

О некоторых аспектах жизненного цикла SARS-CoV-2 в клетке и организме и есть ли пророки в нашем Отечестве?

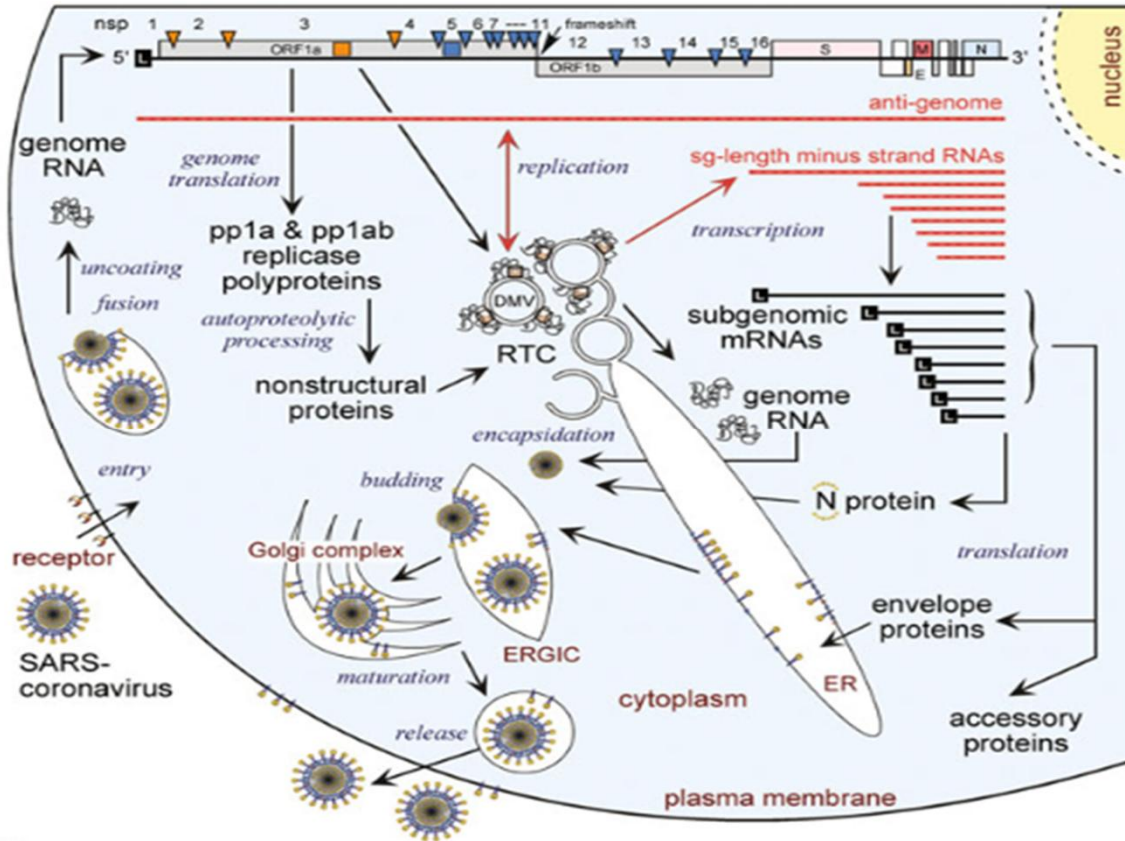
Н.А. Колчанов

ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск)

СОСТОЯНИЕ ДЕЛ

- Несмотря на развитие медицины и других наук, современное человечество оказалось неспособно адекватным образом ответить на вызовы, поставленные пандемией вируса SARS-CoV-2 и широким спектром вызванных им патологий.
- До сих пор не понятны молекулярно-генетические механизмы эволюционного возникновения SARS-CoV-2 и, следовательно, отсутствуют подходы к оценкам риска новых коронавирусных эпидемий. Не найдены эффективные способы защиты людей от коронавирусной инфекции.
- Отсутствуют надёжные компьютерные модели прогноза эпидемической динамики SARS-CoV-2.
- Огромные надежды возлагаются на создание противовирусных вакцин, однако высокие темпы геномной изменчивости вируса SARS-CoV-2 оставляют открытым вопрос об их эффективности для последующих волн эпидемии этого вируса.
- До сих пор не создано ни одного лекарства для лечения COVID-19.
- Не ясны механизмы взаимодействия организма человека с SARS-CoV-2, в том числе – с защитными механизмами иммунной системы, что принципиально затрудняет разработку методов лечения COVID-19.
- Непонятны молекулярно-генетические причины и механизмы возникновения широкого спектра коморбидоподобных патологических проявлений у людей, больных COVID19, что затрудняет постановку истинного диагноза их смерти.
- Огромную сложность в оценке сложившейся ситуации создаёт сверхбыстрое накопление фактографических данных и колоссальный рост научных публикаций по этой проблеме (более 200000 научных публикаций и более 17000 патентов).

Схема репликативного цикла коронавируса SARS-CoV и сложность его жизненного в цикла клетке



- После проникновения вируса в клетку через механизм эндоцитоза, опосредованного рецептором, и высвобождения генома в цитозоль, активируется трансляция генома, которая приводит к синтезу полипептидов pp1a и pp1ab.
- После их расщепления множественными внутренними протеазами вирусные неструктурные белки собираются в репликативно-транскрипционный комплекс (RTC), который участвует в синтезе минус-цепи РНК.

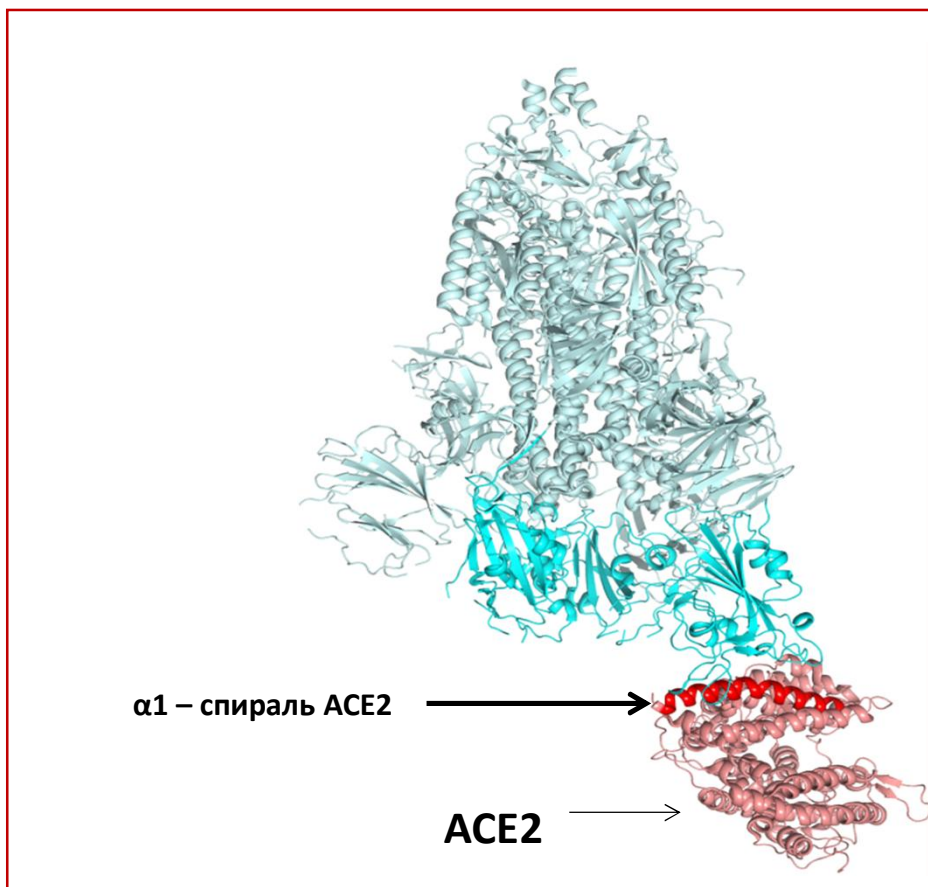
- Получаются как полноразмерные, так и субгеномные (sg) последовательности, причем последние представляют собой мРНК, необходимые для экспрессии генов, находящихся в 3'-проксимальной четверти генома, кодирующих структурные и вспомогательные белки вируса.
- В конечном счете, новые геномы упаковываются в нуклеокапсиды, которые покрываются гладкими внутриклеточными мембранами, после чего новые вирионы покидают клетку через механизм экзоцитоза.

IN Silico конструирование пептидов, блокирующих проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетку

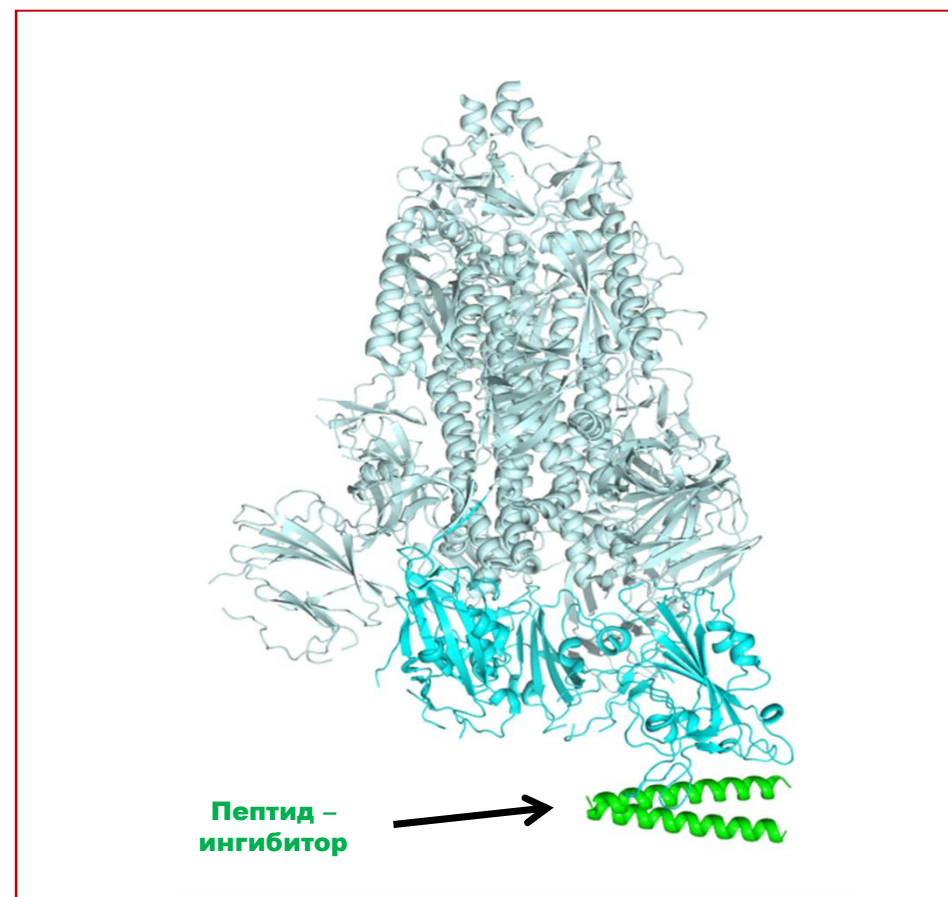
Никита Владимирович Иванисенко, Владимир Александрович Иванисенко

ФИЦ ИЦиГ СО РАН

SARS-CoV-2 Spike protein в "prefusion" конформации в комплексе с ACE2

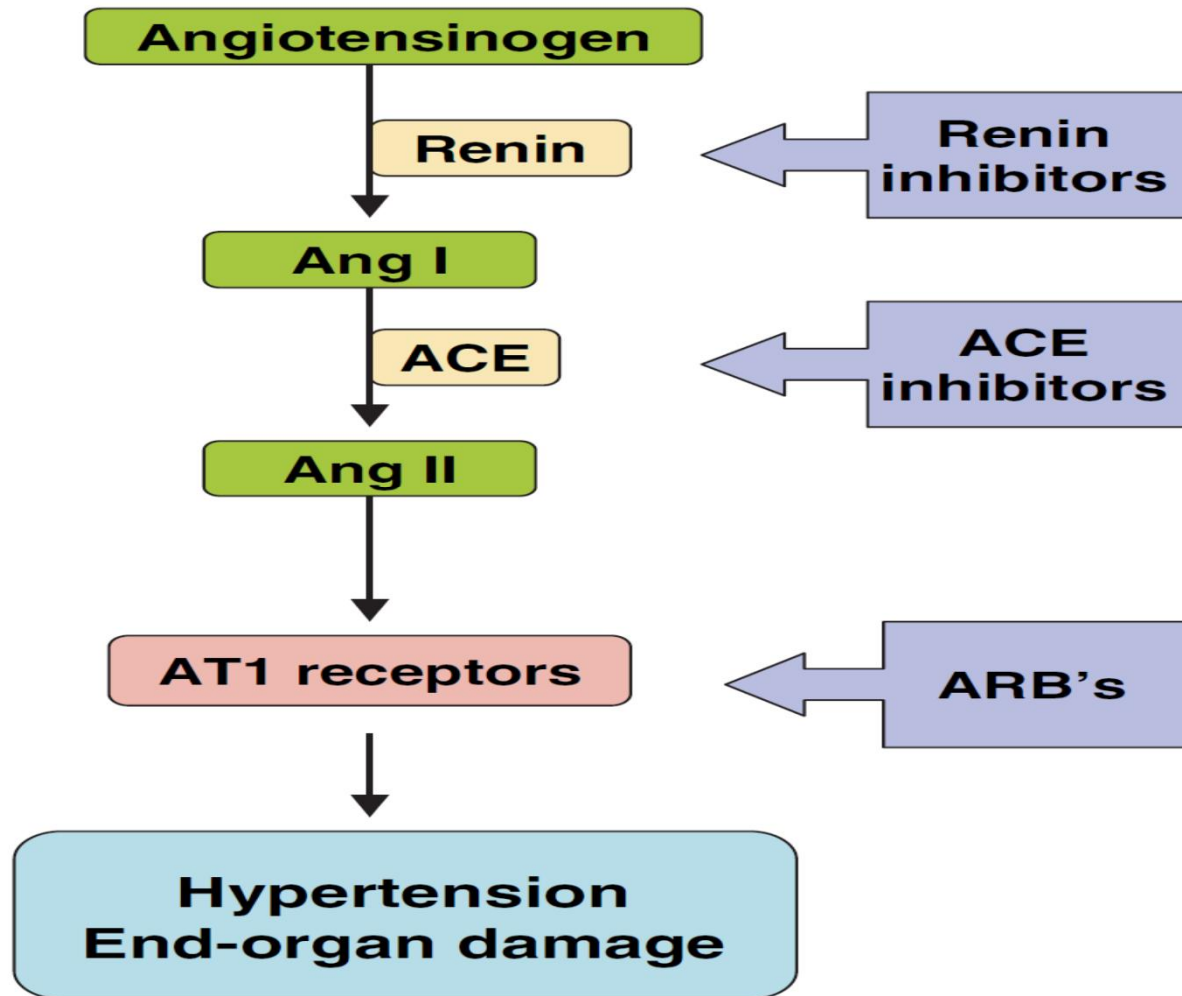


Модель комплекса Spike protein с пептидным ингибитором

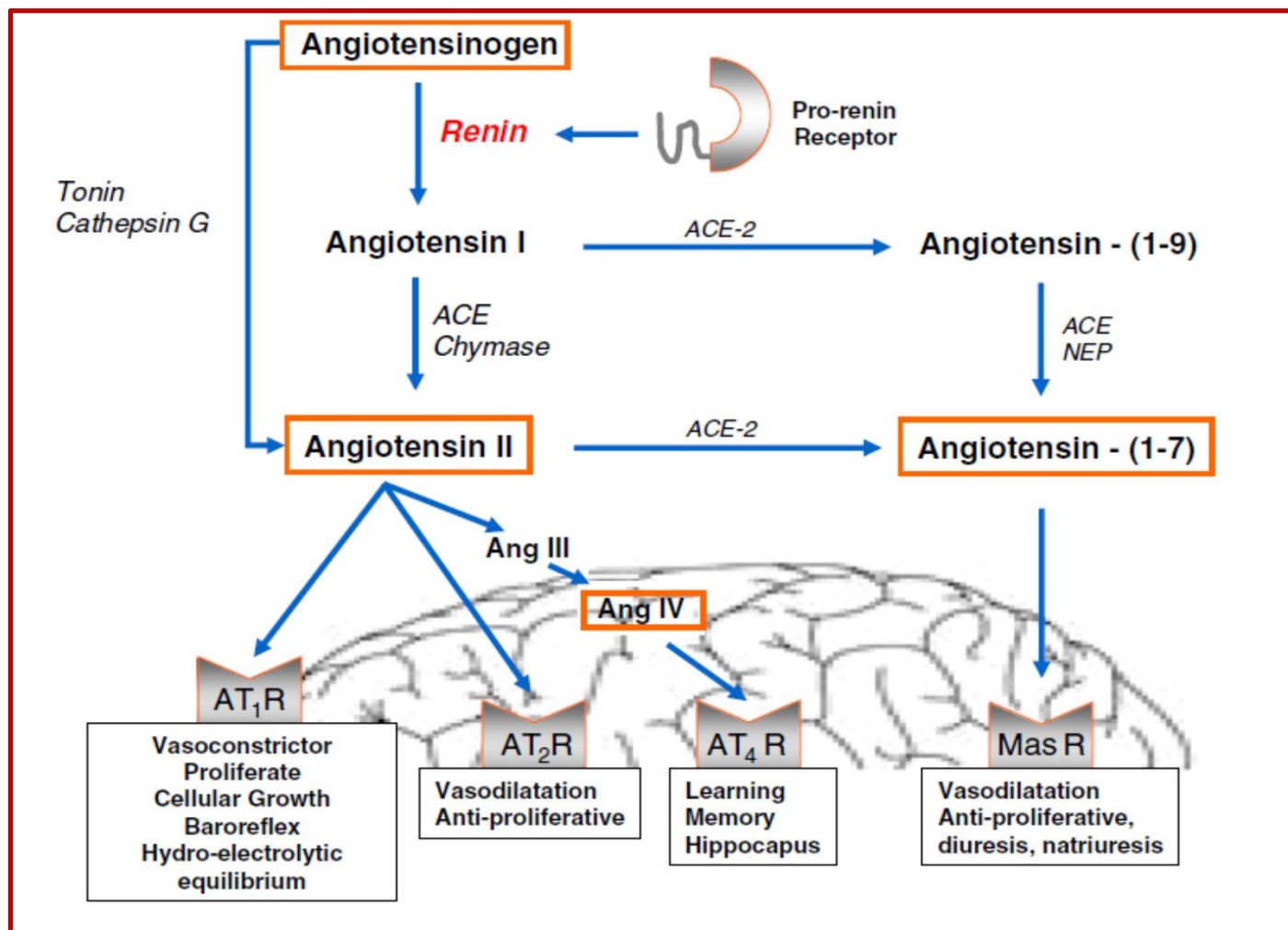


РЕНИН_АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

F. Fyhrquist & O. Saijonmaa Renin-angiotensin system revisited. J Intern Med 2008; 264: 224–236



Локальные ренин-ангиотензиновые системы функционируют во множестве тканей и органов организма человека

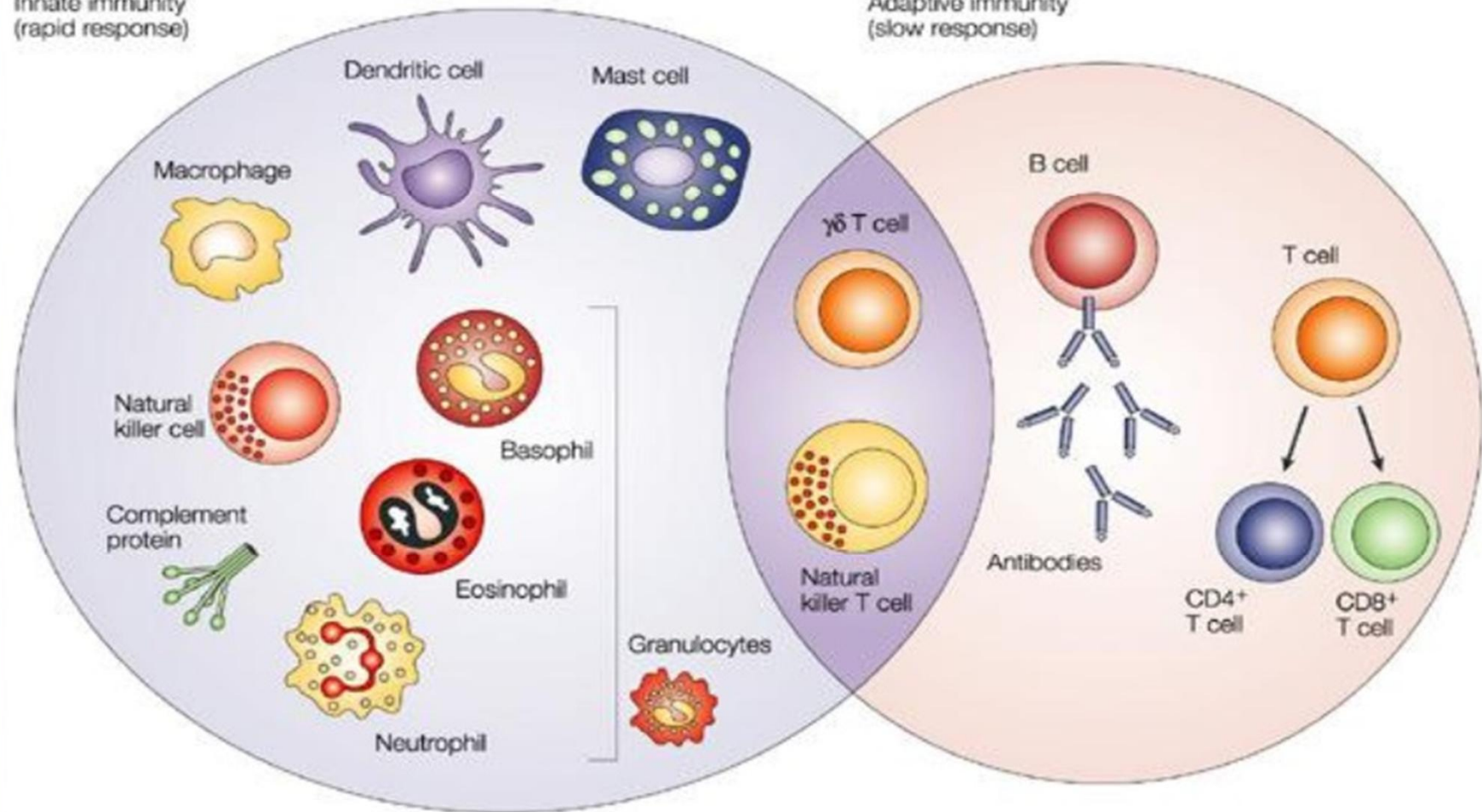


Врожденный иммунитет

Приобретенный иммунитет

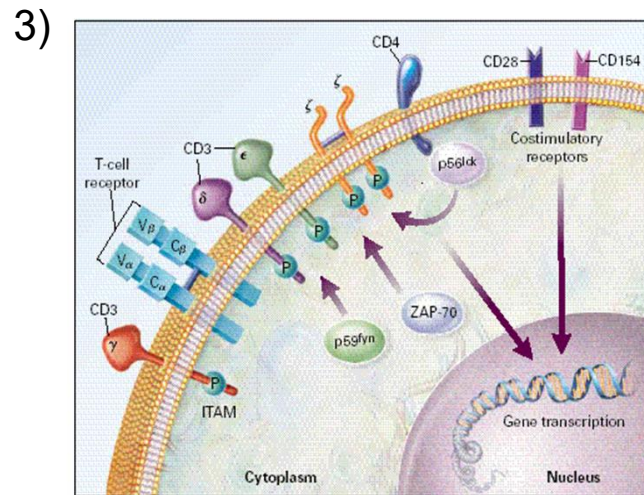
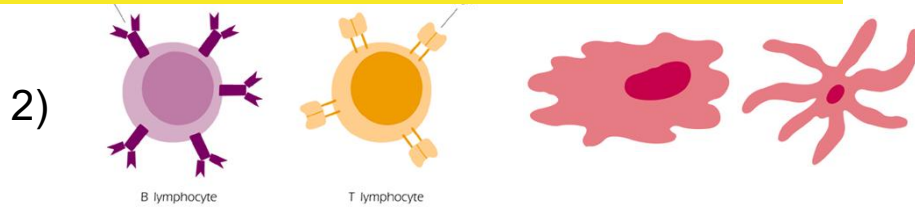
Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)

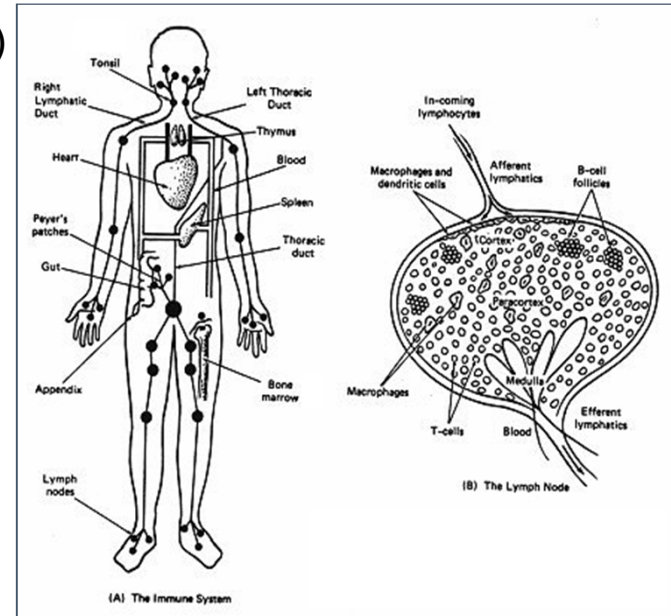


Иммунная система

- Сложная биологическая система:
- 1) *Пространственная организация (лимфоидные органы, кровь, и т.д.)*
 - 2) *Различные популяции клеток (напр., лимфоциты, макрофаги)*
 - 3) *Гетерогенность в отношении экспрессии специфических молекул (CCR5, CFSE, BrdU)*
 - 4) *Процессы регуляции...*



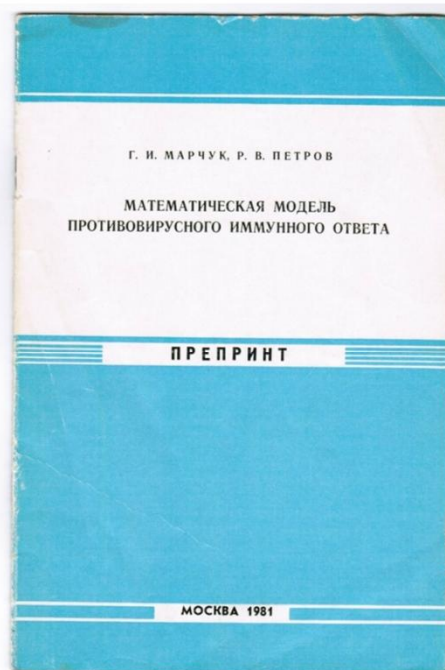
1)



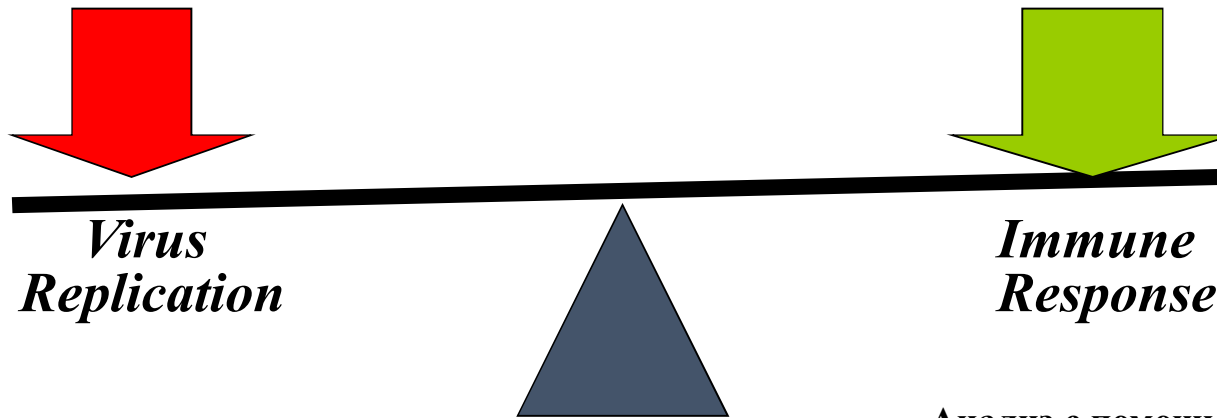
- Ансамбль клеток, различающихся положением в пространстве (Z), специфичностью и числом рецепторов (s, r), и т.д.
- Состояние системы можно описать функцией распределения клеток по признакам $n(t, x_1, \dots, x_n)$
- Динамическая модель данного ансамбля описывает эволюцию функции плотности распределения во времени

Основопологающие работы

- Гурий Иванович Марчук
- 8.06.1925-24.03.2013



- Матмех ЛГУ – 1949
- Отдел "В" ФЭИ Госатомэнерго СССР - 1953
- **"Численные методы расчета атомных реакторов"** – М. 1959
- Математическое моделирование в иммунологии - 1975
- ВЦ СО АН СССР (1964), ИВМ РАН (1980)



Клинические параметры:

Цитопатичность вирусов

Способность к персистенции

Тропизм

Имунопатология

**Состояние здоровья пациента:
иммунный статус, возраст, и т.д.**

Анализ с помощью математических моделей

$$\frac{d}{dt}V(t) = (\beta - \gamma \cdot F(t)) \cdot V(t)$$

$$\frac{d}{dt}F(t) = \rho \cdot C(t) - \eta \cdot \gamma \cdot F(t) \cdot V(t) - \mu_f \cdot F(t)$$

$$\frac{d}{dt}C(t) = \xi(m) \cdot \alpha \cdot V(t - \tau) \cdot F(t - \tau) - \mu_c \cdot (C - C^*)$$

$$\frac{d}{dt}m(t) = \sigma \cdot V(t) - \mu_m \cdot m(t)$$

$$V(t_0) = V_0, \quad F(t_0) = F_0, \quad C(t_0) = C_0, \quad m(t_0) = m_0,$$

$$V(t) = 0, \quad F(t) = F_0 \quad \text{при } t \in [t_0 - \tau, t_0)$$

Основная функция – защита от инфекций

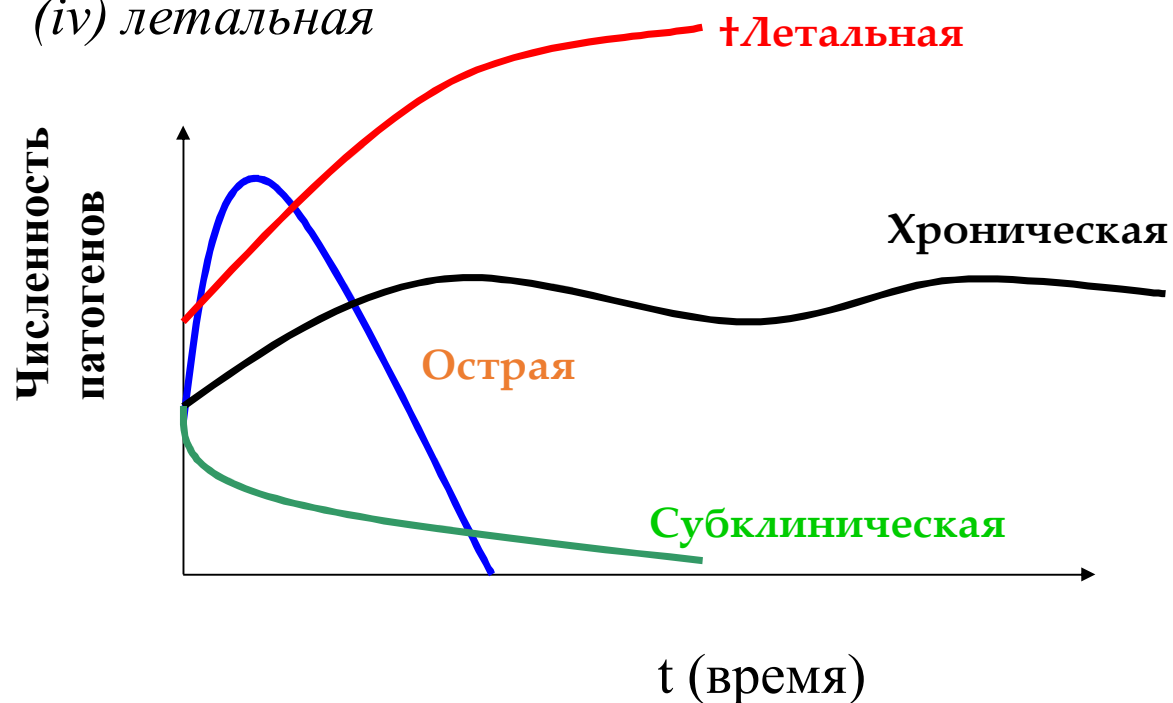
4 базовых варианта динамики инфекционного заболевания:

(i) *субклиническая,*

(ii) *острая с выздоровлением,*

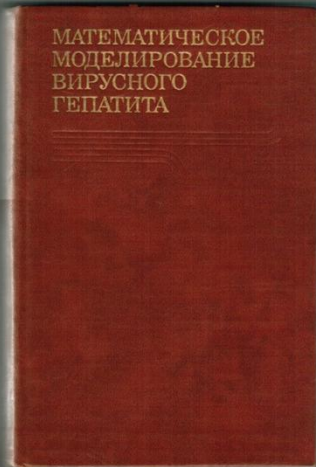
(iii) *хроническая,*

(iv) *летальная*

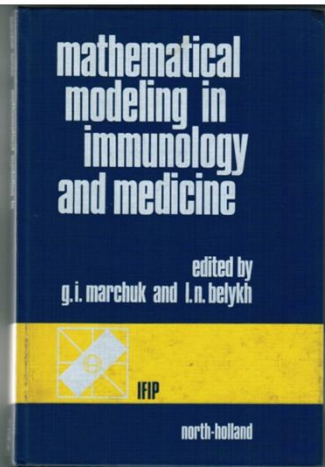


Фундаментальные вопросы:

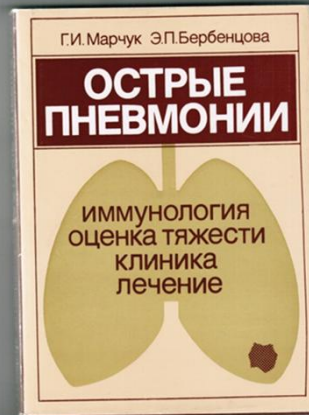
- Факторы динамики и исхода
- Осложнения– патогенез
- Иммунологический барьер
- Как лечить



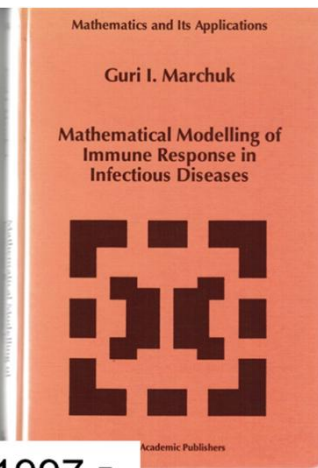
1981 г.



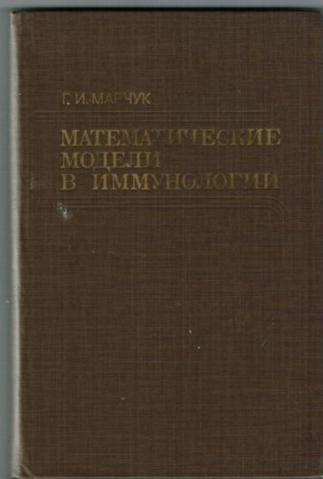
1983 г.



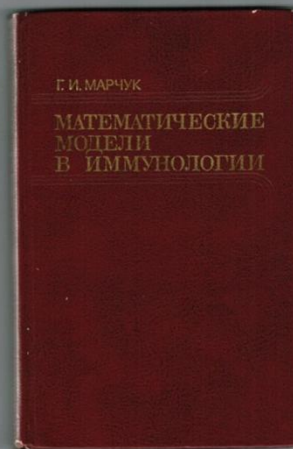
1989 г.



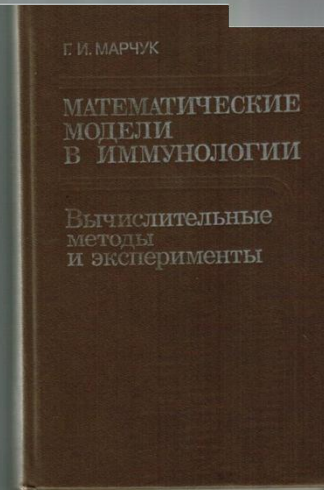
1997 г.



1980 г.



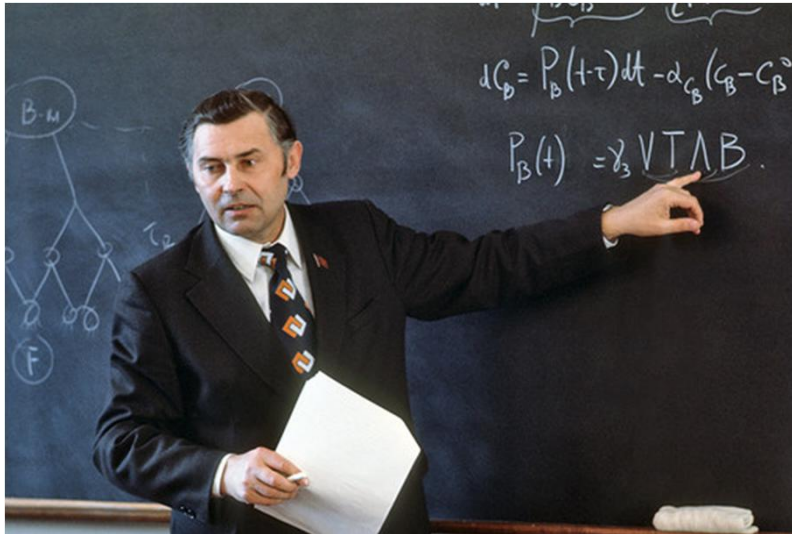
1985 г.



1991 г.

Г.И. Марчук:

“...будущее медицины - лечение индивидуального больного на основе слежения за его индивидуальными иммунологическими эндокринологическими и сосудистыми особенностями.....”



2.14 1714

Управление биологией.

Рассмотрим простейшую систему

$$\left. \begin{aligned} \frac{dv}{dt} - \beta v + \gamma f v &= u(t), \\ \frac{dF}{dt} - \rho v(t-\tau)F(t-\tau) + \gamma f v &= w(t), \\ \frac{dc}{dt} - \beta(m) \alpha v(t-\tau)F(t-\tau) &= 0, \\ \frac{dF}{dt} - \rho c + \gamma v F &= w(t), \\ \frac{dm}{dt} - \sigma v + \mu m &= 0 \end{aligned} \right\} (1)$$

где $u(t)$ и $w(t)$ - управляющие функции, которые нужно найти и минимизировать

$$J = \int_0^T v^2 dt = \min \quad (2)$$

Нач. данные

$$v = v^0, c = c^0, F = F^0, m = m^0. \quad (3)$$



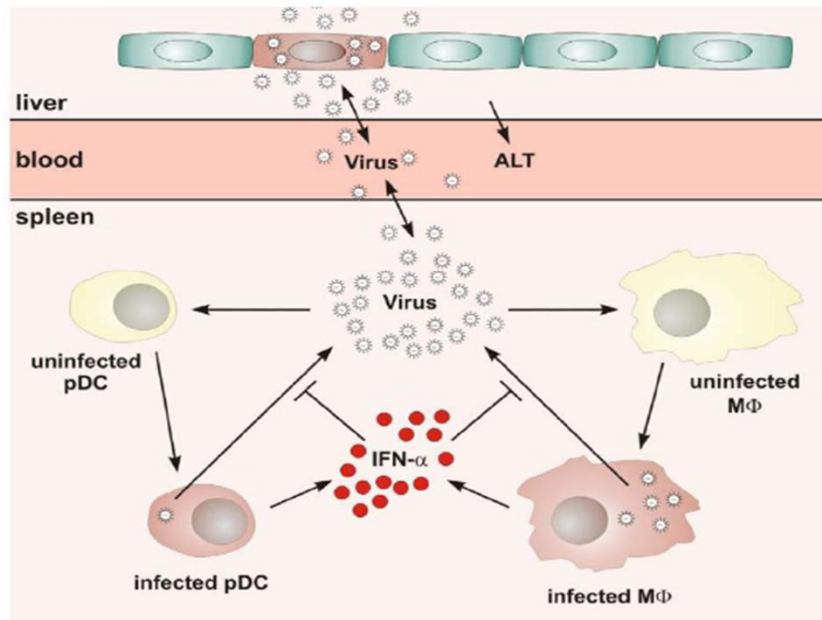
Бочаров Геннадий
Алексеевич, ИВМ РАН

Gennady Bocharov
Vitaly Volpert
Burkhard Ludewig
Andreas Meyerhans

Mathematical Immunology of Virus Infections

 Springer

Virus control: the type I IFN response against coronavirus (Murine Hepatitis Virus) liver disease in wt mice



$$\frac{d}{dt} V_L(t) = \beta_L \cdot V_L(t) \cdot (1 - V_L(t)/K_L) - \mu_{LB} \cdot V_L(t) + \mu_{BL} \cdot V_B(t) \cdot Q_B/Q_L$$

$$\frac{d}{dt} V_B(t) = \mu_{LB} \cdot V_L(t) \cdot Q_L/Q_B + \mu_{SB} \cdot V_S(t) \cdot Q_S/Q_B - (\mu_{BS} + \mu_{BL} + \mu_{BO}) \cdot V_B(t)$$

$$\frac{d}{dt} A(t) = \rho_A \cdot V_L(t) + d_A \cdot (A^* - A(t))$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} V_S(t) &= \frac{\rho_V^{pDC}}{1 + I(t)/\theta_{pDC}} C_V^{pDC}(t - \tau_V^{pDC}) \\ &+ \frac{\rho_V^{M\phi}}{1 + I(t)/\theta_{M\phi}} C_V^{M\phi}(t - \tau_V^{M\phi}) \\ &- \left(\sigma_V^{pDC} \cdot C^{pDC}(t) + \sigma_V^{M\phi} \cdot C^{M\phi}(t) \right) \cdot V_S(t) \\ &- d_V \cdot V_S(t) - \mu_{SB} \cdot V_S(t) + \mu_{BS} \cdot V_B(t) \cdot \frac{Q_B}{Q_S} \\ \frac{d}{dt} I(t) &= \rho_I^{pDC} \cdot C_V^{pDC}(t - \tau_I^{pDC}) + \rho_I^{M\phi} \cdot C_V^{M\phi}(t - \tau_I^{M\phi}) \\ &- d_I \cdot I(t) \end{aligned}$$

$$\frac{d}{dt} C_V^{pDC}(t) = \sigma_V^{pDC} \cdot V_S(t) \cdot C^{pDC}(t) - d_{0CV}^{pDC} \cdot C_V^{pDC}(t)$$

$$\frac{d}{dt} C_V^{M\phi}(t) = \sigma_V^{M\phi} \cdot V_S(t) \cdot C^{M\phi}(t) - d_{0CV}^{M\phi} \cdot C_V^{M\phi}(t)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} C^{pDC}(t) &= -\sigma_V^{pDC} \cdot V_S(t) \cdot C^{pDC}(t) \\ &+ d_{0C}^{pDC} \cdot (C_0^{pDC} - C^{pDC}(t)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} C^{M\phi}(t) &= -\sigma_V^{M\phi} \cdot V_S(t) \cdot C^{M\phi}(t) \\ &+ d_{0C}^{M\phi} \cdot (C_0^{M\phi} - C^{M\phi}(t)) \end{aligned}$$

РАЗРАБОТКА ИНТЕГРИРОВАННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-КОМПЬЮТЕРНОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2

- 1. СОЗДАНИЕ МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОЙ ИНЖЕНЕРИИ ЗНАНИЙ В ПРЕДМЕТНОЙ ОБЛАСТИ «SARS-COV-2**
- 2. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОЙ ГЕНОМИКИ И ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2.**
- 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОТЕОМИКИ SARS-COV-2.**
- 4. РАЗРАБОТКА НОВЫХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ПРОГРАММНЫХ СРЕДСТВ ЧИСЛЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОДЕЛЕЙ ДИНАМИКИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**
- 5. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИСТЕМНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ БИОЛОГИИ SARS-COV-2: МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ, ИММУНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**
- 6. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ SARS-COV-2**

ОГРАММНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС ИНТЕГРИРОВАННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-КОМПЬЮТЕРНОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ КОРОНОВИРУСА SARS-COV-2

Выражаю благодарность Геннадию Алексеевичу Бочарову (Институт вычислительной математики РАН, Москва) за предоставление материалов о работах академика Г.И. Марчука в области математической иммунологии, а также сотрудникам Отдела системной биологии ИЦиГ СО РАН за помощь в подготовке доклада.