

ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗМНОЖЕНИЯ ВИРУСОВ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Н.А. Контаров¹, С.А. Гришунина², Н.В. Балаев¹, Н.В. Юминова¹, В.В. Зверев¹

¹ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия

²ФГБУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме. В работе проведен математический анализ размножения вирусов в культуре клеток с использованием математической модели Марчука с целью осуществления прогноза размножения вируса в той или иной культуре клеток. Полученные теоретические результаты хорошо согласуются с экспериментальными данными на примере размножения вируса краснухи в культуре клеток РК-13 и ВНК-21. Совокупность полученных теоретических и экспериментальных результатов можно применять для выбора оптимальной культуры клеток для размножения вирусов.

Ключевые слова: размножение вируса, культура клеток, математическая модель Марчука, устойчивый узел.

Введение

Известно, что выбор оптимальной для размножения вируса культуры клеток осуществляется экспериментально [5]. При этом не всегда учитываются данные по кинетике размножения вируса в данной культуре клеток. Размножение вируса в культуре клеток можно рассматривать как динамическую систему, поведение которой описывается математической моделью Марчука [4]. Качественный анализ системы дифференциальных уравнений данной модели, позволяет определить является данная система устойчивой или нет. Если система устойчива, то будет наблюдаться размножение вируса в культуре клеток, если неустойчива — размножения не будет и данная клеточная культура не подходит для культивирования соответствующего вируса. Таким образом, проведенный в работе математический анализ модели размножения вируса позволит выявлять наиболее оптимальные для размножения вируса культуры клеток.

Методы

В работе проведен качественный анализ системы дифференциальных уравнений модели размножения вируса в культуре клеток:

$$\begin{cases} \frac{dC_v}{dt} = -k_{C_v}VC_v - \gamma_{C_vL_e}C_vL_e - \mu_{C_v}C_v \\ \frac{dV}{dt} = k_vC_v - \gamma_{vF}VF - \mu_vV \end{cases}$$

где: C_v — численность популяции инфицированных вирусом клеток; t — время заражения (в сут.); $V(t)$ — численность популяции инфекционных вирусных частиц; $F(t)$ — количество иммуноглобулинов; $L_e(t)$ — численность специфических лимфоцитов-эффекторов; k_{C_v} — константа скорости размножения вируса; $\gamma_{C_vL_e}$ — константа скорости взаимодействия лимфоцитов-эффекторов с вирусом; μ_{C_v} — константа скорости гибели инфицированных клеток; γ_{vF} — константа скорости нейтрализации виру-

Авторы:

Контаров Н.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций отдела вирусологии ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия;

Гришунина С.А., студентка 4 курса механико-математического факультета ФГБУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

Балаев Н.В., к.б.н., научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций отдела вирусологии ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия;

Юминова Н.В., д.б.н., заместитель директора по науке ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия;

Зверев В.В., академик РАМН, д.б.н., профессор, директор ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия.

Адрес для переписки:

Контаров Николай Александрович
127549, Россия, Москва, ул. Мурановская, 6, кв. 218.
Тел.: (495) 674-01-99 (служебн.).
E-mail: kontarov@mail.ru

поступила в редакцию 02.09.2013
отправлена на доработку 12.10.2013
принята к печати 21.10.2013

© Контаров Н.А. и соавт., 2013

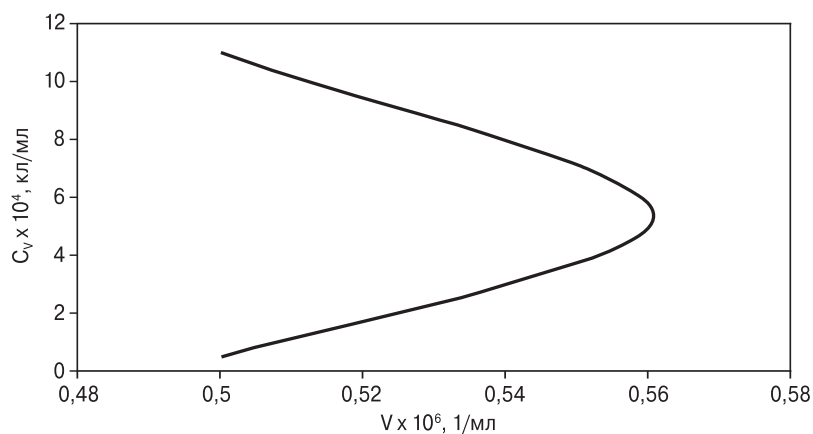


Рисунок. Фазовый портрет типа устойчивого узла, описывающий процесс размножения вируса краснухи в культуре клеток RK-13

са специфическими антителами; μ_v — константа скорости гибели вирусных частиц за счет неспецифических воздействий. Рассмотрим подробно какие процессы описывает каждый член данной системы дифференциальных уравнений: $k_c V C_v$ — описывает процесс возникновения новых зараженных клеток в результате взаимодействия инфекционных частиц V и интактных восприимчивых клеток C_v ; $\gamma_{C_v L_e} C_v L_e$ — уменьшение числа вирусинфицированных клеток за счет специфических лимфоцитов-эффекторов; $\mu_{C_v} C_v$ — гибель инфицированных клеток за счет размножения в них вируса; $k_v C_v$ — описывает процесс образования новых инфекционных вирусных частиц; $\gamma_{vF} V F$ — нейтрализация внеклеточных вирусных частиц антителами; $\mu_v V$ — удаление вирусных частиц за счет не иммунных факторов (температура, pH и т.д.). Все параметры, модели за исключением константы размножения вируса k_v взяты из литературных данных [2]. Значения k_v получены нами при аппроксимации кривой, описывающей кинетику увеличения инфекционного титра вируса краснухи в культуре клеток RK-13, методом наименьших квадратов [1]. Среднее значение k_v составило $0,035 \text{ сут}^{-1}$.

Результаты и обсуждение

В результате проведения качественного анализа данной системы дифференциальных уравнений получен фазовый портрет типа устой-

чивого узла (рис.). Из полученных результатов можно заключить, что процесс размножения вируса при используемых параметрах системы «вирус — клетка-хозяин» является устойчивым.

Из графика (рис.) видно первоначальное увеличение числа инфицированных вирусом клеток при уменьшении количества вирусных частиц в межклеточной среде (весь вирус проникает в клетки). Далее происходит гибель инфицированных клеток и увеличение количества вирусных частиц, отпочковывающихся от поверхности инфицированных клеток. Полученные в работе теоретические результаты были подтверждены экспериментально, исходя из результатов сравнительной оценки кинетики изменения относительного количества РНК вируса краснухи в культуре клеток RK-13 и ВНК-21 и титрования вируса по ЦПД в данных клеточных культурах [1, 3].

С помощью используемой в работе математической модели устойчивый процесс размножения вируса краснухи был определен для культуры клеток RK-13, для ВНК-21 процесс размножения являлся неустойчивым.

Тем самым, проведение качественного анализа используемой модели для каждого конкретного случая инфицирования той или иной культуры клеток, используя экспериментально полученные значения параметров модели, прежде всего, константы и других параметров, позволит определить наиболее оптимальную для размножения вируса культуру клеток.

Список литературы

1. Балаев Н.В. Оценка эффективности вакцинопрофилактики краснухи на территории РФ. — Дис. ... канд. биол. наук. — М., 2013. — 107 с.
2. Геронтология in silico: становление новой дисциплины: сб. науч. тр. / Под ред. Г.И. Марчука, В.Н. Анисимова, А.А. Романюхи, А.И. Яшина. — М.: БИНОМ, 2007. — 506 с.
3. Контаров Н.А., Балаев Н.В., Контарова Е.О., Юминова Н.В., Зверев В.В. Оценка эффективности вакцинопрофилактики краснухи с помощью математического моделирования // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 29–30.
4. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1991. — 299 с.
5. Мейхи Б. Вирусология. Методы. — М.: Мир, 1988. — 338 с.

THE STUDY OF VIRUSES REPRODUCTION IN CELL CULTURES BY THE METHOD OF MATHEMATICAL MODELING**Kontarov N.A.^a, Grishunina S.A.^b, Balaev N.V.^a, Yuminova N.V.^a, Zverev V.V.^a**^a *Research Institute of Vaccines and Sera of I.I. Mechnikov RAMS, Moscow, Russian Federation*^b *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

Abstract. In the study the mathematical analysis of viruses reproduction in cell culture using the Marchuk' mathematical model to predict reproduction of virus in one or another cell cultures has been conducted. The obtained theoretical results are corresponded to the experimental data on reproduction of rubella virus in cell cultures RK-13 and BHK-21. The sum of theoretical and experimental results can be used to select the optimal cell cultures for virus cumulation.

Key words: multiplication of the virus, cell culture, mathematical model Marchuk, a stable node.

Authors:

Kontarov N.A. ✉, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of the Children's Viral Infections, Department of Virology, Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, RAMS.

127549, Russian Federation, Moscow, Muranovskaya str., 6, 218.

Phone: +7 (495) 674-01-99 (office). E-mail: kontarov@mail.ru;

Grishunina S.A., 4th year student, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

Balaev N.V., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of childhood viral infections, Department of Virology, Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, RAMS, Moscow, Russian Federation;

Yuminova N.V., PhD, MD (Biology), Deputy Director of Research, Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, RAMS, Moscow, Russian Federation;

Zverev V.V., PhD, MD (Biology), Professor, Full Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Director, Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, RAMS, Moscow, Russian Federation.

References

1. Balaev N.V. *Otsenka effektivnosti vaktsinoprofilaktiki krasnukhi na territorii RF*. Diss. ... cand. biol. nauk [Evaluation of the effectiveness of vaccine prevention of rubella in the territory of the Russian Federation. Autoref. Cand. biol. sci. diss]. Moscow, 2013. 107 p.
2. Gerontologiya in silico: stanovlenie novoy distsipliny: sb. nauch. tr. (Pod red. G.I. Marchuka, V.N. Anisimova, A.A. Romanyukhi, A.I. Yashina) [Gerontology in silico: formation of a new discipline: collection of scientific. Work of inst. (Ed. by G.I. Marchuk, V.N. Anisimov, A.A. Romanuycha, A.I. Yashin)]. Moscow, BINOM, 2007. 506 p.
3. Kontarov N.A., Balaev N.V., Kontarova E.O., Yuminova N.V., Zverev V.V. Otsenka effektivnosti vaktsinoprofilaktiki krasnukhi s pomoshch'yu matematicheskogo modelirovaniya [Evaluation of the effectiveness of vaccine prevention of rubella by mathematical modeling]. *Zhurnal infektologii — Journal of Infectology*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 29–30.
4. Marchuk G.I. *Matematicheskie modeli v immunologii* [Mathematical models in immunology]. Moscow, Nauka, 1991. 299 p.
5. Meykhi B. *Virusologiya. Metody* [Virology. A practical approach]. Moscow, Mir, 1988. 338 p.

Received 02.09.2013

Revision received 12.10.2013

Accepted 21.10.2013