

# Вычислительные методы многомасштабного моделирования динамики вирусных инфекций

Гребенников Д.С.

ИВМ РАН    ПМГМУ

XVI конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине»

ИВМ РАН

31 октября 2024

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №23-11-00116.

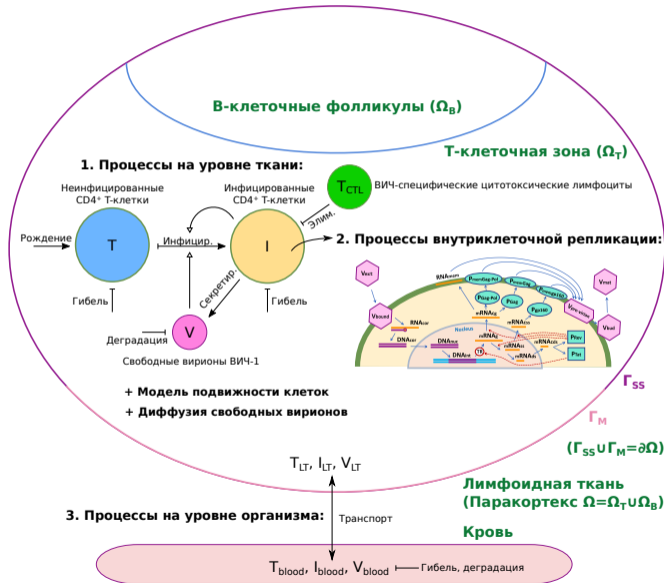
# Классы математических моделей иммунных процессов

- Модели системной динамики (ОДУ, ДУЗА, СДУ, Марковские процессы)
- Комpartmentные модели
- Распределенные модели (УрЧП)
- Многомасштабные модели

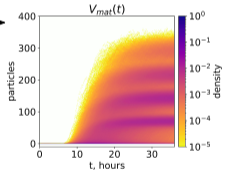
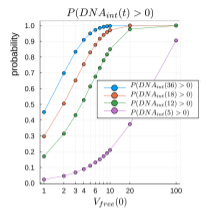
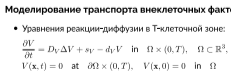
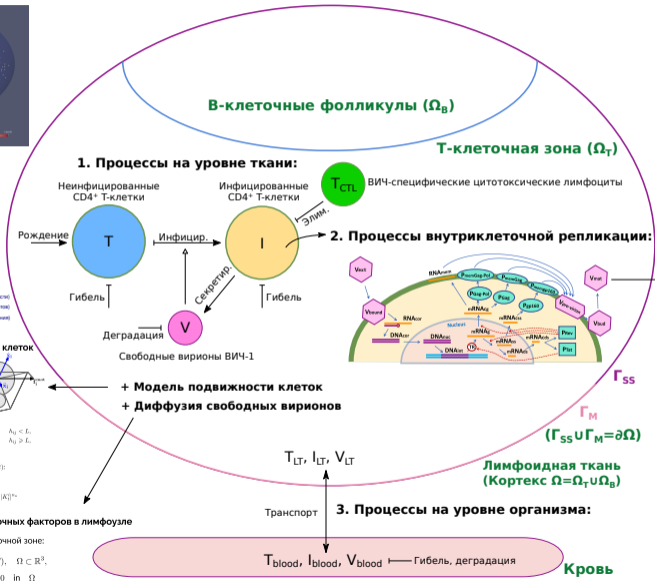
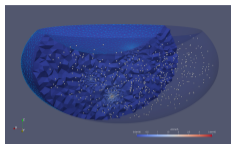
1. Grebennikov D.S. Computational methods for multiscale modelling of virus infection dynamics. Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2023;38(2):75-87. doi 10.1515/rnam-2023-0007.

2. Grebennikov D.S., Bocharov G.A. Spatially resolved modelling of immune responses following a multiscale approach: from computational implementation to quantitative predictions. Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2019;34(5):253-260. doi 10.1515/rnam-2019-0021.

# Схема многомасштабной модели динамики ВИЧ-инфекции



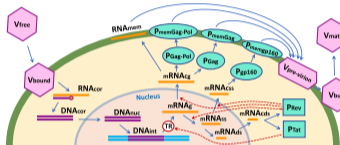
# Схема многомасштабной модели динамики ВИЧ-инфекции



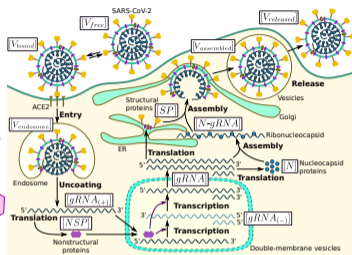
**Модели мультикомментного транспорта**

- Перенос клеток
- $$\frac{dT_{blood}}{dt} = \lambda + k_{LN \rightarrow blood}^{(TC)} T_{LN,leaving} - k_{blood \rightarrow LN}^{(TC)} T_{blood} - d_{blood} T_{blood}$$
- $$\frac{dT_{LN}}{dt} = k_{LN \rightarrow blood}^{(TC)} T_{LN,leaving} - k_{blood \rightarrow LN}^{(TC)} T_{blood} - d_{LN} T_{LN}$$
- Перенос вирусных частиц
- $$\frac{dV_{blood}}{dt} = k_{LN \rightarrow blood}^{(V)} \int_{\Omega} V(x, t) d\Omega - d_{V_{blood}} V_{blood}$$

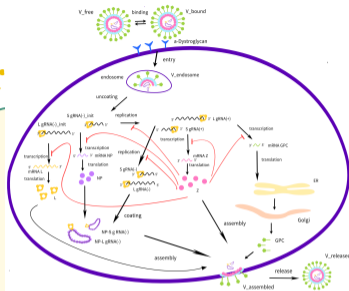
# Внутриклеточные модели репликации вирусов: HIV-1, SARS-CoV-2, LCMV



HIV-1



SARS-CoV-2



LCMV

Применение: предсказание потенциальных терапевтических мишеней (анализ чувствительности).

- O. Shcherbatova, D. Grebennikov, I. Sazonov, A. Meyerhans, G. Bocharov. Modeling of the HIV-1 Life Cycle in Productively Infected Cells to Predict Novel Therapeutic Targets. *Pathogens*. 2020; 9(4):255. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040255>
- Sazonov I., Grebennikov D., Meyerhans A., Bocharov G. Markov Chain-Based Stochastic Modelling of HIV-1 Life Cycle in a CD4 T Cell. *Mathematics*. 2021;9(17):2025. doi 10.3390/math9172025.
- Grebennikov D., Kholodareva E., Sazonov I., Karsonova A., Meyerhans A., Bocharov G. Intracellular Life Cycle Kinetics of SARS-CoV-2 Predicted Using Mathematical Modelling. *Viruses*. 2021;13(9):1735. doi 10.3390/v13091735.
- Sergeeva J., Grebennikov D., Casella V., Cebollada Rica P., Meyerhans A., Bocharov G. Mathematical Model Predicting the Kinetics of Intracellular LCMV Replication. *Mathematics*. 2023;11(21):4454. doi 10.3390/math11214454.

# Модель мультикомпарментного переноса

- Количество покидающих лимфоузел клеток  $T_{LN,leaving}$ ,  $I_{LN,leaving}$  (попавших в медулярную область)
- Динамика количества клеток в крови:

$$\frac{dT_{blood}}{dt} = \lambda + k_{LN \rightarrow blood}^{(TC)} T_{LN,leaving} - k_{blood \rightarrow LN}^{(TC)} T_{blood} - d_{T_{blood}} T_{blood},$$

$$\frac{dI_{blood}}{dt} = k_{LN \rightarrow blood}^{(TC)} I_{LN,leaving} - k_{blood \rightarrow LN}^{(TC)} I_{blood} - d_{I_{blood}} I_{blood}$$

- Количество поступающих в лимфоузел клеток:  $k_{blood \rightarrow LN}^{(TC)} T_{blood}$ ,  $k_{blood \rightarrow LN}^{(TC)} I_{blood}$
- Динамика количества вирусных частиц в крови:

$$\frac{dV_{blood}}{dt} = k_{LN \rightarrow blood}^{(V)} \int_{\Omega} V(\mathbf{x}, t) d\Omega - d_{V_{blood}} V_{blood}$$

# Модель подвижности иммунных клеток в лимфоузле

Уравнения движения клеток:

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{x}_i}{dt^2} = \sum_{j \neq i} \mathbf{f}_{int}^{ij} - \mathbf{f}_{visc} + \mathbf{f}_{mot}^i \quad \text{в} \quad \Omega_T \subset \mathbb{R}^3,$$

Силы, действующие на клетку:

- силы межклеточного взаимодействия  $\mathbf{f}_{int}^{ij}(t)$ ,

$$\mathbf{f}_{int}^{ij}(h_{ij}(t)) = \frac{\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j}{h_{ij}} \cdot \begin{cases} -a \cdot f_i^{adh} \frac{L-h_{ij}}{L} + b \cdot f_i^{adh} \frac{(L-h_{ij})^3}{L^3}, & h_{ij} < L, \\ 0, & h_{ij} \geq L, \end{cases}$$

- силы вязкостного трения  $\mathbf{f}_{visc} = -\mu_i \frac{d\mathbf{x}_i}{dt}$ ,

# Модель подвижности иммунных клеток в лимфоузле

- стохастические силы активной подвижности клеток  $\mathbf{f}_{mot}^i(t)$ :

$$\mathbf{f}_{mot,t+\Delta t_{mot}}^i = |K_t^i| \cdot \mathbf{m}_t^i,$$

$$K_t^i \sim \mathcal{N}(\mu_K, \sigma_K^2), \quad \mathbf{m}_t^i \sim \mathcal{VMF}\left(\frac{\mathbf{f}_{mot,t}^i}{\|\mathbf{f}_{mot,t}^i\|}, \kappa_t^i\right),$$

$$\kappa_t^i = \kappa_0 \cdot |K_t^i|^{n_\kappa}$$

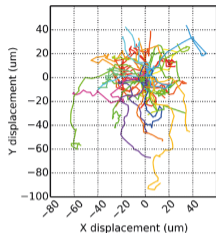
Численная схема интегрирования уравнений движения:

$$\mathbf{v}_i^{n+1} = \frac{m_i \mathbf{v}_i^n + h \left( \sum_{j \neq i} \mathbf{f}_{int}^{ij}(\mathbf{x}_i^n, \mathbf{x}_j^n) + \mathbf{f}_i^{mot}(t_n) \right)}{m_i + \mu_i h},$$

$$\mathbf{x}_i^{n+1} = \mathbf{x}_i^n + h \mathbf{v}_i^{n+1}$$

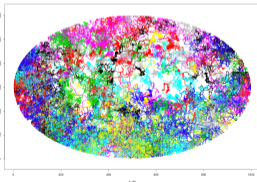
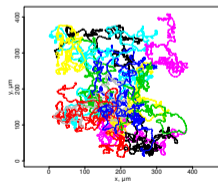
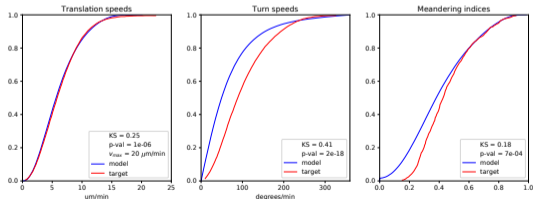
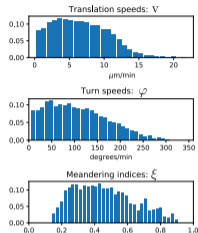
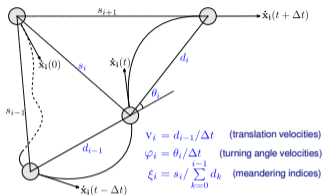


# Калибровка модели движения иммунных клеток

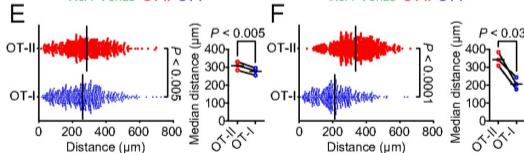
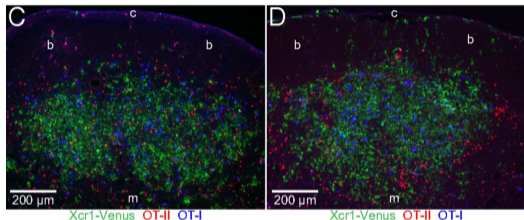


(Read et al. 2016)

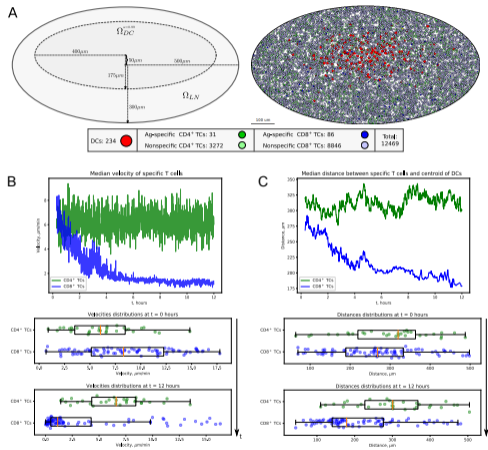
Observed metrics:



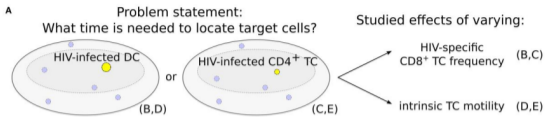
# Верификация модели движения иммунных клеток



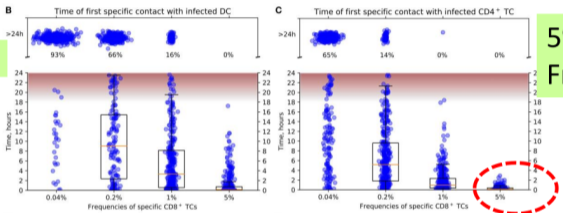
(Kitano et al. 2016)



# Влияние подвижности клеток на эффективность иммунного ответа

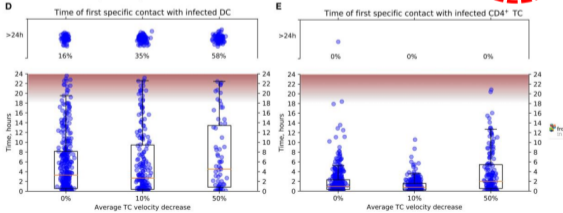


Basal motility



5% of HIV-specific From all CTLs

Fibrosis => reduced motility



Frontiers in Immunology

Spatial Lymphocyte Dynamics in Lymph Nodes Predicts the Cytotoxic T Cell Frequency Needed for HIV Infection Control

Denis Grebennikov<sup>1,2,3</sup>, Anna Bouchnita<sup>1,2,3</sup>, Volpert V., Bessonov N., Meyerhans A., Bocharov G.

Grebennikov D., Bouchnita A., Volpert V., Bessonov N., Meyerhans A., Bocharov G. Spatial lymphocyte dynamics in lymph nodes predicts the cytotoxic T cell frequency needed for HIV infection control. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:01213. doi 10.3389/fimmu.2019.01213.

## Модель переноса внеклеточных факторов в лимфоузле

- Уравнения реакции-диффузии вирусных частиц:

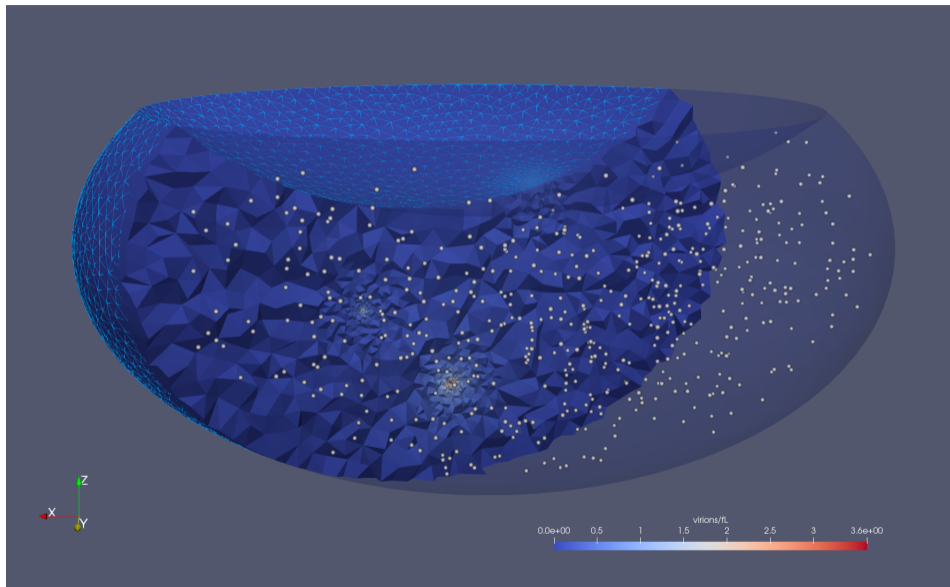
$$\begin{aligned}\frac{\partial V}{\partial t} &= D_V \Delta V + s_V - d_V V \quad \text{в } \Omega \times (0, T), \quad \Omega \subset \mathbb{R}^3, \\ V(\mathbf{x}, t) &= 0 \quad \text{на } \partial\Omega \times (0, T), \quad V(\mathbf{x}, 0) = 0 \quad \text{в } \Omega\end{aligned}$$

- Обобщенная постановка: найти  $V^n(\mathbf{x}) \in H_0^1(\Omega)$ , т.ч.

$$\begin{aligned}& \int_{\Omega} v \frac{V^{n+1} - V^n}{h} d\Omega + \frac{D_V}{2} \int_{\Omega} \nabla v (\nabla V^n + \nabla V^{n+1}) d\Omega = \\ &= \frac{1}{2} \int_{\Omega} v (s_V(t_n) + s_V(t_{n+1})) d\Omega + \frac{d_V}{2} \int_{\Omega} v (V(t_n) + V(t_{n+1})) d\Omega\end{aligned}$$

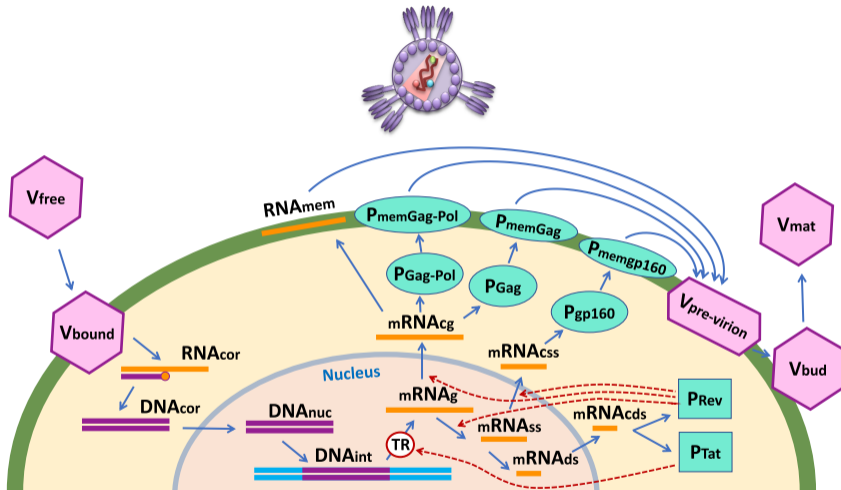
для любой тестовой функции  $v(\mathbf{x}) \in H_0^1(\Omega)$ .

# Иллюстрация расчетов многомастабной модели в лимфоузле



Характерные размеры расчетной области  $1000 \times 1000 \times 600$  мкм, диаметр CD4+ Т-клетки — 6 мкм.

# Схема модели внутриклеточной репликации ВИЧ-1



Репликация ВИЧ-1 в инфицированной CD4+ Т-клетке.

# Детерминистическая модель внутриклеточной репликации ВИЧ-1

- Модель (система ОДУ) включает  $n = 24$  переменных и  $m = 51$  параметров.
- Модель формулируется на основе закона действующих масс с использованием нелинейных функций Микаэлиса-Ментена.
- Параметризация действия регуляторных белков:

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

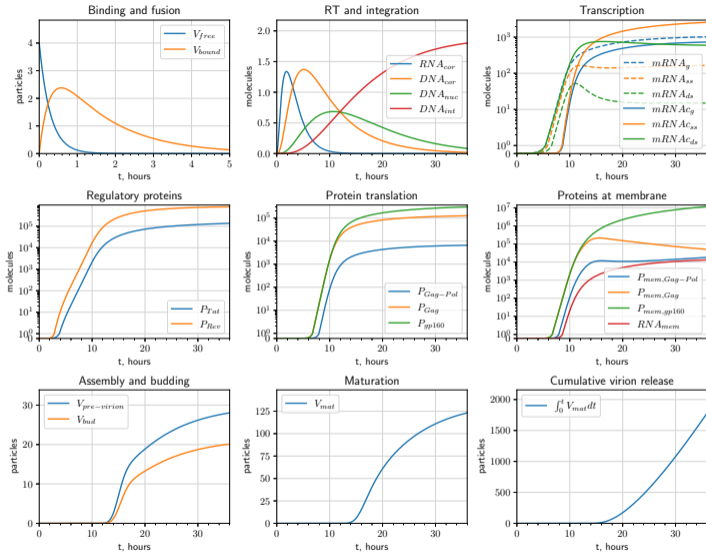
- Сборка пре-вирионных комплексов:

$$\frac{d[V_{pre-virion}]}{dt} = k_{comb}[RNA_{mem}] \prod_{j \in \Delta} [P_{mem,j}] - (k_{bud} + d_{comb})[V_{pre-virion}]$$

- Ограничение скорости сборки по структурному белку с наименьшей численностью:

$$f_c = f_c(x_{18}, \dots, x_{21}) = x_{18} \cdot \frac{x_{19}}{x_{19} + K_{V_{rel}} N_{Gag-Pol}} \cdot \frac{x_{20}}{x_{20} + K_{V_{rel}} N_{Gag}} \cdot \frac{x_{21}}{x_{21} + K_{V_{rel}} N_{gp160}}$$

# Решение детерм. модели внутриклеточной репликации ВИЧ-1



Численное решение модели с начальным условием  $[V_{free}](0) = 4$ .



# Переход от детерминистической модели к Марковской цепи

- Переменные внутриклеточной модели:

$$\mathbf{X} = ([V_{ext}], [V_{bound}], [RNA_{cor}], \dots, [V_{pre-virion}], [V_{bud}], [V_{mat}]) \in \mathbb{Z}_+^n$$

- Детерм. модель (ОДУ)

$$\begin{aligned} \frac{d[V_{ext}]}{dt} &= -(k_{bound} + d_V)[V_{ext}] \\ \frac{d[V_{bound}]}{dt} &= k_{bound}[V_{ext}] - (k_{fuse} + d_{bound})[V_{bound}] \\ \frac{d[RNA_{cor}]}{dt} &= k_{fuse}[V_{bound}] + \dots \\ &\dots = \dots \quad (18 \text{ equations for intermediary stages}) \\ \frac{d[V_{pre-virion}]}{dt} &= -k_{bud}[V_{pre-virion}] + \dots \\ \frac{d[V_{bud}]}{dt} &= k_{bud}[V_{pre-virion}] - (k_{mat} + d_{bud})[V_{bud}] \\ \frac{d[V_{mat}]}{dt} &= k_{mat}[V_{bud}] - d_V[V_{mat}]. \end{aligned}$$

## Марковская цепь

$k$	Propensity $a_k$	Transition
1	$d_V[V_{ext}]$	$[V_{ext}] \rightarrow [V_{ext}] - 1$
2	$k_{bound}[V_{ext}]$	$[V_{ext}] \rightarrow [V_{ext}] - 1, [V_{bound}] \rightarrow [V_{bound}] + 1$
3	$d_{bound}[V_{bound}]$	$[V_{bound}] \rightarrow [V_{bound}] - 1$
4	$k_{fuse}[V_{bound}]$	$[V_{bound}] \rightarrow [V_{bound}] - 1, [RNA_{cor}] \rightarrow [RNA_{cor}] + 1$
...	...	(43 transitions for intermediary stages)
48	$k_{bud}[V_{pre-virion}]$	$[V_{pre-virion}] \rightarrow [V_{pre-virion}] - 1$
49	$k_{mat}[V_{bud}]$	$[V_{bud}] \rightarrow [V_{bud}] - 1, [V_{mat}] \rightarrow [V_{mat}] + 1$
50	$d_{bud}[V_{bud}]$	$[V_{bud}] \rightarrow [V_{bud}] - 1$
51	$d_V[V_{mat}]$	$[V_{mat}] \rightarrow [V_{mat}] - 1$

## Переход от детерминистической модели к Марковской цепи

- Вероятности событий (процессов, переходов, реакций, прыжков):

$$\mathbb{P}\{\text{событие } k \text{ совершится в } [t, t + dt) | \mathbf{X}(t)\} = a_k(\mathbf{X}(t))dt$$

- Динамика стохастической модели (цепи Маркова с дискр. пр. непр. вр.):

$$\mathbf{X}(t) = \mathbf{X}(0) + \sum_{k=1}^K \mathcal{P}_k \left( \int_0^t a_k(\mathbf{X}(t')) dt' \right) \mathbf{R}_k,$$

где  $\mathbf{R}_k$  — вектор, определяющий переход, связанный с  $k$ -м событием (меняющим компоненты  $\mathbf{X}$  на  $0, \pm 1$ ),

$\mathcal{P}_k$  — Пуассоновский процесс-счетчик  $k$ -го события на интервале  $[0, t)$ .

## Численные методы реализации стохастической модели (однородной цепи Маркова)

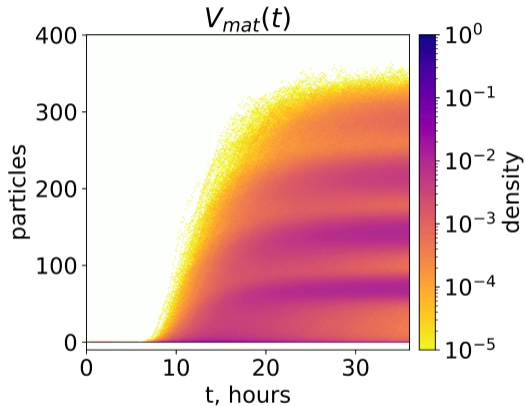
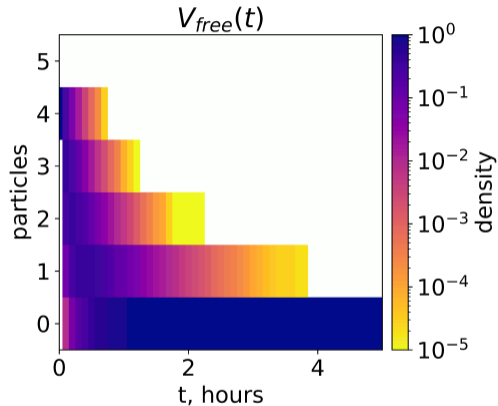
- Прямой метод (Гиллеспи):  $r_1, r_2 \sim U(0, 1)$ ,  $a_0 = \sum_{k=1}^K a_k$

$$\tau = \frac{1}{a_0} \log(1/r_1), \quad k_{next} = \arg \min_{K'} \left( \sum_{k=1}^{K'} a_k \geq r_2 a_0 \right)$$

- Метод первой реакции:  $r_1, \dots, r_k \sim U(0, 1)$

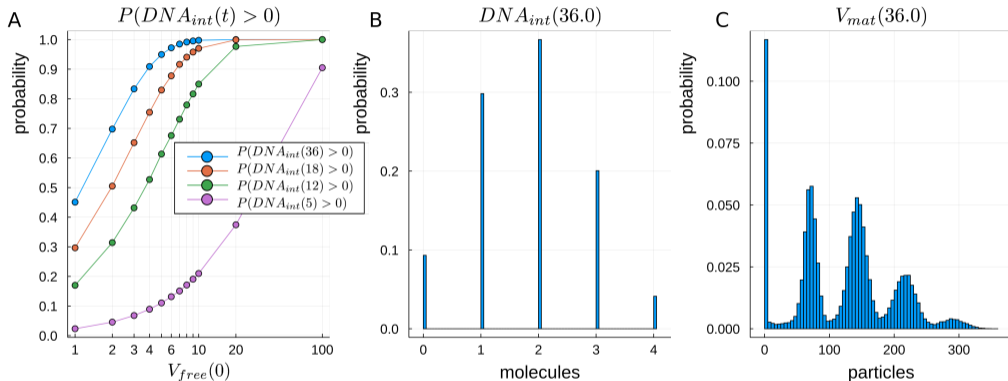
$$\tau_k = \frac{1}{a_k} \log(1/r_k), \quad \tau = \min\{\tau_1, \dots, \tau_K\}$$

# Иллюстрация расчетов стохастической модели внутриклеточной репликации ВИЧ-1



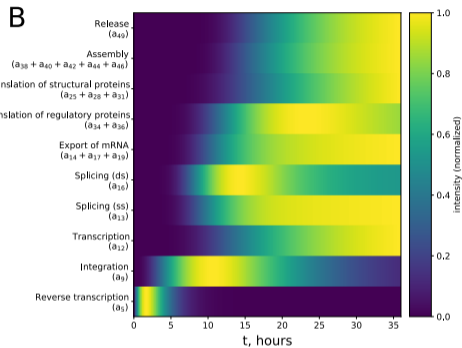
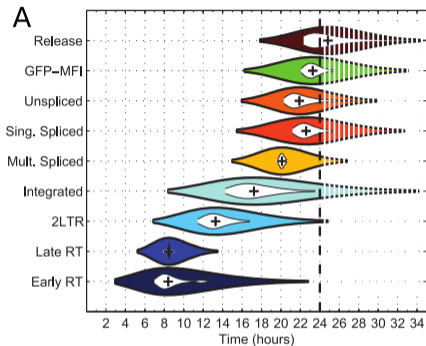
Эволюция гистограмм первой переменной  $[V_{ext}](t)$  и последней переменной  $[V_{mat}](t)$ .

# Предсказание неопределенности стадий жизненного цикла ВИЧ-1



A: вероятность продуктивной инфекции, B: распределение числа интегрированных провирусов, C: распределение численности созревших вирионов в конце жизненного цикла

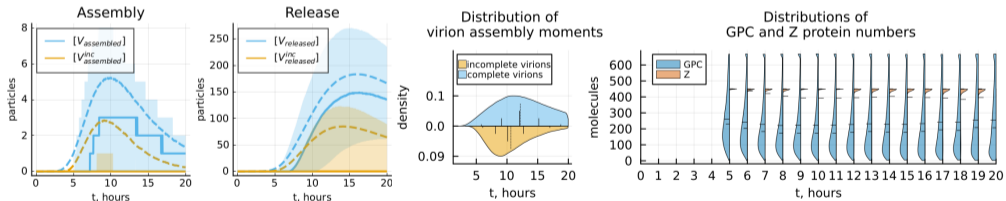
# Временная динамика интенсивности стадий жизненного цикла ВИЧ-1



Temporal dynamics of the intensities of stages of the HIV-1 replication life cycle. **(A)** Activity profile of the stages of the life cycle as estimated from experimental data in (Mohammadi et al., 2013). **(B)** The normalized propensities that constitute each stage intensity predicted by the stochastic model.

# Стохастические модели жизненного цикла вирусов: формирование дефектных частиц (DIPs)

$m$	Elementary Reaction	Transition Intensity, $a_m$
	...	
	Assembly and release	
38	$[GPC] \rightarrow ([GPC] - n_{GPC}) \vee 0,$ $[Z] \rightarrow ([Z] - n_Z) \vee 0,$ $[L] \rightarrow ([L] - n_L) \vee 0,$ $[NP-LgRNA_{(-)}] \rightarrow [NP-LgRNA_{(-)}] - 1,$ $[NP-SgRNA_{(-)}] \rightarrow [NP-SgRNA_{(-)}] - 1,$ $[V_{assembled}] \rightarrow [V_{assembled}] + 1$	$k_{assemb} \theta_{assemb} [NP-SgRNA_{(-)}] [NP-LgRNA_{(-)}]$



1. J. Sergeeva, D. Grebennikov, V. Casella, P. Cebollada Rica, A. Meyerhans, G. Bocharov. Mathematical Model Predicting the Kinetics of Intracellular LCMV Replication. *Mathematics* 2023, 11, 4454. <https://doi.org/10.3390/math11214454>
2. M. Locke, D. Grebennikov, I. Sazonov, M. López-García, M. Loguinova, A. Meyerhans, G. Bocharov, C. Molina-París. Exploring the Therapeutic Potential of Defective Interfering Particles in Reducing the Replication of SARS-CoV-2. *Mathematics* 2024, 12, 1904. <https://doi.org/10.3390/math12121904>

## Интеграция внутриклеточной модели в многомасштабную модель

- Доза заражения  $i$ -ой клетки  $[V_{ext}]^{(i)}(t)$  определяется внеклеточными факторами:

$$[V_{ext}]^{(i)}(t) = V_{\Omega_i}(t) + k_{cc}N_{neigh_i}(t),$$

где  $V_{\Omega_i}(t) = \int_{\Omega_i} V(\mathbf{x}, t)d\Omega$  — количество вирусных частиц в объеме  $\Omega_i(t)$ , занимаемом  $i$ -й клеткой,  $N_{neigh_i}(t)$  — количество продуктивно-инфицированных клеток, контактирующих с  $i$ -й клеткой.

- Функция-источник вирусных частиц в уравнениях реакции-диффузии  $s_V(\mathbf{x}, t)$  определяется внутриклеточными факторами:

$$s_V(\mathbf{x}, t) = \sum_{i=1}^{I(t)} k_{mat}[V_{bud}]^{(i)}(t)I_{\Omega_i}(\mathbf{x}, t),$$

где  $I(t)$  — количество инфицированных клеток в лимфоузле,  $[V_{bud}]^{(i)}(t)$  — количество созревших в  $i$ -ой клетке вирусных частиц,  $I_{\Omega_i}(\mathbf{x}, t)$  — функция-индикатор объема, занимаемого  $i$ -ой клеткой.



# Интеграция внутриклеточной модели в многомасштабную модель

- Процесс инфицирования  $i$ -ой клетки в многомасштабной модели имеет неоднородную по времени интенсивность

$$a_2^{(i)} = a_2^{(i)}(t) = k_{bound}(t)[V_{ext}]^{(i)}(t),$$

где  $k_{bound}(t) = \exp\left(-\frac{(t - t_{inf}^{(i)})}{t_d}\right)$  – скорость связывания внеклеточных вирионов  $[V_{ext}]^{(i)}(t)$  с мембраной  $i$ -ой клетки, убывающая из-за снижения экспрессии рецепторов CD4 на мембране инфицированной клетки.

# Численные методы реализации неоднородных Марковских цепей

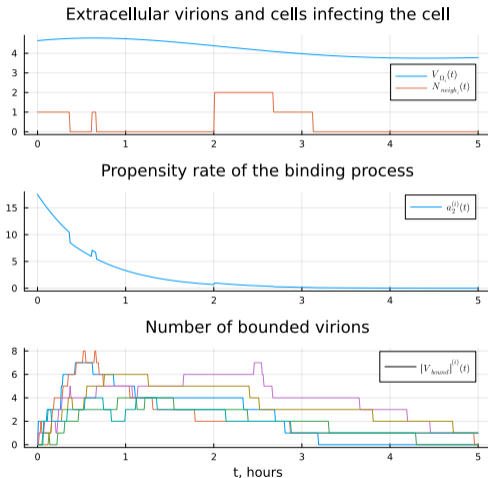
- Интегральный метод:

$$\tau' \sim \text{Exp}(1), r \sim U(0, 1), \quad \tau : \tau' = \int_t^{t+\tau} \sum_{k=1}^K a_k(t') dt',$$

$$k_{next} = \arg \min_{K'} \left( \int_t^{t+\tau} \sum_{k=1}^{K'} a_k(t') dt' \geq r \int_t^{t+\tau} \sum_{k=1}^K a_k(t') dt' \right)$$

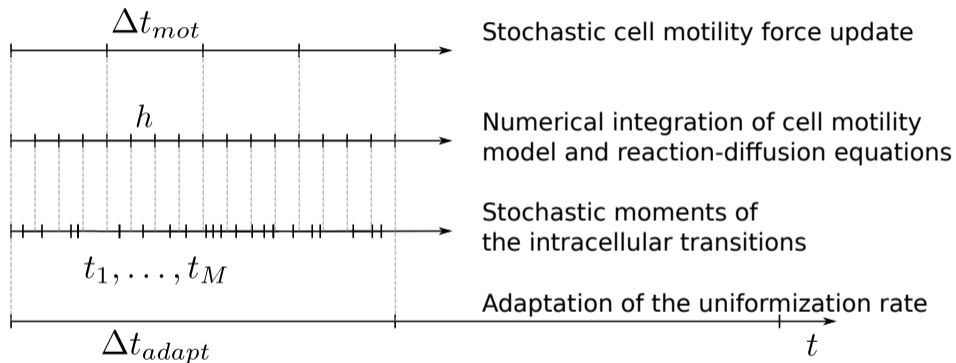
- Метод униформизации (утонышения, максимального сечения):
  - Вводим  $(K + 1)$ -ое виртуальное событие (не изм. состояние системы)
  - Вводим мажоранту  $\bar{a} \geq \sum_{k=1}^K a_k(t) \quad \forall t \in [0, T)$
  - Определяем интенсивность виртуального процесса  $a_{K+1}(t) = \bar{a} - \sum_{k=1}^K a_k(t)$ , т.ч. суммарная интенсивность обобщенной системы  $\bar{a} = \text{const}$
  - Количество событий на  $[0, T)$  определяется как  $M \sim \mathcal{P}(\bar{a}T)$
  - Время реализации событий в обобщенной системе определяются как  $t_1, \dots, t_M \sim U(0, T)$ , такие что  $t_1 \leq \dots \leq t_M$
  - Выбор индексов событий происходит как в прямом методе для обобщенной системы

# Иллюстрация стохастических реализаций внутриклеточной модели в виде неоднородной Марковской цепи



Coupling between the tissue- and intracellular levels: 5 trajectories of  $[V_{bound}^{(i)}](t)$  in a cell for a given time-dependent number of virions  $V_{\Omega_i}(t)$  and productively infected cells in contact  $N_{neigh_i}(t)$ .

# Иерархия расчетных сеток по времени в многомасштабной модели



## Гибридный дискретно-непрерывный стох.-детерм. метод реализации МЦ

- Мат. ожидание реализаций Марковской цепи сходится к решению соответствующей системы ОДУ при больших численностях переменных
- Переменные с большой численностью, превышающие порог  $\theta_{th}$ , можно интегрировать в соответствии с детерм. дифф. уравнениями
- В процессе численной реализации, обновляем принадлежность переменных модели к двум категориям, динамика которых определяется: ОДУ  $\Delta_{det} = \{j : X_j > \theta_{th}\}$  и Марковской цепью  $\Delta_{stoch} = \{j : X_j \leq \theta_{th}\}$
- Переменные, переходящие из первой категории во вторую, округляются до целого значения (либо в детерм. солвер добавляется callback для отслеживания момента времени, когда переменная достигает порогового значения  $\theta_{th}$ )
- Интенсивности стохастических реакций, зависящих от непрерывных переменных, определяемых ОДУ, становятся неоднородными, и обрабатываются в соответствии с методом униформизации

## Заключение

- Случайность, связанная с индивидуальными реализациями процессов модели внутриклеточного цикла, приводит к гетерогенности распределения количества произведенных клеткой вирусных частиц
- Случайность процессов на разных масштабах модели распространяется на другие уровни при интеграции в многомасштабную модель
- Стохастическая модель внутриклеточной динамики интегрирована в многомасштабную модель динамики ВИЧ-инфекции
- Разработан алгоритм Монте-Карло на основе метода униформизации для неоднородных цепей Маркова для численной реализации стохастической динамики многомасштабной модели

Спасибо за внимание!