МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Тургунов Аброржон Махаматсолиевич
PhD, доцент, Ташкентский университет информационных технологий имени Мухаммада аль-Хорезми
a.turgunov@tuit.uz
Бердикулов Абдулазиз Абдукодир угли
Рахматуллаев Жасурбек Ёкубжон угли
Абдуллаев Хаётжон Кувондик угли
Абдулхамидов Аборбек Икромджон угли
Студенты, Ташкентский университет информационных технологий имени Мухаммада аль-Хорезми

Аннотация. *В данной научной работе рассматриваются методы моделирования взаимодействия вируса гепатита В и клеток печени. С помощью математического и компьютерного моделирования изучается влияние вируса на молекулярно-генетические регуляторные механизмы внутри клеток, выявляются различные функциональные режимы. Результаты исследования могут быть использованы для прогнозирования последствий инфекции на уровне организма и разработки новых подходов в биомедицине.*

Ключевые слова. *Вирус гепатита В, клетки печени, моделирование, молекулярно-генетическая система, регуляторные механизмы, биоинформатика.*

Annotatsiya. *Ushbu ilmiy ishda gepatit B virusi va jigar hujayralari o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirni modellashtirish uslublari tahlil qilinadi. Matematik va kompyuter modellashtirish orqali virusning hujayra ichidagi molekulyar-genetik regulyator mexanizmlarga ta’siri o‘rganilib, turli funktsional rejimlar aniqlanadi. Tadqiqot natijalari infeksiyaning organism darajasidagi oqibatlarini oldindan bashorat qilishda va biomeditsina sohasida yangi yondashuvlarni ishlab chiqishda qo‘llanilishi mumkin.*

Kalit so‘zlar. *Gepatit B virusi, jigar hujayralari, modellashtirish, molekulyar-genetik tizim, regulyator mexanizmlar, bioinformatika*

Abstract. *This scientific study analyzes modeling approaches for the interaction between the Hepatitis B virus and liver cells. Through mathematical and computer modeling, the influence of the virus on intracellular molecular-genetic regulatory mechanisms is examined, and various functional regimes are identified. The results of*

this research can be applied to predict infection outcomes at the organism level and to develop novel strategies in biomedicine.

Keywords. *Hepatitis B virus, liver cells, modeling, molecular-genetic system, regulatory mechanisms, bioinformatics.*

Одним из стремительно развивающихся направлений науки является биоинформатика, которая предоставляет широкие возможности для использования математических и компьютерных моделей при изучении механизмов саморегуляции живых систем. В данном научном исследовании рассматривается актуальная проблема как для здравоохранения Республики, так и для мировой медицины - инфекционные заболевания печени, в частности, связанные с вирусом гепатита В. В процессе исследования влияние вируса гепатита В на клетки печени - гепатоциты, а также его последствия анализируются с применением современных информационных технологий, включая методы биоинформатики и компьютерного моделирования.

Клетки печени и вируса гепатита В

Каждый год от 10 до 30 миллионов человек во всем мире инфицируются вирусом гепатита В (HBV). Большинство инфицированных составляют дети и подростки.

Вирус легко проникает в печень, самый большой внутренний орган. Если вирусу гепатита удается избежать контакта с иммунной системой организма, и он встречается с клеткой печени (гепатоцитом), внешняя оболочка вируса прикрепляется к поверхности печеночной клетки, и генетический материал сердцевины вируса встраивается в гепатоцит.

Природа гепатита В, характерные особенности течения инфекции прежде всего определяются генетической, физической, структурно-функциональной организацией возбудителя инфекции – ВГВ. Инфекционный вирион – частица Дейна – это ДНК-содержащий вирус с предпочтительным тропизмом к печеночной ткани. Строение частицы Дейна схематически представлено на рис.1.

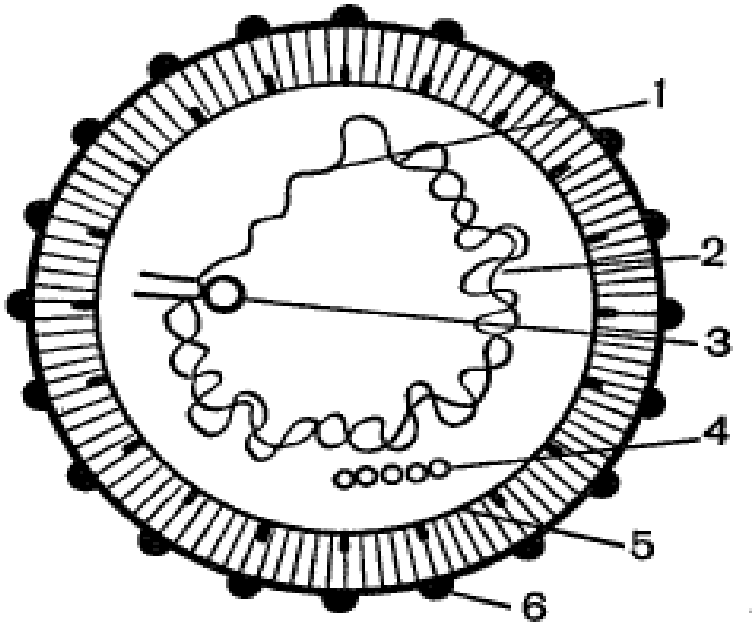

Рис. 1. Структура частицы Дейна и расположение антигенов:

1 - однонитчатый участок ДНК; 2 - двунитчатый участок ДНК;

3 - ДНК-полимераза; 4 - HBe-антиген; 5 - HBc-антиген, 6 - HBc - антиген (А.Г. Букринская, Вирусология, “Медицина”, Москва, 1986 г.).

Вирус гепатита В использует ресурсы клетки для того, чтобы начать синтезировать или реплицировать компоненты, необходимые для построения новых вирусов. ДНК-полимераза запускает процесс создания клеткой печени копий ДНК вируса гепатита В и, следовательно, образования большего количества вирусов. Когда клетка, наконец, выработает эти компоненты, они собираются в полный вирус, и эти вирусные копии высвобождаются в кровь. После завершения процесса сборки вируса остаются так называемые отходы в виде поверхностных белков, которые высвобождаются в кровь.

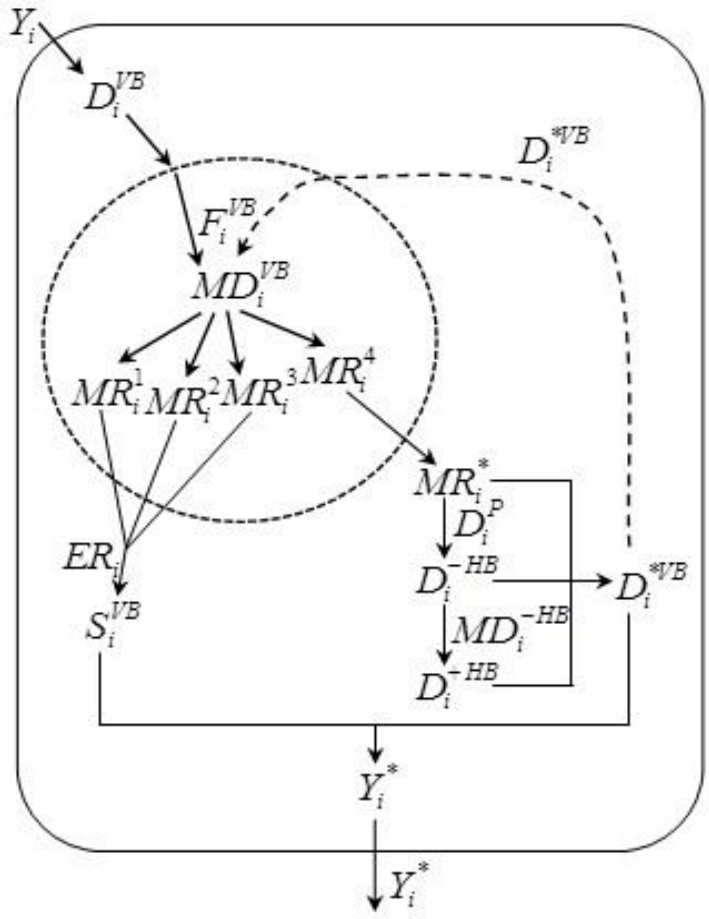

Рис. 2. Схема взаимосвязанной деятельности молекулярно-генетических систем клетки печени и вирусов гепатита В.

Прикрепление HBV (Y_i^{HB}) к гепатоцитам определяется HBsAg, который связывается с полимеризованным человеческим сывороточным альбумином и другими сывороточными белками, что облегчает взаимодействие вируса и мишени в печени. После проникновения сердцевины вируса (D_i^{HB}) в гепатоцит неполная нить ДНК-генома достраивается; формируется полная двунитевая циркулярная ДНК(F_i) и созревший геном(MD_i^{VB}) попадает в ядро клетки. Транскрипция генома контролируется клеточными элементами транскрипции, находящихся в гепатоцитах. При транскрипции генома (MD_i^{HB}) образуются четыре иРНК (MR_i^1, MR_i^2, MR_i^3, MR_i^4). Прегеном (MR_i^4) кодирует (-) нити ДНК-генома (D_i^{-HB}) и (+) нити ДНК-генома (D_i^{+HB}), полимеразу (D_i^P) и белковый праймер для репликации ДНК (D_i^{*HB}). Информационные РНК перемещаются из ядра клетки в цитоплазму и транслируются с образованием белков вируса. Белки сердцевины собираются вокруг прегенома (иРНК, 3500 нуклеотидов). Нуклеокапсид сердцевины содержит РНК-зависимую ДНК-полимеразу, имеющую активность обратной транскриптазы и рибонуклеазы Н.

В результате синтезируется минус (-)ДНК (D_i^{-HB}), после чего РНК разрушается действием рибонуклеазы Н, поскольку далее синтезируется плюс (+)ДНК на матрице минус (-)ДНК (D_i^{+HB}). Оболочка вириона образуется на HBs-содержащих мембранах эндоплазматической сети или аппарата Гольджи (D_i^{*VB}). Сформировавшийся вирион (Y_i^*) выходит из клетки экзоцитозом.

Новый вирус гепатита продолжает инфицировать другие клетки печени и постоянно повторяет этот эффективный и быстрый процесс репродукции. В действительности, в течение одного дня в каждой клетке печени могут быть образованы тысячи новых вирусных частиц.

Первичный рак печени

Исследования, проведенные в различных странах мира, выявили, что около 80% всех случаев первичного рака печени связано с вирусом гепатита В. Наиболее часто он возникает у лиц старше 40-50 лет, страдающих циррозом печени. Вместе с тем необходимо отметить тенденцию к более частой регистрации первичного рака печени среди лиц молодого возраста.

Теоретически предполагают несколько путей реализации онкогенного действия HBV. Это возможное наличие в ДНК HBV нуклеиновых последовательностей с онкогенной функцией, так называемых онкогенов. Обнаружение белков, кодированных Х-геном HBV, в крови больных с первичным раком печени косвенно свидетельствует о роли этого антигена в развитии рака.

Бессимптомное носительство вируса

О носительстве HBV судят по обнаружению HBsAg в течение более шести месяцев при отсутствии клинических, морфологических и биохимических признаков гепатита. В настоящее время носительство HBV однозначно рассматривается как патологическое состояние организма. Длительный синтез HBsAg, в ряде случаев в течение всей жизни, связан с интеграцией ДНК HBV в геном гепатоцитов.

В настоящее время отсутствуют эффективные методы и средства, способные исключить из гепатоцита интегрированный геном ДНК HBV.

Вакцины против гепатита В

Создание вакцины против гепатита В - одно из важнейших завоеваний человечества. Основой вакцины служит поверхностный антиген вируса гепатита В, поскольку было установлено, что лица, имеющие антитела к нему, повторно не заболевают. Источником антигена являлись сыворотка или плазма крови носителей HBsAg. Антиген очищали, подвергали инактивации, адсорбировали на гидроокиси алюминия и использовали в качестве вакцинного препарата. По

источнику получения антигена такие вакцины обозначали как "плазменные". Эти вакцины обладали высокой иммуногенностью и были эффективны, однако имели существенный недостаток. Несмотря на то, что не было зарегистрировано ни одного случая заражения гепатитом В от введения вакцины, существовал теоретический риск возможного попадания HBV в готовую серию вакцины, так как она изготавливалась из заведомо зараженного материала.

Взаимодействие гепатоцитов и вируса гепатита В исследуется посредством математического моделирования регуляторных механизмов их молекулярно-генетических систем. Аналитические исследования и численные эксперименты на основе компьютерной модели показали, что разработанные модели могут функционировать в разных режимах, включая режим доминирования и симбиотический режим - совместное взаимодействие.

Заключение

Созданные математические и компьютерные модели для изучения инфекционных процессов позволяют прогнозировать взаимодействие регуляторных механизмов молекулярно-генетических систем гепатоцитов и вирусов гепатита В как в нормальном, так и в инфицированном состоянии. Эти модели также дают возможность получать теоретические данные о возможных последствиях инфекции на уровне организма - в частности, о влиянии на сердечную деятельность и динамику фолликулярных клеток щитовидной железы. Всё это способствует значительному расширению как методов исследования регуляторных механизмов живых систем, так и самого направления биоинформатики.

Список использованной литературы

1. Алон У. Введение в системы биологии: проектирование биологических схем. - М.: Мир, 2012. - 336 с.
2. Нобель, Д. Компьютерное моделирование в физиологии и медицине. - М.: Бином, 2010. - 416 с.
3. World Health Organization (WHO). Hepatitis B Fact Sheet. - https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
4. Сайдалиева М., Хидирова М.Б., Тургунов А.М. Исследование регуляторики клеток печени при квазистационарном функционировании молекулярно-генетической системы вируса гепатитат В // Сборник статей международной научно-технической конференции «Радиотехника, телекоммуникации и информационные технологии: проблемы и перспективы развития». Ташкент. 2015. Том I. – С. 71–74.
5. Тургунов А.М. Программное обеспечение для компьютерной модели регуляторика клеток печени при гепатите В // Сборник докладов

Республиканской научно-технической конференции «Роль информационно-коммуникационных технологий в инновационном развитии отраслей экономики». 2019. Ташкент 2019. 2 – часть. – С. 115–118.

6. Lodish H., Berk A., Kaiser C. A. и др. Molecular Cell Biology. - 8-е изд. - New York: W. H. Freeman, 2016. - 1300 p.

7. Zhang Y., et al. Mathematical modeling of hepatitis B virus dynamics and therapy. // Mathematical Biosciences. - 2013. - Vol. 245(2). - P. 113–127.