

УДК 51.76

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА РЕПЛИКАЦИИ ВИЧ И ОТВЕТА СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА¹

© 2023 г. И. А. Гайнова^{a, *}, А. Е. Соболева^b, Д. С. Гребенников^{c, d}, Г. А. Бочаров^{c, d}^aИнститут математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия^bМосковский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет), Московская область, Долгопрудный, 141701 Россия^cИнститут вычислительной математики им. Г.И. Марчука Российской академии наук, Москва, 119333 Россия^dПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения России, Москва, 119991 Россия

*e-mail: gajnova@math.nsc.ru

Поступила в редакцию 09.08.2022 г.

После доработки 29.11.2022 г.

Принята к публикации 24.12.2022 г.

Разработка физиологически содержательных математических моделей, описывающих многоуровневую регуляцию в сложной сети иммунных ответов, в частности системы интерферонрегулируемых процессов репликации вирусов, является фундаментальной научной задачей в рамках межинтеграционного системного подхода к исследованиям в иммунологии. В работе представлена детальная математическая модель высокого разрешения, описывающая репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), ответ системы интерферона (ИФН) I типа на проникновение вируса в клетку и подавление действия ИФН-индуцируемых белков вспомогательными белками ВИЧ. В результате проведенного исследования впервые разработана модель, учитывающая взаимодействие всех трех процессов. Математическая модель представляет собой систему из 37 нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, включающую 78 параметров. Особенность модели заключается в том, что в ней описаны не только процессы, вовлеченные в интерфероновый ответ клетки на заражение вирусом, но также используемые вирусом механизмы, препятствующие действию системы ИФН.

Ключевые слова: математическая модель, вирус иммунодефицита человека, репликация, вспомогательные белки, интерферон типа I, интерфероновый ответ, индуцируемые интерфероном белки

DOI: 10.31857/S0026898423040080, EDN: QLNHZQ

ВВЕДЕНИЕ

Защита от инфекций — основная функция иммунной системы организма человека и животных, контролируемая реакциями врожденного и адаптивного иммунитета [1]. Ключевой фактор реакций врожденного иммунитета, реализующий механизмы защиты организма от вирусных инфекций, — система интерферона (ИФН) I типа [2, 3]. Образующиеся в инфицированных клетках молекулы ИФН переводят клетку в противовирусное состояние, которое может либо предотвратить

инфекцию *de novo*, либо ингибировать более поздние стадии репликации вируса, такие как сборка и выход новых вирионов из клетки [4–6].

В организме человека ИФН I типа составляют семейство родственных цитокинов, включая 13 подтипов ИФН- α и два подтипа ИФН- β , которые секретируются в ответ на стимуляцию рецепторов распознавания чужеродных клеточных компонентов. Это Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG1-подобные рецепторы (RLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR) [7].

Следует заметить, что структура ингибирующей сети ИФН- α , а также параметры, регулирующие ее активность, плохо изучены, в то время как понимание динамики иммунного ответа системы ИФН имеет важное значение при разработке эффективных лекарственных средств для лечения инфекционных и других заболеваний. Так, динамические модели позволяют точно определить, какие молекулярные компоненты сети ингибировать

¹ Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0026898423040080 для авторизованных пользователей.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ИФН — интерферон(ы); кДНК — комплементарная ДНК; dsRNA (doubly spliced RNA) — двукратно сплайсированная РНК; gRNA (genomic RNA) — полноразмерная РНК; ISGs (interferon-stimulated genes) — интерферонстимулируемые гены; ssRNA (singly spliced RNA) — однократно сплайсированная РНК.

ния ИФН- α наиболее перспективны в качестве терапевтических мишеней [5].

В нашей работе впервые построена, прокалибрована и исследована высокоразмерная модель, описывающая на временном интервале 0–35 ч взаимодействие процессов трех классов: 1) репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в клетке (на основе описанной ранее математической модели жизненного цикла ВИЧ [8]), 2) ответную реакцию внутриклеточной системы ИФН на проникновение вируса в клетку и 3) подавление действия ИФН-индуцируемых белков вспомогательными белками ВИЧ.

РЕПЛИКАЦИЯ ВИЧ В КЛЕТКЕ

Жизненный цикл ВИЧ (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) начинается со связывания вируса с клеточным рецептором (CD4) и корецептором (CCR5 или CXCR4) с последующим слиянием с мембраной клетки-хозяина. Вирион проникает внутрь клетки, где происходит процесс обратной транскрипции. Синтезированная ДНК-копия вирусного генома (кДНК) попадает в ядро и интегрируется в геном клетки.

В ядре происходит процесс транскрипции полноразмерной (g), однократно сплайсированной (ss) и двукратно сплайсированной (ds) молекул РНК, которые затем перемещаются в цитоплазму. Образовавшиеся мРНК кодируют вирусные белки-предшественники: Gag-Pol, Gag и Env (gp160), — необходимые для сборки новых вирионов, регуляторные белки Tat и Rev, вспомогательные белки: Nef, Vpr и Vif, а также Vpr (ВИЧ-1) или Vpx (ВИЧ-2). Белки, необходимые для сборки нового вириона, включая белок Vpr, и молекулы вирусной РНК перемещаются к мембране. Белки и молекулы вирусной РНК, находящиеся на мембране, собираются в превирионный комплекс. Затем происходит почкование созревшего вириона и его выход из клетки [8–12].

ОТВЕТ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА НА ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИЧ В КЛЕТКУ

Проникший в клетку вирус распознается клеточными рецепторами, включая RIG1-подобный рецептор, в результате чего запускается сигнальный каскад реакций, приводящих к активации факторов транскрипции IRF3 и NF- κ B. Эти факторы транслоцируются в ядро и стимулируют транскрипцию ИФН-стимулируемых генов (ISGs), кодирующих ИФН [4, 13, 14]. Вышедшие во внеклеточное пространство молекулы ИФН воздействуют на соседние клетки, активируя сигнальный каскад с участием белков STAT1 и STAT2, которые индуцируют экспрессию ISGs, кодирующих белки APOBEC3, SAMHD1, Tetherin [14]. Эти белки регулируют различные стадии репликации вируса в

клетке: APOBEC3 и SAMHD1 препятствуют процессу обратной транскрипции, Tetherin — выходу созревшего вириона из клетки [4, 15–18]. APOBEC3 дезаминирует основания на первой синтезированной цепи кДНК, в результате получается “испорченная” кДНК вируса [19]. SAMHD1 — фермент, дефосфорилирующий трифосфаты дезоксирибонуклеозидов до нуклеозидов и за счет этого подавляющий обратную транскрипцию [20, 21]. Поверхность белка Tetherin покрыта жгутиками, которые одновременно “цепляются” за вирион и клеточную мембрану, противодействуя тем самым выходу вириона из клетки [22].

ПОДАВЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ИФН-ИНДУЦИРОВАННЫХ БЕЛКОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ БЕЛКАМИ ВИЧ

Действию ИФН-стимулированных белков препятствуют вспомогательные белки вируса: Vpr (ВИЧ-1), Vpx (ВИЧ-2) и Vif (ВИЧ-1). Vpr взаимодействует с клеточным белком Tetherin, Vpx — с SAMHD1, Vif — с APOBEC3 [4]. Принцип действия вспомогательных белков ВИЧ состоит в образовании комплекса с соответствующим ИФН-стимулированным белком с последующей деградацией последнего, но не вирусного белка [23].

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Математическая модель, сформулированная в данной работе, представлена в виде системы из 37 нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений. Система включает 78 параметров. Модель применима как для ВИЧ-1, так и для ВИЧ-2 при обнулении параметров процессов, которые в ней не присутствуют. Уравнения системы описывают изменения численности вирусных белков и РНК в ходе рассматриваемых стадий репликации ВИЧ в зараженной клетке и ответ системы ИФН.

В табл. 1 приведены параметры, используемые в математической модели, их описание, значения и размерности. Ключевые блоки системы процессов, включающих репликацию вируса, активацию системы ИФН и блокировку ее действия вспомогательными белками ВИЧ, представлены на рис. 1.

УРАВНЕНИЯ МОДЕЛИ

Проникновение ВИЧ в клетку

Проникновение вируса в клетку происходит в три этапа:

- 1) связывание вириона с клеточным рецептором CD4 (гликопротеин gp120 связывается с молекулами CD4 на поверхности Т-клеток),
- 2) связывание с корецептором (CCR5 или CXCR4),
- 3) слияние вирусной оболочки с мембраной клетки-хозяина.

Таблица 1. Значения параметров модели

Параметр	Описание	Значение ^a	Ссылки
k_{bind}	Константа скорости связывания вириона с мембраной	(2.1, 6.0) 3.1 ч^{-1}	[24–26]
d	Константа скорости деградации свободных вирионов	(0.38, 1.5) 0.38 ч^{-1}	[27, 28]
d_{bound}	Константа скорости деградации связанных вирионов	$(4.8 \times 10^{-4}, 1.9 \times 10^{-3})$ 0.0008 ч^{-1}	[29, 30]
k_{fuse}	Константа скорости слияния вириона с клеткой	(0.42, 2.2) 0.7 ч^{-1}	[26, 31, 32]
k_{RT}	Константа скорости обратной транскрипции	(0.43, 1.02) 0.43 ч^{-1}	[33–35]
$d_{\text{RNA}_{\text{cor}}}$	Величина, обратная времени жизни вирусной РНК	0.21 ч^{-1}	[36]
$d_{\text{DNA}_{\text{cor}}}$	Величина, обратная времени жизни вирусной ДНК в цитоплазме	(0.016, 0.2) 0.03 ч^{-1}	[37–40]
k_{DNA_i}	Константа скорости транспортировки вирусной ДНК в ядро	0.12 ч^{-1}	[33, 39]
$d_{\text{DNA}_{\text{nuc}}}$	Величина, обратная времени жизни свободной, невстроенной вирусной ДНК в ядре	0.001 ч^{-1}	[37]
k_{int}	Константа скорости интеграции вирусной ДНК в геном клетки	(0.07, 10) 0.14 ч^{-1}	[33, 41–44]
$d_{\text{DNA}_{\text{int}}}$	Величина, обратная времени жизни интегрированной в хромосому ДНК	0.00002 ч^{-1}	[45]
f_{APO}	Константа скорости ингибирования обратной транскрипции вирусной РНК белком АРОВЕС3	0.35 ч^{-1}	[46]
f_{SAM}	Константа скорости ингибирования обратной транскрипции вирусной РНК белком SAMHD1	1.6 ч^{-1}	[47]
TR_{cell}	Уровень базальной транскрипции полноразмерной РНК ВИЧ в клетке	15 ч^{-1}	[33, 48]
TR_{Tat}	Уровень транскрипции, индуцированный трансактивацией Tat (величина насыщения белка Tat)	(1000, 1500) 1500 ч^{-1}	[33, 48]
θ_{Rev}	Пороговое значение концентрации Rev, при котором скорость экспорта полноразмерной мРНК (mRNA_g) и однократно сплайсированной мРНК (mRNA_{ss}) ВИЧ достигает 50% от максимальной	(12, 6.0×10^5) 77000 молекул	[33, 40, 48]
θ_{Tat}	Пороговое значение концентрации Tat, при котором скорость транскрипции вирусной РНК достигает 50% от максимальной	1000 молекул	[33, 40, 48]
β	Ингибирующий эффект белка Rev на процессы сплайсинга, параметризующий снижение скорости сплайсинга в $1/(1 - \beta)$ раз при достижении белком Rev уровня сатурации	(0.82, 0.95) 0.9	[33]
$k_{\text{tp,RNA}}$	Константа скорости транспортировки вирусной РНК к мембране	(1.44, 43.2) 2.8 ч^{-1}	[49]
k_{eRNA_j}	Константа скорости экспорта вирусных РНК из ядра полноразмерной (RNA_g), $j = \{g\}$; однократно сплайсированной (RNA_{ss}), $j = \{\text{ss}\}$	(2.1, 4.6) 2.3 ч^{-1}	[33, 48, 50]
$k_{\text{eRNA}_{\text{ds}}}$	Константа скорости экспорта двукратно сплайсированной вирусной РНК (RNA_{ds}) из ядра	4.6 ч^{-1}	[33, 48, 50]
k_{ssRNA_g}	Константа скорости синтеза однократно сплайсированной вирусной РНК (RNA_{ss})	(2, 3) 2.4 ч^{-1}	[33, 48, 50]
$k_{\text{dsRNA}_{\text{ss}}}$	Константа скорости синтеза двукратно сплайсированной вирусной РНК (RNA_{ds})	(2, 3) 2.4 ч^{-1}	[33, 48, 50]
d_{RNA_j}	Константа скорости деградации mRNA_j , $j = \{g, \text{ss}, \text{ds}\}$	(0.077, 0.25) 0.12 ч^{-1}	[33, 48, 50]
$d_{p,\text{Tat}}$	Константа скорости деградации белка Tat	(0.04, 0.173) 0.04 ч^{-1}	[33, 48, 50]

Таблица 1. Продолжение

Параметр	Описание	Значение ^a	Ссылки
$d_{p,Rev}$	Константа скорости деградации белка Rev	(0.04, 0.173) 0.07 ч ⁻¹	[33, 48, 50]
$d_{p,j}$	Константа скорости деградации белка $j, j = \{\text{Gag-Pol, Gag}\}$	(0.05, 0.39) 0.09 ч ⁻¹	[33, 34]
$d_{p,gp160}$	Константа скорости деградации белка gp160	0.02 ч ⁻¹	[33]
d_{Vpu}	Константа скорости деградации белка Vpu	0.39 ч ⁻¹	[33]
d_{Vpx}	Константа скорости деградации белка Vpx	0.019 ч ⁻¹	[51]
d_{Vif}	Константа скорости деградации белка Vif	1.38 ч ⁻¹	[52]
f_{ij}	Доля mRNA _{<i>i</i>} , кодирующей белок P_j , $i = \{\text{g, ss, ds}\}$, $j = \{\text{Gag-Pol, Gag, gp160, Vpu, Vpx, Vif}\}$		
$f_{g,GagPol}$		0.05	[33]
$f_{g,Gag}$		0.95	[33]
$f_{ss,gp160}$		0.64	[^b]
$f_{ds,Rev}$		(0.095, 0.238) 0.2	[33, 48]
$f_{ds,Tat}$		0.025	[33]
$f_{ss,Vpu}$		0.062	[^b]
$f_{ss,Vpx}$		0.073	[^b]
$f_{ss,Vif}$		0.145	[^b]
k_{trans}	Константа скорости трансляции белков	(50, 1000) 524 [белок] [мРНК] ⁻¹ ч ⁻¹	[33, 48, 50, 53–55]
$d_{mem,GagPol}$	Константа скорости деградации белка Gag-Pol на мембране	0.004 ч ⁻¹	[56]
$d_{mem,Gag}$	Константа скорости деградации белка Gag на мембране	0.004 ч ⁻¹	[56]
$d_{mem,gp160}$	Константа скорости деградации белка gp160 на мембране	0.014 ч ⁻¹	[57]
$k_{tp,j}$	Константа скорости транспортировки белка P_j к мембране, $j = \{\text{Gag-Pol, Gag, gp160}\}$	(1.386, 432) 2.8 ч ⁻¹	[33, 49, 58]
$k_{tp,Vpu}$	Константа скорости транспортировки белка Vpu к мембране	(1.386, 432) 2.8 ч ⁻¹	[33, 49, 58]
k_{comb}	Константа скорости сборки компонент вируса в новый вирион	(6, 12) 8 ч ⁻¹	[59, 60]
N_{RNA}	Число молекул mRNA _{<i>g</i>} в новом вирионе	2 молекулы	[59, 61]
N_{GagPol}	Число молекул Gag-Pol в новом вирионе	(125, 250) 250 молекул	[59, 62]
N_{Gag}	Число молекул Gag в новом вирионе	(2 500, 5000) 5000 молекул	[59, 62]
N_{gp160}	Число молекул gp160 в новом вирионе	(12, 105) 24 молекулы	[62, 63]
d_{comb}	Константа скорости деградации вириона	(0.33, 1.25) 0.52 ч ⁻¹	[60]
k_{bud}	Константа скорости отпочковывания вириона	(1.3, 4.5) 2 ч ⁻¹	[60]
$d_{bud} = d$	Константа скорости деградации вируса	(0.38, 1.5) 0.38 ч ⁻¹	[28]
k_{mat}	Константа скорости созревания вириона	2.4 ч ⁻¹	[64]
f_{Teth}	Константа скорости захвата вирионов белком Tetherin	0.08 ч ⁻¹	[22]
k_{RIG1}	Константа скорости активации белка RIG1	0.48 ч ⁻¹	[14]
d_{RIG1}	Константа скорости потери активности белка RIG1	0.4 ч ⁻¹	[14]

Таблица 1. Окончание

Параметр	Описание	Значение ^a	Ссылки
k_{IRF3}	Константа скорости активации белка IRF3	(0.01, 0.02) 0.015 нМ ч ⁻¹	[14]
d_{IRF3}	Константа скорости деградации белка IRF3	(0.001, 0.002) 0.0015 ч ⁻¹	[65]
$k_{NFκB}$	Константа скорости активации белка NF-κB	(0.01, 0.02) 0.0134 нМ ч ⁻¹	[53–55]
$d_{NFκB}$	Константа скорости деградации белка NF-κB	0.00026 ч ⁻¹	[53–55]
k_{IFN_i}	Константа скорости синтеза внутриклеточного ИФН	1.79 пг мл ⁻¹ нМ ⁻¹ ч ⁻¹	[14]
d_{IFN_i}	Константа скорости деградации внутриклеточного ИФН	0.08 ч ⁻¹	[14]
d_{IFN_e}	Константа скорости деградации внеклеточного ИФН	0.15 ч ⁻¹	[14]
k_{IFN_e}	Константа скорости выхода ИФН из клетки	0.13 ч ⁻¹	[14]
k_{STAT}	Константа скорости синтеза комплекса STAT12	0.01 нМ мл пг ⁻¹ ч ⁻¹	[14]
d_{STAT}	Константа скорости деградации комплекса STAT12	(0.0001, 0.0003) 0.0002 ч ⁻¹	[55]
k_{ISG}	Константа скорости активации трансляции белков, кодируемых ISGs	0.1 нМ ⁻¹ ч ⁻¹	[14]
d_{APO}	Константа скорости деактивации белка APOBEC3	0.087 ч ⁻¹	[46]
d_{SAM}	Константа скорости деактивации белка SAMHD1	0.16 ч ⁻¹	[66]
d_{Teth}	Константа скорости деактивации белка Tetherin	(0.03, 0.08) 0.044 ч ⁻¹	[67]
f_{Vif}	Константа скорости деактивации белка APOBEC3 белком Vif	0.000007 ч ⁻¹	[46]
f_{Vpx}	Константа скорости деактивации белка SAMHD1 белком Vpx	0.000007 ч ⁻¹	[68]
f_{Vpu}	Константа скорости деактивации белка Tetherin белком Vpu	0.000007 ч ⁻¹	[67]

^aВ скобках указан диапазон значений параметра.

^bИспользованы данные с сайта <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/MAPI/landmark.html> на 28.02.2020.

Связывание вириона с CD4⁺ Т-клеткой моделируется двумя уравнениями, описывающими скорости изменения числа свободных и связанных с рецепторами вирионов:

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

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

где V_{free} – число свободных вирусных частиц вне клетки, V_{bound} – число вирионов, связанных с рецептором CD4 и корецептором.

Обратная транскрипция

После слияния мембран вирион проникает внутрь клетки, где происходит раздевание нуклеокапсида и высвобождение вирусной РНК, которая представлена двумя копиями плюс-цепей, в цитоплазму клетки. Под действием вирусного белка – обратной транскриптазы – на каждой це-

пи вирусной РНК синтезируется комплементарная ей цепь ДНК (минус-цепь), а затем уже на этой цепи комплементарная ей плюс-цепь ДНК. В результате образуется двухцепочечная вирусная ДНК. Успешному протеканию обратной транскрипции препятствуют клеточные белки APOBEC3 и SAMHD1. Обратная транскрипция моделируется как обобщенная реакция для трех процессов:

- 1) синтез минус-цепи ДНК на вирусной РНК,
- 2) синтез плюс-цепи ДНК,
- 3) образование двухцепочечной ДНК.

Эти процессы можно представить следующими уравнениями:

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

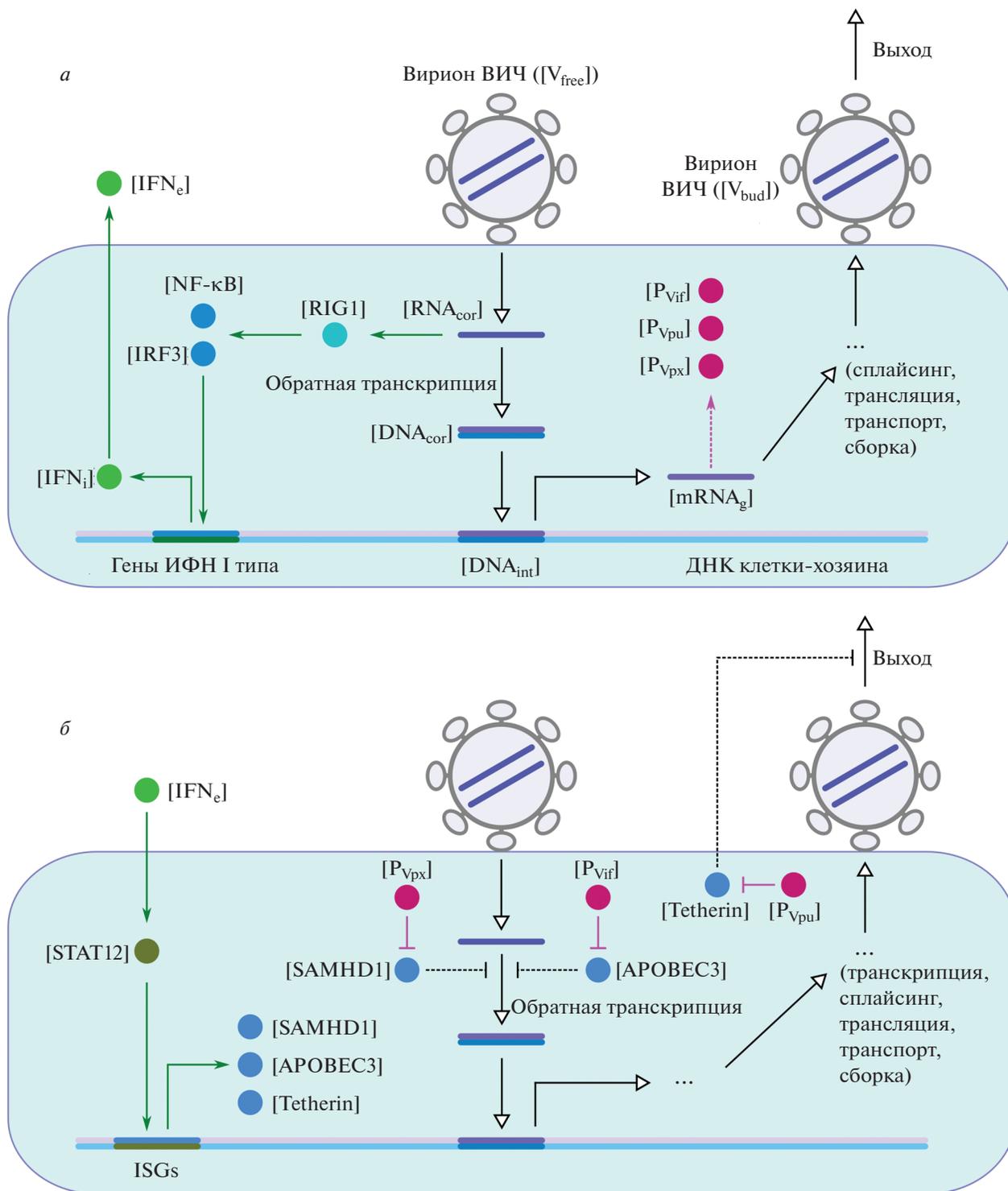


Рис. 1. Обобщенная схема основных процессов внутриклеточного онтогенеза ВИЧ и реакции системы ИФН, представленные в модели. *a* – Репликация вируса (—▷), синтез вспомогательных вирусных белков (---▷), распознавание вируса, приводящее к секреции ИФН (—→); *b* – сигнальный путь ИФН, приводящий к образованию белков, блокирующих стадии вирусной репликации (—→), блокирование вспомогательными вирусными белками этих факторов (—). Серым цветом обозначены следующие стадии процесса репликации вируса: транскрипция вирусных мРНК, сплайсинг, трансляция белков, транспорт к мембране, сборка вирусных частиц; подробные схемы этих процессов представлены в работе [8].

$$\frac{d[\text{DNA}_{\text{cor}}]}{dt} = k_{\text{RT}}[\text{RNA}_{\text{cor}}] - (k_{\text{DNA}_t} + d_{\text{DNA}_{\text{cor}}})[\text{DNA}_{\text{cor}}], \quad (4)$$

где RNA_{cor} – число молекул геномной РНК в цитоплазме, DNA_{cor} – число молекул вирусной ДНК, синтезированных в процессе обратной транскрипции.

Интеграция вирусной ДНК в геном

После завершения фазы обратной транскрипции в CD4^+ Т-клетке синтезированную вирусную ДНК связывает вирусный фермент интегразы, который вместе с другими белками формирует преинтеграционный комплекс для транспортировки вирусной ДНК в ядро клетки. Под действием интегразы ДНК встраивается в геном. Процесс встраивания вирусной ДНК в хромосомную ДНК клетки-хозяина назван интеграцией, а вирусная ДНК, встроившаяся в геном клетки, – провирусом [8].

$$\frac{d[\text{DNA}_{\text{nuc}}]}{dt} = k_{\text{DNA}_t}[\text{DNA}_{\text{cor}}] - (k_{\text{int}} + d_{\text{DNA}_{\text{nuc}}})[\text{DNA}_{\text{nuc}}], \quad (5)$$

$$\frac{d[\text{DNA}_{\text{int}}]}{dt} = k_{\text{int}}[\text{DNA}_{\text{nuc}}] - d_{\text{DNA}_{\text{int}}}[\text{DNA}_{\text{int}}]. \quad (6)$$

Здесь DNA_{nuc} – число молекул вирусной ДНК в ядре, DNA_{int} – число молекул вирусной ДНК, интегрированных в геном клетки.

Транскрипция

Транскрипция вирусной РНК с интегрированной в геном хозяина провирусной ДНК начинается, когда клетка-хозяин получает сигнал активации. В ядре идет синтез трех типов вирусной мРНК: полноразмерной mRNA_g (~9 т.н.), однократно сплайсированной mRNA_{ss} (~4 т.н.) и двукратно сплайсированной mRNA_{ds} (~2 т.н.) [9]. После транскрипции все эти мРНК транспортируются в цитоплазму: полноразмерная mRNA_{C_g} , однократно сплайсированная $\text{mRNA}_{C_{ss}}$, двукратно сплайсированная $\text{mRNA}_{C_{ds}}$. Существует временная регуляция транскрипции и экспорта в цитоплазму вирусных мРНК с помощью вирусных белков Tat и Rev.

$$\frac{d[\text{mRNA}_g]}{dt} = TR[\text{DNA}_{\text{int}}] - (k_{e\text{RNA}_g}f_{\text{Rev}} + k_{\text{ssRNA}_g}(1 - \beta f_{\text{Rev}}) + d_{\text{RNA}_g}) \times [\text{mRNA}_g], \quad (7)$$

$$\frac{d[\text{mRNA}_{ss}]}{dt} = (1 - \beta f_{\text{Rev}})k_{\text{ssRNA}_g}[\text{mRNA}_g] - (k_{e\text{RNA}_{ss}}f_{\text{Rev}} + d_{\text{RNA}_{ss}} + k_{\text{dsRNA}_{ss}}(1 - \beta f_{\text{Rev}})) \times [\text{mRNA}_{ss}], \quad (8)$$

$$\frac{d[\text{mRNA}_{ds}]}{dt} = k_{\text{dsRNA}_{ss}}(1 - \beta f_{\text{Rev}})[\text{mRNA}_{ss}] - (k_{e\text{RNA}_{ds}} + d_{\text{RNA}_{ds}})[\text{mRNA}_{ds}], \quad (9)$$

$$\frac{d[\text{mRNA}_{C_g}]}{dt} = f_{\text{Rev}}k_{e\text{RNA}_g}[\text{mRNA}_g] - (d_{\text{RNA}_g} + k_{\text{tp,RNA}})[\text{mRNA}_{C_g}], \quad (10)$$

$$\frac{d[\text{mRNA}_{C_{ss}}]}{dt} = f_{\text{Rev}}k_{e\text{RNA}_{ss}}[\text{mRNA}_{ss}] - d_{\text{RNA}_{ss}}[\text{mRNA}_{C_{ss}}], \quad (11)$$

$$\frac{d[\text{mRNA}_{C_{ds}}]}{dt} = k_{e\text{RNA}_{ds}}[\text{mRNA}_{ds}] - d_{\text{RNA}_{ds}}[\text{mRNA}_{C_{ds}}]. \quad (12)$$

Функция скорости транскрипции, обозначенная TR (ч^{-1}), представлена в виде:

$$TR = TR_{\text{cell}} + TR_{\text{Tat}}f_{\text{Tat}},$$

зависимости f_{Tat} и f_{Rev} описываются уравнениями Михаэлиса–Ментен [8, 33, 48, 50]:

$$f_{\text{Tat}} = \frac{[\text{P}_{\text{Tat}}]}{\theta_{\text{Tat}} + [\text{P}_{\text{Tat}}]}, \quad f_{\text{Rev}} = \frac{[\text{P}_{\text{Rev}}]}{\theta_{\text{Rev}} + [\text{P}_{\text{Rev}}]}.$$

Трансляция вирусных белков

Вирусные мРНК кодируют как белки, входящие в состав вириона и необходимые для его сборки: Tat, Rev, белки-предшественники Gag-Pol, Gag, Env (gp160), – так и вспомогательные белки ВИЧ: Vpr, Vpx, Vif, – противодействующие ответу системы ИФН.

$$\frac{d[\text{P}_{\text{Tat}}]}{dt} = k_{\text{trans}}f_{\text{ds,Tat}}[\text{mRNA}_{C_{ds}}] - d_{\text{Tat}}[\text{P}_{\text{Tat}}], \quad (13)$$

$$\frac{d[\text{P}_{\text{Rev}}]}{dt} = k_{\text{trans}}f_{\text{ds,Rev}}[\text{mRNA}_{C_{ds}}] - d_{\text{Rev}}[\text{P}_{\text{Rev}}], \quad (14)$$

$$\frac{d[\text{P}_{\text{GagPol}}]}{dt} = k_{\text{trans}}f_{g,\text{GagPol}}[\text{mRNA}_{C_g}] - (d_{\text{GagPol}} + k_{\text{tp,GagPol}})[\text{P}_{\text{GagPol}}], \quad (15)$$

$$\frac{d[\text{P}_{\text{Gag}}]}{dt} = k_{\text{trans}}f_{g,\text{Gag}}[\text{mRNA}_{C_g}] - (d_{\text{Gag}} + k_{\text{tp,Gag}})[\text{P}_{\text{Gag}}], \quad (16)$$

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

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

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

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

Здесь: P_j – число молекул белка j в цитоплазме, $j = \{Tat, Rev, Gag-Pol, Gag, gp160, Vpu, Vpx, Vif\}$.

Сборка и созревание вирусных частиц

На поздней фазе цикла репликации ВИЧ белки-предшественники Gag-Pol, Gag, Env (gp160) и молекулы вирусной РНК перемещаются к мембране.

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

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

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

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

Здесь

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

где $P_{mem, j}$ – число молекул белка j на мембране, $j = \{Gag-Pol, Gag, gp160\}$; RNA_{mem} – число молекул полноразмерной РНК на мембране.

На мембране происходит сборка и образование превирсионного комплекса (V_{virion}), который затем отпочковывается (V_{bud}). Первоначально незрелый отпочковавшийся вирион впоследствии созревает (V_{mat}) и выходит из клетки – уже как инфекционная вирусная частица. Процессу выхода препятствует ИФН-стимулированный белок Tetherin. Вспомогательный вирусный белок Vpu транспортируется к мембране для захвата молекул белка Tetherin.

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

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

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

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

где $P_{mem, Vpu}$ – число молекул белка Vpu на мембране.

Активация синтеза интерферона в клетке

В распознавании вирусной РНК в клетке участвуют белки RIG1, NF-κB и IRF3, индуцирующие транскрипцию генов, экспрессия которых приводит к синтезу внутриклеточного ИФН.

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

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

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

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

где IFN_i – концентрация внутриклеточного ИФН (пг мл⁻¹).

Синтез ИФН-стимулированных белков

Синтезированный ИФН выходит из клетки и связывается с соответствующим рецептором IFNAR на мембране других клеток, активируя димеризацию белков STAT1 и STAT2 с образова-

Таблица 2. Параметры, к которым функционал J наиболее чувствителен

Параметр	(-)	Параметр	(+)
k_{ISG}	234.7	TR_{Tat}	299.8
k_{STAT}	234.3	k_{RT}	260.2
$N_{Gag}k_{comb}$	200.3	$f_{g,Gag}k_{trans}$	200.6
k_{TPRNA}	188.2	k_{comb}	200.3
f_{SAM}	119.0	k_{fuse}	152.9
f_{Teth}	88.6	k_{DNA_e}	144.0
d	73.7	k_{int}	108.6
d_{Vpu}	54.5	k_{mat}	106.6
d_{DNAcor}	41.9	k_{bind}	81.0
d_{comb}	40.3	d_{IFN_e}	80.6
Θ_{Rev}	33.5	f_{Vpu}	63.9
d_{RNAss}	32.2	$f_{ss,Vpu}$	63.9

нием гомодимера (STAT1)₂ или гетеродимера STAT1-STAT2 (в модели обозначен как STAT12). Эти димерные комплексы индуцируют активацию ISGs в ядре, в том числе кодирующих белки-супрессоры репликации ВИЧ: APOBEC3, SAMHD1, Tetherin. В уравнениях для APOBEC3, SAMHD1 и Tetherin учтена убыль этих белков за счет их деактивации вспомогательными белками ВИЧ:

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

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

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

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

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

Здесь IFN_e – концентрация ИФН вне клетки (пг мл⁻¹).

Анализ чувствительности модели

Параметры модели, представленные в табл. 1, основаны на литературных данных [14, 22, 24–68]

и оценены на основе различных экспериментальных систем. Часть параметров по внутриклеточной репликации ВИЧ прокалибрована в работе [8]. Численные значения скоростей образования и деградации некоторых белков, а также коэффициентов воздействия одних белков на другие неизвестны. В данной работе мы оценивали значения соответствующих параметров, исходя из имеющихся данных по их влиянию на ингибируемые ими белки. Параметры f_{APO} , f_{SAM} , f_{Teth} , отвечающие за ингибирование стадий репликации ВИЧ соответствующими ИФН-стимулируемыми белками (APOBEC3, SAMHD1, Tetherin), определены путем согласования динамики переменных модели и экспериментальных данных [22, 47, 69]. Так, в результате взаимодействия ИФН-стимулированных и вспомогательных белков количество вирусной ДНК, полученной в результате обратной транскрипции, падает в среднем на 50% при наличии APOBEC3 [69] и еще на 50% при наличии SAMHD1 [47], белок Tetherin сокращает выход вирионов на 40% [22].

Таким образом, параметры модели можно варьировать в определенных диапазонах, что связано с недостатком экспериментальных данных, однако использованные нами оценки позволяют успешно описать кинетику рассматриваемых процессов. Появление новых количественных данных о внутриклеточных процессах реакции системы ИФН при ВИЧ-инфекции позволит уточнить соответствующие параметры модели и интервалы их физиологической изменчивости.

В табл. 2 приведены параметры модели (p_i), к вариации которых функционал $J(p) = \int_0^T V_{mat} dt$, равный площади под кривой числа вышедших из клетки частиц вируса на временном интервале $[0, T]$, имеет наибольшую чувствительность, и значения нормированных компонент вектора градиента функционала ($p_i \frac{\partial J}{\partial p_i}$). Параметры разделены на две группы: имеющие так называемый “отрицательный” эффект (при небольшом увеличении значения параметра значение функционала уменьшается) и “положительный” эффект (при увеличении значения параметра функционал увеличивается).

Анализ чувствительности модели к малым возмущениям параметров позволил определить наиболее значимые для репликации ВИЧ четыре стадии ответной реакции системы ИФН, которые могут быть потенциальными мишенями для противовирусных препаратов.

1. Активация димеризации белков STAT1 и STAT2 с образованием гомодимера (STAT1)₂ или гетеродимера STAT1-STAT2 и последующая активация синтеза ИФН-стимулированных белков

(k_{STAT} – константа скорости синтеза гетеродимера STAT12).

2. Активация синтеза ИФН-стимулированных белков (k_{ISG} – константа скорости активации трансляции белков, кодируемых ISGs).

3. Противодействие белка SAMHD1 процессу обратной транскрипции (f_{SAM} – константа скорости подавления синтеза ДНК белком SAMHD1).

4. Ингибирование выхода созревших вирионов во внеклеточное пространство белком Tetherin (f_{Teth} – константа скорости захвата вирионов белком Tetherin).

Анализ чувствительности модели выполнен с помощью метода сопряженных уравнений [70, 71]; программная реализация метода сопряженных уравнений – на языке Python.

ЧИСЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчеты на модели (1)–(37) произведены для значений параметров модели, приведенных в табл. 1, при нулевом векторе начальных данных, кроме двух его компонент: числа свободных вирусных частиц: $V_{\text{free}}(0) = 4$ (частицы) – и внеклеточного ИФН: $\text{IFN}_e(0) = 100$ (пг/мл). На рис. S1a–e и рис. S2a–g (см. Дополнительные материалы на сайте http://www.molecbio.ru/downloads/2023/4/suppr_Gainova_rus.pdf) приведены графики процессов в инфицированной клетке. Наиболее детальные экспериментальные данные по всему жизненному циклу ВИЧ приведены в работе [40]. Кинетические кривые (рис. S1 и S2), отражающие основные стадии репликации ВИЧ, соответствуют процессам, приведенным на рис. 1. Сравнение расчетов для различных концентраций внеклеточного ИФН: $\text{IFN}_e(0) = 0$ (пг/мл) и $\text{IFN}_e(0) = 100$ (пг/мл), – показало (рис. S2d), что при нулевой начальной концентрации внеклеточного ИФН суммарное число вышедших из клетки вирусных частиц увеличивается почти на порядок, а уменьшение начальной концентрации в два раза: $\text{IFN}_e(0) = 50$ (пг/мл) – увеличивает это число примерно в 1.5 раза. Аналогично, сравнивая суммарное количество произведенного внутриклеточного ИФН для различных концентраций: $\text{IFN}_e(0) = 0, 50, 100$ (пг/мл) (рис. S2e), – заключаем, что это количество уменьшается в 4 раза при $\text{IFN}_e(0) = 100$ (пг/мл) по сравнению с результатами, полученными при нулевой начальной концентрации внеклеточного ИФН.

На рис. S3 и S4 (см. Дополнительные материалы на сайте http://www.molecbio.ru/downloads/2023/4/suppr_Gainova_rus.pdf) проанализировано суммарное количество произведенного внутриклеточного ИФН и суммарное число вышедших из клетки вирусов при варьировании параметров модели ($d, d_{\text{comb}}, d_{\text{DNAcor}}, k_{\text{int}}, k_{\text{fuse}}, k_{\text{RT}}$)

для начальных данных: $V_{\text{free}}(0) = 4$ (частицы), $\text{IFN}_e(0) = 0$ (пг/мл).

На рис. S3a, б представлены графики для трех различных значений параметра d , где d – скорость деградации свободных вирионов, $d = 0.9, 1.5, 0.38$ (ч^{-1}) (последнее значение, d_{tab} , – табличное, см. табл. 1). Показано, что суммарное число вышедших из клетки вирусов при $d = 0.9$ (ч^{-1}) почти в два раза меньше, чем при $d = d_{\text{tab}}$, и в 7 раз меньше при $d = 1.5$ (ч^{-1}), чем при $d = d_{\text{tab}}$. При варьировании параметра d_{comb} (скорость деградации вириона) суммарное число вышедших из клетки вирусов меняется незначительно (рис. S3в), а графики суммарного количества произведенного внутриклеточного ИФН (рис. S3г) при всех трех значениях этого параметра: $d_{\text{comb}} = 0.33, 1.25, 0.52$ (ч^{-1}) (последнее значение – из табл. 1) – совпадают. На рис. S3д, S3е представлены графики при изменении параметра d_{DNAcor} , где d_{DNAcor} – величина, обратная времени жизни провирусной ДНК в цитоплазме; $d_{\text{DNAcor}} = 0.016, 0.2, 0.03$ (ч^{-1}) (последнее значение – из табл. 1). Показано, что увеличение значения параметра d_{DNAcor} до 0.2 (ч^{-1}) по сравнению с табличным уменьшает суммарное число вышедших из клетки вирусов почти в два раза.

Графики расчетов при варьировании параметров: k_{int} (скорость интеграции), k_{fuse} (скорость слияния вириона с клеткой), k_{RT} (скорость обратной транскрипции) – представлены на рис. S4. Здесь можно отметить графики S4б и S4д (см. Дополнительные материалы на сайте http://www.molecbio.ru/downloads/2023/4/suppr_Gainova_rus.pdf). На рис. S4б показано, что суммарное число вышедших из клетки вирусов при $k_{\text{int}} = 10$ в 2.5 раза больше, чем при $k_{\text{int}} = 0.07$. На рис. S4д показано существенное влияние изменения скорости обратной транскрипции на суммарное количество произведенного внутриклеточного ИФН: при $k_{\text{RT}} = 1.02$ (ч^{-1}) это количество в два раза меньше, чем при табличном значении $k_{\text{RT}} = 0.43$ (ч^{-1}).

Расчеты выполнены с помощью пакета программ STEP [72], разработанного в Институте математики им. С.Л. Соболева СО РАН (г. Новосибирск).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследований, посвященных моделированию реакции системы ИФН внутри клеток достаточно мало [73, 74]. В данной работе нами впервые построена и прокалибрована высокоразмерная модель, интегрирующая процессы репликации ВИЧ в клетке, индукцию реакции ИФН внутриклеточной системы врожденного иммунитета и противодействие ей со стороны вирусных белков. По-

строенная модель позволяет изучить в деталях взаимодействие системы ИФН и противодействующих ей вирусных механизмов и найти в этой “запутанной” сети чувствительные стадии для использования в качестве терапевтических мишеней [75–77]. Например, анализ чувствительности позволяет заключить, что ингибирование выхода созревших вирионов ВИЧ белком Tetherin — одно из наиболее значимых воздействий на продукцию инфекционных вирусов. Скорость захвата вирусных белков (f_{Teth}) оказывает существенный “отрицательный” эффект на созревание вирионов, тогда как скорость захвата белка Tetherin белком Vpu (f_{Vpu}) входит в список параметров с наибольшим “положительным” эффектом для вируса. Не исключено, что блокирование функций вирусного белка Vpu можно рассматривать как потенциальную мишень в таргетной терапии ВИЧ.

Следует отметить, что все построенные модели учитывают исключительно противовирусный эффект системы ИФН. Вместе с тем, в исследованиях хронических вирусных инфекций установлена роль ИФН в развитии воспалительных реакций иммунной системы и негативной регуляции активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета, что приводит к ослаблению иммунных реакций [78–80]. Эта двоякая роль ИФН свидетельствует о нелинейности и плейотропии регуляторных процессов, индуцируемых этими цитокинами на длительных временных промежутках, что связано с активацией большого числа ISGs. Таким образом, необходимо дальнейшее развитие моделей для описания регуляторных механизмов влияния ИФН на клетки при вирусных инфекциях, характеризующихся длительной персистенцией.

Разработка новых мультимодальных подходов, сочетающих антиретровирусную и иммуномодулирующую терапию с участием ИФН, к лечению хронических инфекций, вызванных ВИЧ (более 1 млн инфицированных в Российской Федерации), требует познания сложнейших механизмов, определяющих специфическую модальность действия ИФН. Полученные в нашей работе результаты — еще один шаг на пути познания этих механизмов, что позволит выделить в качестве перспективных мишеней для воздействия наиболее значимые контуры в многоуровневых сетях регуляции в иммунной системе [75, 81].

Авторы благодарны рецензентам и редакторам за важные замечания и исправления в процессе работы над статьей.

Работа выполнена в рамках Государственного задания (проект FWNF-2022-0015; И.А. Гайнова) и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-01-00352; А.Е. Соболева, Д.С. Гребенников, Г.А. Бочаров).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zinkernagel R.M., Hengartner H. (2004) On immunity against infections and vaccines: credo 2004. *Scand J. Immunol.* **60**(1–2), 9–13.
Erratum in: *Scand J. Immunol.* **60**(3), 327.
<https://doi.org/10.1111/j.0300-9475.2004.01460.x>
- Hardy G., Sieg S., Rodriguez B., Anthony D., Asaad R., Jiang W., Mudd J., Schacker T., Funderburg N., Pilch-Cooper H., Debernardo R., Rabin R., Lederman M., Harding C. (2013) Interferon- α is the primary plasma type-I IFN in HIV-1 infection and correlates with immune activation and disease markers. *PLoS One.* **8**, e56527.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056527>
- Sandler N.G., Bosinger S.E., Estes J.D., Zhu R., Tharp G.K., Boritz E., Levin D., Wijeyesinghe S., Makamdop K., del Prete G., Hill B., Timmer J.K., Reiss E., Yarden G., Darko S., Contijoch E., Todd J.P., Silvestri G., Nason M., Norgren Jr. R., Keele B., Rao S., Langer J., Lifson J., Schreiber G., Douek D. (2014) Type I interferon responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression. *Nature.* **511**, 601–605.
<https://doi.org/10.1038/nature13554>
- Doyle T., Goujon C., Malim M.H. (2015) HIV and interferons: who’s interfering with whom? *Nat. Rev.* **13**, 403–413.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3449>
- Browne E.P., Letham B., Rudin C. (2016) A computational model of inhibition of HIV-1 by interferon- α . *PLoS One.* **11**(3), e0152316.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152316>
- Lavigne G.M., Russell H., Sherry B., Ke R. (2021) Autocrine and paracrine interferon signalling as ‘ring vaccination’ and ‘contact tracing’ strategies to suppress virus infection in a host. *Proc. R. Soc. B.* **288**(1945), 20203002.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2020.3002>
- Iwasaki A. (2012) A virological view of innate immune recognition. *Annu. Rev. Microbiol.* **66**, 177–196.
<https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150203>
- Shcherbatova O., Grebennikov D., Sazonov I., Meyers A., Bocharov G. (2020) Modeling of the HIV-1 life cycle in productively infected cells to predict novel therapeutic targets. *Pathogens.* **9**(4), 255.
<https://doi.org/10.3390/pathogens9040255>
- Черешнев В.А., Бажан С.И., Бахметьев Б.А., Гайнова И.А., Бочаров Г.А. (2012) Системный анализ патогенеза ВИЧ инфекции. *Успехи современной биологии.* **132**(2), 115–140.
- Chereshnev V.A., Bocharov G., Bazhan S., Bachmeteyev B., Gainova I., Likhoshvai V., Argilaguet J.M., Martinez J.P., Rump J.A., Mothe B., Brander C., Meyers A. (2013) Pathogenesis and treatment of HIV infection: the cellular, the immune system and the neuroendocrine systems perspective. *Int. Rev. Immunol.*

- 32(3), 282–306.
<https://doi.org/10.3109/08830185.2013.779375>
11. Li G., Clercq E.De. (2016) HIV genome-wide protein associations: a review of 30 years of research. *ASM J. Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **80**(3), 679–731.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00065-15>
 12. Черешнев В.А., Бочаров Г.А., Ким А.В., Бажан С.И., Гайнова И.А., Красовский А.Н., Шмагель Н.Г., Иванов А.В., Сафронов М.А., Третьякова Р.М. (2016) Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ-инфекции. Москва–Ижевск, Институт компьютерных исследований. 230 с.
 13. Neil S., Bieniasz P. (2009) Human immunodeficiency virus, restriction factors, and interferon. *J. Interferon Cytokine Res.* **29**(9), 569–580.
<https://doi.org/10.1089/jir.2009.0077>
 14. Rinas M. (2016) Data-driven modeling of the dynamic competition between virus infection and the antiviral interferon response. *Dissertation for the degree of Doctor of Natural Sciences*. Combined Faculty for the Natural Sciences and Mathematics of the University of Heidelberg, Germany. http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/18987/1/Thesis_Melanie_Rinas.pdf.
 15. Marsili G., Remoli A.L., Sgarbanti M., Perrotti E., Fragale A., Battistini A. (2012) HIV-1, interferon and the interferon regulatory factor system: an interplay between induction, antiviral responses and viral evasion. *Cytokine Growth Factor Rev.* **23**, 255–270.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2012.06.001>
 16. Colomer-Lluch M., Ruiz A., Moris A., Prado J.G. (2018) Restriction factors: from intrinsic viral restriction to shaping cellular immunity against HIV-1. *Front. Immunol.* **9**, 2876.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02876>
 17. Зотова А.А., Атемасова А.А., Филатов А.В., Мазуров Д.В. (2019) Факторы рестрикции вируса иммунодефицита человека и их неоднозначная роль в инфекции. *Молекуляр. биология.* **53**(2), 240–255.
 18. Chintala K., Mohareer K., Banerjee S. (2021) Dodging the host interferon-stimulated gene mediated innate immunity by HIV-1: a brief update on intrinsic mechanisms and counter-mechanisms. *Front. Immunol.* **12**, 716927.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716927>
 19. Gillick K., Pollpeter D., Phalora P., Kim E.-Y., Wolinsky S.M., Malim M.H. (2013) Suppression of HIV-1 infection by APOBEC3 proteins in primary human CD4⁺ T cells is associated with inhibition of processive reverse transcription as well as excessive cytidine deamination. *J. Virol.* **87**(3), 1508–1517.
<https://doi.org/10.1128/JVI.02587-12>
 20. Goldstone D.C., Ennis-Adeniran V., Hedden J.J., Groom H.C.T., Rice G.I., Christodoulou E., Walker P.A., Kelly G., Haire L.F., Yap M.W., de Carvalho L.P.S., Stoye J.P., Crow Y.J., Taylor I.A., Webb M. (2011) HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature.* **480**(7377), 379–382.
<https://doi.org/10.1038/nature10623>
 21. Descours B., Cribier A., Chable-Bessia C., Ayinde D., Rice G., Crow Y., Yatim A., Schwartz O., Laguette N., Benkirane M. (2012) SAMHD1 restricts HIV-1 reverse transcription in quiescent CD4⁺ T-cells. *Retrovirology.* **9**(1), 87.
<https://doi.org/10.1186/1742-4690-9-87>
 22. Casartelli N., Sourisseau M., Feldmann J., Guivel-Benhassine F., Mallet A., Marcelin A.-G., Guatelli J., Schwartz O. (2010) Tetherin restricts productive HIV-1 cell-to-cell transmission. *PLoS Pathog.* **6**(6), e1000955.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000955>
 23. Strebel K. (2013) HIV accessory proteins versus host restriction factors. *Curr. Opin. Virol.* **3**(6), 692–699.
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.08.004>
 24. Doranz B.J., Baik S.S.W., Doms R.W. (1999) Use of a gp120 binding assay to dissect the requirements and kinetics of human immunodeficiency virus fusion events. *J. Virol.* **73**, 10346–10358.
 25. Doms R.W., Moore J.P. (2000) HIV-1 membrane fusion. *J. Cell Biol.* **151**, F9–F14.
 26. Gallo S.A., Finnegan C.M., Viard M., Raviv Y., Dimitrov A., Rawat S.S., Puri A., Durell S., Blumenthal R. (2003) The HIV Env-mediated fusion reaction. *Biochim. Biophys. Acta.* **1614**, 36–50.
 27. Bocharov G., Chereshevnev V., Gainova I., Bazhan S., Bachmetyev B., Argilaguet J., Martinez J., Meyerhans A. (2012) Human immunodeficiency virus infection: from biological observations to mechanistic mathematical modelling. *Math. Model. Nat. Phenom.* **7**, 78–104.
 28. Ramratnam B., Bonhoeffer S., Binley J., Hurlay A., Zhang L., Mittler J.E., Markowitz M., Moore J.P., Perelson A.S., Ho D.D. (1999) Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet.* **354**, 1782–1785.
 29. Finzi D., Siliciano R.F. (1998) Viral dynamics in HIV-1 infection. *Cell.* **93**, 665–671.
 30. Heesters B.A., Lindqvist M., Vagefi P.A., Scully E.P., Schildberg F.A., Altfeld M., Walker B.D., Kaufmann D.E., Carroll M.C. (2015) Follicular dendritic cells retain infectious HIV in cycling endosomes. *PLoS Pathog.* **11**, 1–18.
 31. Raviv Y., Viard M., Bess J., Jr., Blumenthal R. (2002) Quantitative measurement of fusion of HIV-1 and SIV with cultured cells using photosensitized labeling. *Virology.* **293**, 243–251.
 32. Gallo S.A., Reeves J.D., Garg H., Foley B., Doms R.W., Blumenthal R. (2006) Kinetic studies of HIV-1 and HIV-2 envelope glycoprotein-mediated fusion. *Retrovirology.* **3**, 90.
<https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-90>
 33. Reddy B., Yin J. (1999) Quantitative intracellular kinetics of HIV type 1. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* **15**, 273–283.
 34. Zarrabi N., Mancini E., Tay J., Shahand S., Slood P.M. (2010) Modeling HIV-1 intracellular replication: two simulation approaches. *Procedia Comput. Sci.* **1**, 555–564.
 35. Hu W.S., Hughes S.H. (2012) HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**(10), a006882.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006882>
 36. Brussel A., Sonigo P. (2004) Evidence for gene expression by unintegrated human immunodeficiency virus type 1 DNA species. *J. Virol.* **78**, 11263–11271.
 37. Murray J.M., McBride K., Boesecke C., Bailey M., Amin J., Suzuki K., Baker D., Zaunders J.J., Emery S., Cooper D.A., Koelsch K.K., Kelleher A.D., PINT STUDY TEAM. (2012) Integrated HIV DNA accumulates prior to treatment while episomal HIV DNA records ongoing transmission afterwards. *AIDS.* **26**(5), 543–550.
 38. Vandegraaff N., Kumar R., Burrell C.J., Li P. (2001) Kinetics of human immunodeficiency virus type 1

- (HIV) DNA integration in acutely infected cells as determined using a novel assay for detection of integrated HIV DNA. *J. Virol.* **75**, 11253–11260.
39. Barbosa P., Charneau P., Dumey N., Clavel F. (1994) Kinetic analysis of HIV-1 early replicative steps in a coculture system. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* **10**, 53–59.
 40. Mohammadi P., Desfarges S., Barha I., Joos B., Zanger N., Muñoz M., Günthard H.F., Beerenwinkel N., Telenti A., Ciuffi A. (2013) 24 hours in the life of HIV-1 in a T cell line. *PLoS Pathog.* **9**(1), e1003161. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003161>
 41. Andreadis S.T., Palsson B.O. (1996) Kinetics of retrovirus mediated gene transfer: the importance of intracellular half-life of Retroviruses. *J. Theor. Biol.*, **182**, 1–20.
 42. Pellegrino M.G., Li G., Potash M.J., Volsky D.J. (1991) Contribution of multiple rounds of viral entry and reverse transcription to expression of human immunodeficiency virus type 1. A quantitative kinetic study. *J. Biol. Chem.* **266**, 1783–1788.
 43. Butler S.L., Hansen M.S., Bushman F.D. (2001) A quantitative assay for HIV DNA integration *in vivo*. *Nat. Med.* **7**, 631–634.
 44. Kustikova O.S., Wahlers A., Kuhlcke K., Stahle B., Zander A.R., Baum C., Fehse B. (2003) Dose finding with retroviral vectors: correlation of retroviral vector copy numbers in single cells with gene transfer efficiency in a cell population. *Blood.* **102**, 3934–3937.
 45. Siliciano J.D., Kajdas J., Finzi D., Quinn T.C., Chadwick K., Margolick J.B., Kovacs C., Gange S.J., Siliciano R. (2003) Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4⁺ T cells. *Nat. Med.* **9**, 727–728.
 46. Hultquist J.F., Harris R.S. (2009) Leveraging APOBEC3 proteins to alter the HIV mutation rate and combat AIDS. *Future Virol.* **4**(6), 605. <https://doi.org/10.2217/fvl.09.59>
 47. Laguette N., Sobhian B., Casartelli N., Ringeard M., Chable-Bessia C., Ségéral E., Yatim A., Emiliani S., Schwartz O., Benkirane M. (2013) SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature.* **474**, 654–657. <https://doi.org/10.1038/nature10117>
 48. Kim H., Yin J. (2005) Robust growth of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Biophys. J.* **89**, 2210–2221.
 49. Chen J., Grunwald D., Sardo L., Galli A., Plisov S., Nikolaichik O.A., Chen D., Lockett S., Larson D.R., Pathak V.K., Hu W.-Sh. (2014) Cytoplasmic HIV-1 RNA is mainly transported by diffusion in the presence or absence of Gag protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **111**(48), E5205–E5213. <https://doi.org/10.1073/pnas.14131691>
 50. Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M., Bazhan S.I., Gainova I.A., Chereshev V.A., Bocharov G.A. (2014) Mathematical model of the Tat-Rev regulation of HIV-1 replication in an activated cell predicts the existence of oscillatory dynamics in the synthesis of viral components. *BMC Genomics.* **15**(Suppl. 12), S1. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-S12-S1>
 51. Müller B., Tessmerand U., Schubert U., Kräusslich H.-S. (2000) Human immunodeficiency virus type 1 Vpr protein is incorporated into the virion in significantly smaller amounts than gag and is phosphorylated in infected cells. *J. Virol.* **74**(20), 9727–9731.
 52. Goila-Gaur R., Strebel K. (2008) HIV-1 Vif, APOBEC, and intrinsic immunity. *Retrovirology.* **5**, 51. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-5-51>
 53. Schwanhäusser B., Busse D., Li N., Dittmar G., Schuchhardt J., Wolf J., Chen W., Selbach M. (2011) Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature.* **473**, 337–342.
 54. Schwanhäusser B., Busse D., Li N., Dittmar G., Schuchhardt J., Wolf J., Chen W., Selbach M. (2013) Correction: Corrigendum: Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature.* **495**, 126–127.
 55. Buccitelli C., Selbach M. (2020) mRNAs, proteins and the emerging principles of gene expression control. *Nat. Rev. Genet.* **21**, 630–644.
 56. Qu N., Ma Z., Zhang M., Rushdi M.N., Krueger C.J., Chen A.K. (2018) Inhibition of retroviral Gag assembly by non-silencing miRNAs promotes autophagic viral degradation. *Protein Cell.* **9**, 640–651.
 57. Hare J.F., Taylor K. (1991) Mechanisms of plasma membrane protein degradation: recycling proteins are degraded more rapidly than those confined to the cell surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **88**, 5902–5906.
 58. Inamdar K., Floderer C., Favard C., Muriaux D. (2019) Monitoring HIV-1 assembly in living cells: insights from dynamic and single molecule microscopy. *Viruses.* **11**(1), 72. <https://doi.org/10.3390/v11010072>
 59. Sundquist W.I., Krausslich H.G. (2012) HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**(7), a006924. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006924>
 60. Ivanchenko S., Godinez W.J., Lampe M., Kräusslich H.G., Eils R., Rohr K., Bräuchle C., Müller B., Lamb D.C. (2009) Dynamics of HIV-1 assembly and release. *PLoS Pathog.* **5**(11), e1000652. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000652>
 61. Freed E.O. (2015) HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**(8), 484–496. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3490>
 62. Swanson C.M., Malim M.H. (2008) SnapShot: HIV-1 proteins. *Cell.* **133**(4), 742. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.005>
 63. Chojnacki J., Staudt T., Glass B., Bingen P., Engelhardt J., Anders M., Schneider J., Müller B., Hell S.W., Krausslich H.G. (2012) Maturation-dependent HIV-1 surface protein redistribution revealed by fluorescence nanoscopy. *Science.* **338**, 524–528.
 64. Könnnyü B., Sadiq S.K., Turányi T., Hírmondó R., Müller B., Kräusslich H.G., Coveney P.V., Müller V. (2013) Gag-Pol processing during HIV-1 virion maturation: a systems biology approach. *PLoS Comput. Biol.* **9**(6), e1003103. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003103>
 65. Prakash A., Levy D.E. (2006) Regulation of IRF7 through cell type-specific protein stability. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **342**(1), 50–56.
 66. Gelais C.S., Kim S.H., Ding L., Yount J.S., Ivanov D., Spearman P., Wu L. (2016) A putative cyclin-binding motif in human samhd1 contributes to protein phosphorylation, localization, and stability. *J. Biol. Chem.* **291**(51), 26332–26342.
 67. Dubé M., Bego M., Paquay C., Cohen E. (2010) Modulation of HIV-1-host interaction: role of the Vpu accessory protein. *Retrovirology.* **7**, 114. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-7-114>

68. Baldauf H.M., Pan X., Erikson E., Schmidt S., Dadacha W., Burggraf M., Schenkova K., Ambiel I., Wabnitz G., Gramberg T., Panitz S., Flory E., Landau N.R., Sertel S., Rutsch F., Lasitschka F., Kim B., König R., Fackler O.T., Keppler O.T. (2012) SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4⁺ T-cells. *Nat. Med.* **18**(11), 1682–1688.
69. Bishop K.N., Verma M., Kim E.-Y., Wolinsky S.M., Malim M.H. (2008) APOBEC3G inhibits elongation of HIV-1 reverse transcripts. *PLoS Pathog.* **4**(12), e1000231. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000231>
70. Марчук Г.И. (2006) Сопряженные уравнения и их применения. *Труды ИММ УрО РАН.* **12**(1), 184–195.
71. Marchuk G.I., Shutyaev V., Bocharov G. (2005) Adjoint equations and analysis of complex systems: application to virus infection modelling. *J. Comput. Appl. Math.* **184**(1), 177–204.
72. Фадеев С.И., Покровская С.А., Березин А.Ю., Гайнова И.А. (1998) Пакет программ СТЕР для численного исследования систем нелинейных уравнений и автономных систем общего вида. Описание работы пакета СТЕР на примерах задач из учебного курса “Инженерная химия каталитических процессов”. Новосибирск: НГУ. 198 с.
73. Rand U., Rinas M., Schwerk J., Nöhren G., Linnes M., Kröger A., Flossdorf M., Kály-Kullai K., Hauser H., Höfer T., Köster M. (2012) Multi-layered stochasticity and paracrine signal propagation shape the type-I interferon response. *Mol. Syst. Biol.* **8**, 584.
74. Huang Y., Dai H., Ke R. (2019) Principles of effective and robust innate immune response to viral infections: a multiplex network analysis. *Front. Immunol.* **10**, 1736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01736>
75. He B., Tran J.T., Sanchez D.J. (2019) Manipulation of type I interferon signaling by HIV and AIDS-associated viruses. *J. Immunol. Res.* **4**, 8685312. <https://doi.org/10.1155/2019/8685312>
76. Conway J.M., Ribeiro R.M. (2018) Modeling the immune response to HIV infection. *Curr. Opin. Syst. Biol.* **12**, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2018.10.006>
77. Ranganath N., Sandstrom T.S., Fadel S., Côté S.C., Angel J.B. (2016) Type I interferon responses are impaired in latently HIV infected cells. *Retrovirology.* **13**(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12977-016-0302-9>
78. Cheng L., Yu H., Li G., Li F., Ma J., Li J., Chi L., Zhang L., Su L. (2017) Type I interferons suppress viral replication but contribute to T cell depletion and dysfunction during chronic HIV-1 infection. *JCI Insight.* **2**(12), e94366. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94366>
79. Carnathan D., Lawson B., Yu J., Patel K., Billingsley J.M., Tharp G.K., Delmas O.M., Dawoud R., Wilkinson P., Nicolette C., Cameron M.J., Sekaly R.P., Bosinger S.E., Silvestri G., Vanderford T.H. (2018) Reduced chronic lymphocyte activation following interferon alpha blockade during the acute phase of simian immunodeficiency virus infection in rhesus macaques. *J. Virol.* **92**(9), e01760-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01760-17>
80. Sanchez D.J., Miranda D., Jr., Marsden M.D., Dizon T.M.A., Bontemps J.R., Davila S.J., Del Mundo L.E., Ha T., Senaati A., Zack J.A., Cheng G. (2015) Disruption of type I interferon induction by HIV infection of T cells. *PLoS One.* **10**(9), e0137951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137951>
81. Wong H.S., Germain R.N. (2018) Robust control of the adaptive immune system. *Semin. Immunol.* **36**, 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.009>

Mathematical Modeling of HIV Replicaton and the Response of the Interferon System

I. A. Gainova^{1, *}, A. E. Soboleva², D. S. Grebennikov^{3, 4}, and G. A. Bocharov^{3, 4}

¹Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

²Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Moscow Region, 141701 Russia

³Marchuk Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119333 Russia

⁴Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991 Russia

*e-mail: gajnova@math.nsc.ru

Developing physiologically meaningful mathematical models that describe multilevel regulation in a complex network of immune processes, in particular, of the system of interferon-regulated virus reproduction processes, is a fundamental scientific problem, within the framework of an interdisciplinary systematic approach to research in immunology. Here, we have presented a detailed high-dimensional model describing HIV (human immunodeficiency virus) replication, the response of type I interferon (IFN) to penetration the virus into cell, and suppression of the action of IFN-induced proteins by HIV accessory ones. As a result, developed model for the first time includes interactions of all three processes. The mathematical model is a system of 37 non-linear ordinary differential equations including 78 parameters. The peculiarity of the model is that it describes not only the processes of the IFN response of the cell to virus infection, but also the mechanisms used by the virus to prevent effects of the IFN system.

Keywords: mathematical model, human immunodeficiency virus, replication, accessory proteins, type I interferon, interferon response, interferon-stimulated proteins