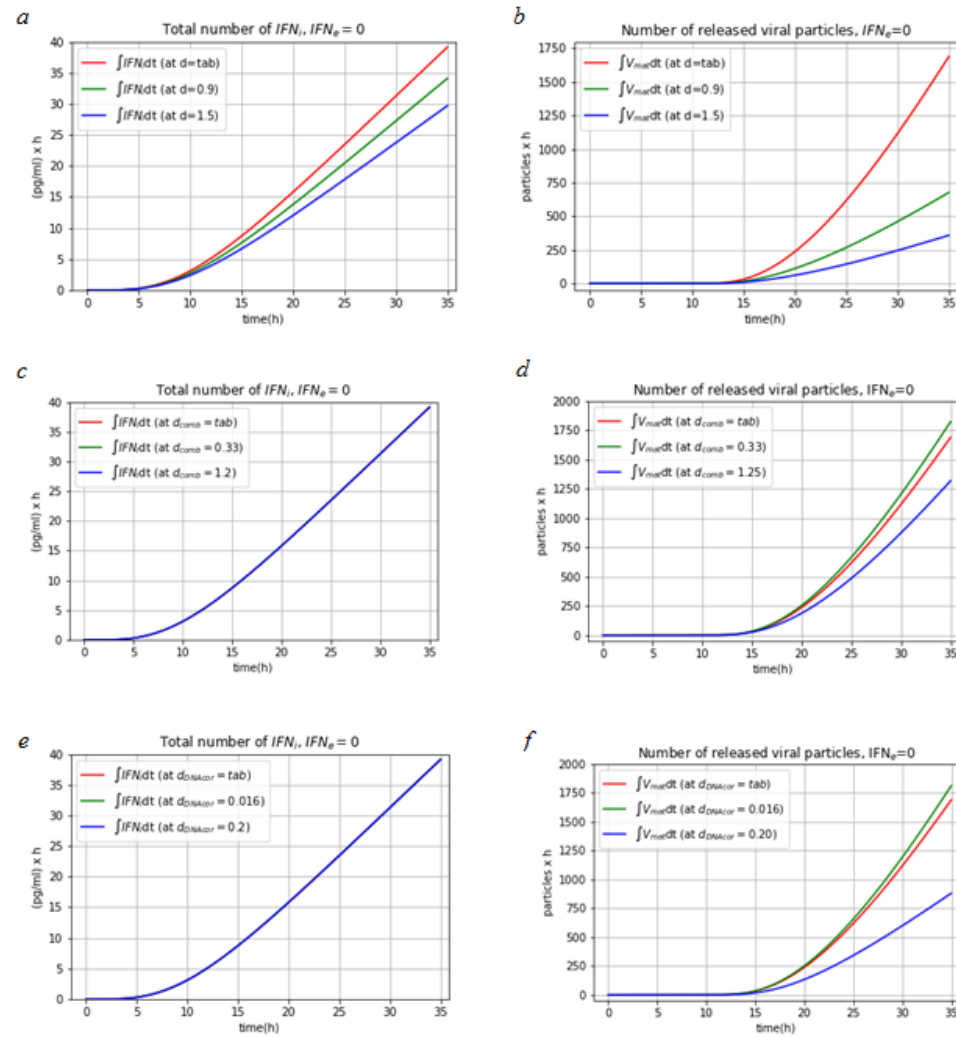
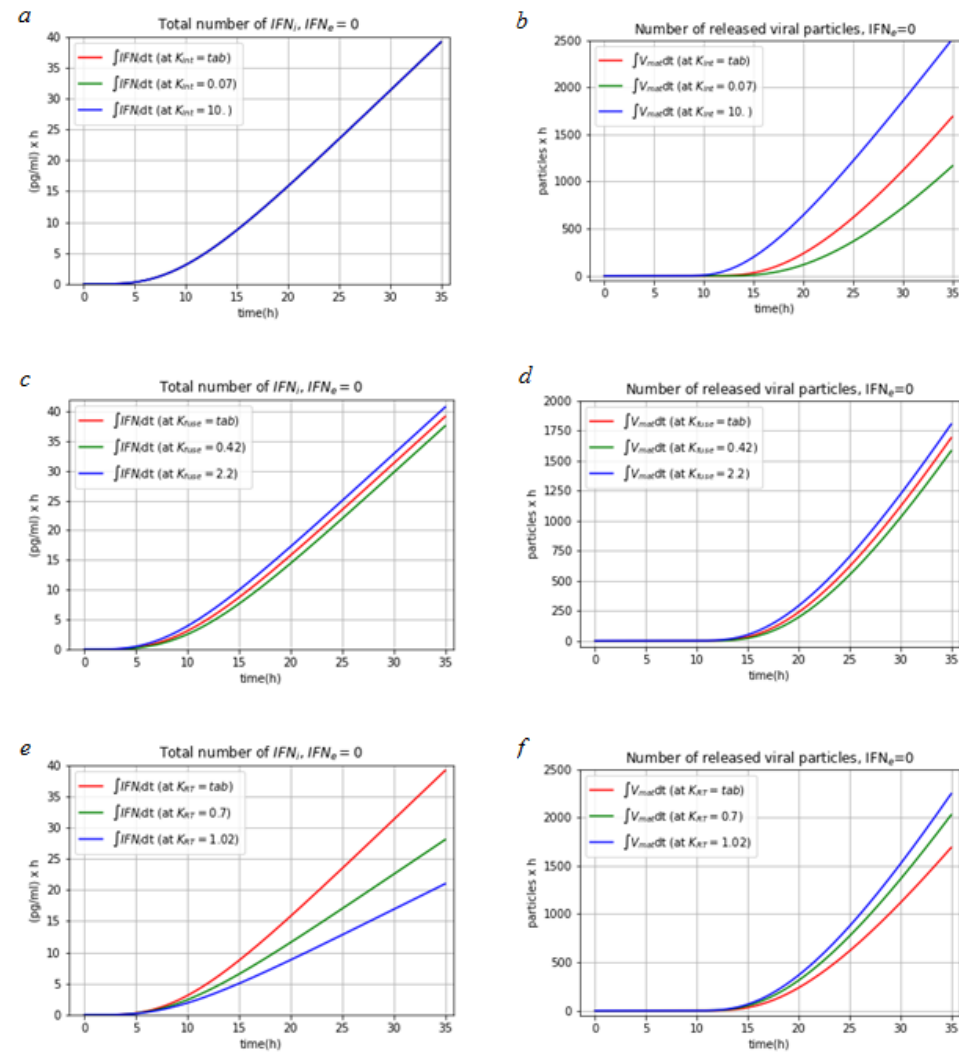


Рис. 2б. Кинетика рассматриваемых процессов



**Рис. 3. Суммарное кол-во вышедших вирусных частиц (b,d,f) и внутриклеточного интерферона (a,c,e) при варьировании параметров модели**



**Рис. 4. Суммарное кол-во вышедших вирусных частиц (b,d,f) и внутриклеточного интерферона (a,c,e) при варьировании параметров модели**

**Численные расчеты по модели проведены с помощью пакета программ STEP [3] (<http://math.nsc.ru/AP/step/main.htm>), предназначенного для численного исследования автономных систем и систем нелинейных уравнений, описывающих сложные динамические процессы в биологии, катализе и т.д. Пакет программ STEP разработан в Институте математики им. С.Л. Соболева СО РАН (г. Новосибирск).**

[3] Фадеев С.И., Покровская С.А., Березин А.Ю., Гайнова И.А.. Пакет программ STEP для численного исследования систем нелинейных уравнений и автономных систем общего вида. Описание работы пакета STEP на примерах задач из учебного курса «Инженерная химия каталитических процессов». // Учебное пособие, НГУ, 1998.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

**Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-01-00352).**

**Авторы выражают благодарность Г.А. Бочарову и Д.С. Гребенникову, а также Организаторам XIV конференции «Математические модели и численные методы в биологии и медицине» (1 - 2 ноября 2022 г., Москва, РФ).**