

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ ВОСПРИИМЧИВОСТИ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР К ВИРУСУ ГРИППА НА ОСНОВАНИИ КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУС-КЛЕТКА

М. Н. Косенко, Г. С. Онхонова, А. Б. Рыжиков

*ФБУ науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Россия*

Ключевым аспектом снижения неблагоприятных последствий пандемий и эпидемий гриппа является достоверная оценка риска вирусов гриппа с пандемическим потенциалом. Целью работы является разработка алгоритма оценки восприимчивости клеток-мишеней к вирусу гриппа. Данный алгоритм будет использован в процессе создания методики количественной оценки трансмиссивности вируса гриппа, которая является важным компонентом для углубления мониторинга и выявления новых штаммов вируса гриппа с пандемическим потенциалом.

Оценка восприимчивости клеток-мишеней основывается на стохастической модели изотермы Ленгмюра. Подобный подход был ранее использован для оценки зависимости риска инфекции COVID19 от концентрации и аффинности антител против SARS-CoV-2. При этом допускается ряд упрощений: 1) поливалентное взаимодействие вирусной частицы с рецепторами на поверхности клетки рассматривается в терминах теории Ленгмюра как взаимодействие одной молекулы адсорбата с одним активным центром; 2) поверхность клеточной культуры рассматривается в качестве поверхности адсорбента с локализованными активными центрами. При данных упрощениях вероятность обнаружения n вирусных частиц, связанных с клеточными рецепторами:

$$p_n = \frac{r_n z^n}{\sum_{n=0}^N r_n z^n}; \quad z = \frac{k_{on} c}{k_{off} + k_{in}}; \quad r_n = \left(\frac{1}{n!}\right) \left(\frac{N!}{N^n (N-n)!}\right),$$

где k_{on} и k_{off} – константы скоростей адсорбции и десорбции, k_{in} – константа скорости проникновения вируса в клетку N – количество сайтов связывания на поверхности культуры и c – концентрация вирусных частиц. Аналогично далее рассматривается конкуренция процессов проникновения со скоростью k_{in} и деактивации со скоростью k_l вирусных частиц в клетке. С учетом того, что в этом случае достаточно определить вероятность для $s = 0$, можем перейти от распределения вероятностей (1) к распределению Пуассона. Следовательно, может быть получена численная оценка ID50 как концентрация вирусных частиц, при которой с вероятностью 50% произойдет успешное проникновение $s \geq 1$ вирусов в клетку, и, как следствие, заражение клеточной культуры:

$$P(s \geq 1) = 1 - \exp \left(- \frac{k_{in} \sum_{n=1}^N n r_n \left(\frac{k_{on} ID_{50}}{k_{off} + k_{in}} \right)^n}{k_l \sum_{n=0}^N r_n \left(\frac{k_{on} ID_{50}}{k_{off} + k_{in}} \right)^n} \right) = \frac{1}{2}$$

В результате исследования была разработана теоретическая модель, описывающая заражение вирусом клеток-мишеней. Полученная модель связывает вероятность заражения с концентрацией вируса. Основными определяющими параметрами являются константы скоростей адсорбции, десорбции, проникновения и деградации вирусных частиц.