

# **Математическое моделирование и анализ механизмов контроля над хроническими вирусными инфекциями**

Д.С. Гребенников, Г.А. Бочаров

ИВМ РАН

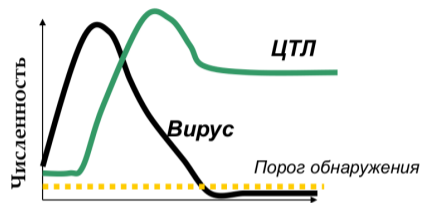
Сеченовский Университет

XV конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине»  
3 ноября 2023

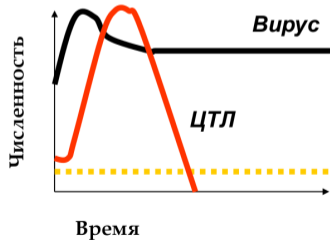
Работа выполнена в рамках проекта РФФ №23-11-00116.

# Кинетика инфекции мышей вирусами лимфоцитарного хориоменингита (ВЛХМ)

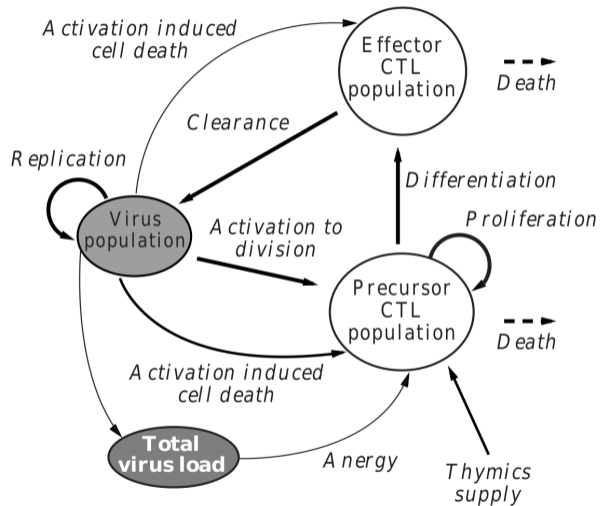
1. Острая инфекция и элиминация вирусов
2. Иммунологическая память



1. Хроническая инфекция
2. Элиминация вирус-специфических лимфоцитов



# Схема процессов математической модели инфекции ВЛХМ



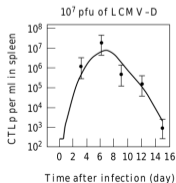
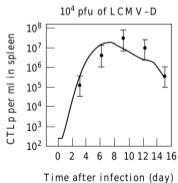
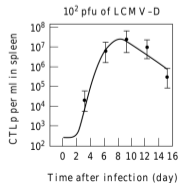
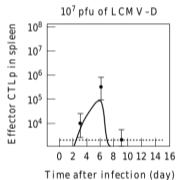
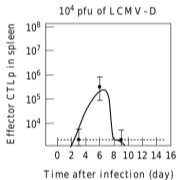
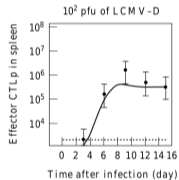
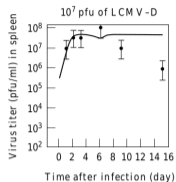
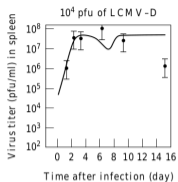
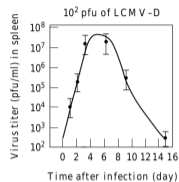
# Уравнения математической модели инфекции ВЛХМ

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt} V(t) &= \overbrace{\beta V(t) \left(1 - \frac{V(t)}{V_{\text{mvc}}}\right)}^{\text{Размножение}} - \overbrace{\gamma_{\text{VE}} E_c(t) V(t)}^{\text{Элиминация}}, \\
 \frac{d}{dt} E_p(t) &= \underbrace{\alpha_{E_p} (E_p^0 - E_p(t))}_{\text{Гомеостаз}} + \underbrace{b_p g_p(W) V(t - \tau) E_p(t - \tau)}_{\text{Иммунная реакция}} - \overbrace{\alpha_{\text{AP}} V(t - \tau_A) V(t) E_p(t)}^{\text{AICD - Апоптоз}}, \\
 \frac{d}{dt} E_c(t) &= b_d g_c(W) V(t - \tau) E_p(t - \tau) - \underbrace{\alpha_{\text{AE}} V(t - \tau_A) V(t) E_c(t)}_{\text{AICD - Апоптоз}} - \alpha_{E_c} E_c(t), \\
 \frac{d}{dt} W(t) &= b_W V(t) - \alpha_W W(t),
 \end{aligned}$$

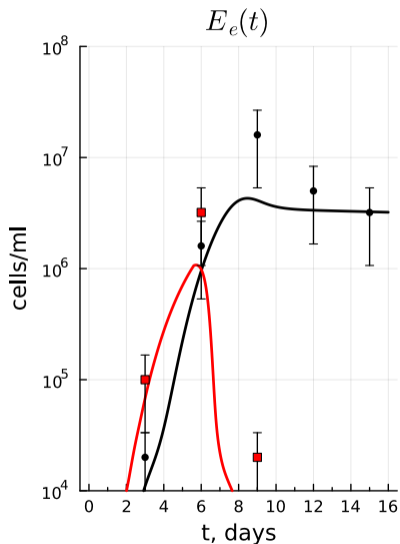
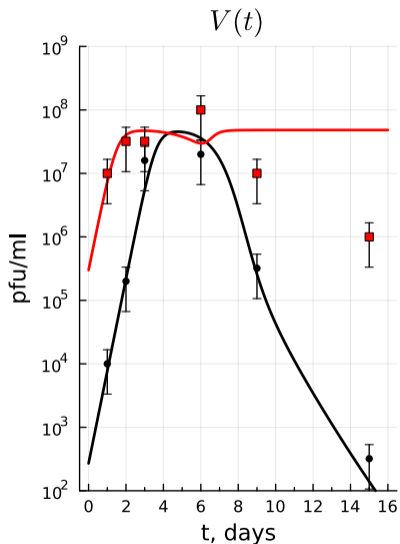
where  $g_p(W) = 1/(1 + W/\theta_p)^2$  and  $g_c(W) = 1/(1 + W/\theta_c)^2$ .

Анергия

# Идентификация параметров модели инфекции ВЛХМ

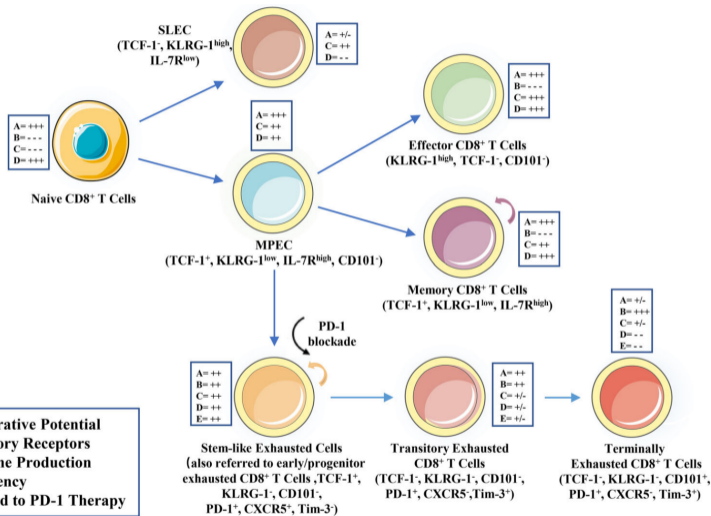


# Решение калиброванной модели для двух фенотипов инфекции



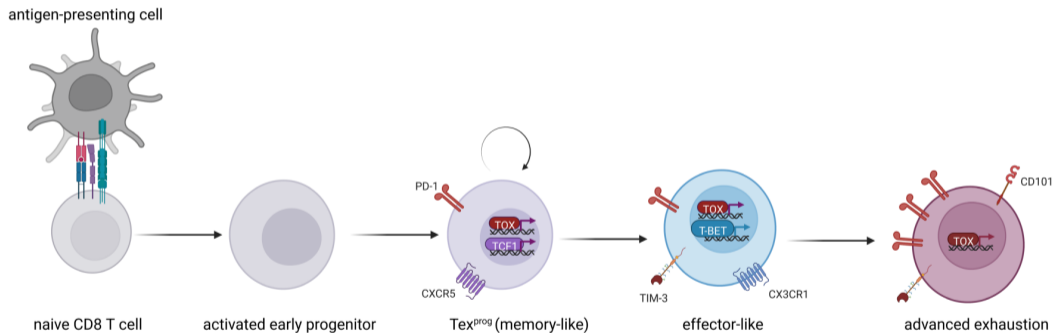
Острая инфекция  
Хроническая инфекция

# Истощение CD8<sup>+</sup> Т-клеток в хронической инфекции



# Прогрессия истощения CD8+ Т-клеток в хронической инфекции

Субпопуляции истощенных клеток:  $T_{PEX} \rightarrow T_{INT} \rightarrow T_{TER}$





## Уравнения модели механизмов контроля истощенными клетками над хронической инфекцией

Хроническая инфекция:

$$\dot{V} = \beta V \left( 1 - \frac{V}{V_{max}} \right) - (\gamma_1 T_{PEX} + \gamma_2 T_{INT} + \gamma_3 T_{TER}) V = 0$$

$$\dot{T}_{PEX} = b_1 + (p_1 V - d_1) T_{PEX} - b_2 T_{PEX} = 0$$

$$\dot{T}_{INT} = b_2 T_{PEX} + (p_2 V - d_2) T_{INT} - b_3 T_{INT} = 0$$

$$\dot{T}_{TER} = b_3 T_{INT} - d_3 T_{TER} = 0$$

Хроническая инфекция с иммунотерапией (блокадой PD-1):

$$\dot{V}' = \beta V' \left( 1 - \frac{V'}{V_{max}} \right) - (\gamma'_1 T'_{PEX} + \gamma'_2 T'_{INT} + \gamma'_3 T'_{TER}) V' = 0$$

$$\dot{T}'_{PEX} = b'_1 + (p'_1 V' - d_1) T'_{PEX} - b'_2 T'_{PEX} = 0$$

$$\dot{T}'_{INT} = b'_2 T'_{PEX} + (p'_2 V' - d_2) T'_{INT} - b'_3 T'_{INT} = 0$$

$$\dot{T}'_{TER} = b'_3 T'_{INT} - d_3 T'_{TER} = 0$$

## Задача приближения модели к данным

Решение стационарной системы уравнений:  $u = [V, T_{PEX}, T_{INT}, T_{TER}]^T$

Вектор неизвестных:  $x = [u^T, p^T, b^T, d^T, \gamma^T, u'^T, p'^T, b'^T, \gamma'^T]^T$

$$x^* = \arg \min_{x \in \Omega} \Phi(x) = \sum_{i=1}^4 \left[ \left( \frac{u_i - u_{i,obs}}{u_i} \right)^2 + \left( \frac{u_{i,obs} - u_i}{u_{i,obs}} \right)^2 \right]$$

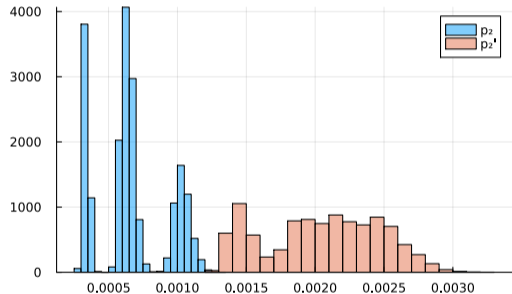
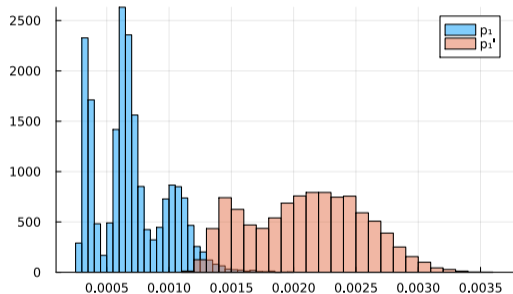
где  $\Omega$  определяется соотношениями:

$$x_k \geq 0,$$

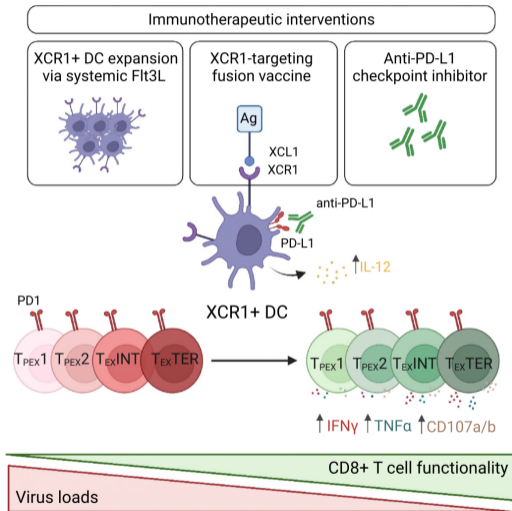
$$b_j \leq 3, \quad b'_j \leq 3,$$

$$d_j \leq 1, \quad d_1 \leq d_2, \quad d_1 \leq d_3$$

# Результаты идентификации параметров (скорости пролиферации)



# Регуляция истощения субпопуляциями дендритных клеток



- XCR1+ ДК менее подвержены заражению ВЛХМ
- XCR1+ ДК необходимы для поддержания функциональности истощенных клеток
- SIRP $\alpha$ + ДК ингибируют пролиферацию истощенных клеток

Спасибо за внимание!