

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ШИПОВ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2, СВЯЗАННЫХ С АНТИТЕЛАМИ

Кондратов С. А.¹, Кондратова М. С.²

MATHEMATICAL MODEL OF THE DISTRIBUTION OF THE QUANTITY OF SPIKES OF THE CORONAVIRUS SARS-COV-2, CONNCTED WITH ANTIBODIES

Kondratov Serhii¹, Kondratova Maria²

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ РОЗПОДІЛУ КІЛЬКОСТІ ШИПІВ КОРОНАВІРУСУ SARS-COV-2, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З АНТИТІЛАМИ

Кондратов С. О.¹, Кондратова М. С.²

**¹Институт химических технологий
Восточнокраинского национального университета им. В. Даля
ДЗ «Луганский медицинский университет»
г. Рубежное, Украина,
kondratovsa@gmail.com**

**²Institute Curie
Paris, France
maria.kondratova@curie.fr**

Разработана вероятностная модель в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений для оценки распределения занятых и свободных шипов коронавируса SARS-CoV-2 после связывания определенных количеств антител. Решением системы при нулевых начальных условиях является биномиальное распределение. Модель в виде ОДУ можно использовать для оценки распределения при ненулевых начальных условиях, когда часть шипов связана с антителами вначале процесса.

Ключевые слова: Коронавирус, Распределение шипов, Математическая модель

Розроблено імовірнісну модель у вигляді системи звичайних диференціальних рівнянь для оцінки розподілу зайнятих і вільних шипів коронавірусу SARS-CoV-2 після зв'язування певних кількостей антитіл. Рішенням системи при нульових початкових умовах є біноміальний розподіл. Модель у вигляді ЗДУ можна використовувати для оцінки розподілу при ненульових початкових умовах, коли частина шипів пов'язана з антитілами на початку процесу.

Ключеві слова: Коронавірус, Розподіл шипів, Математична модель

A probabilistic model has been developed in the form of a system of ordinary differential equations to assess the distribution of occupied and free spikes of the SARS-CoV-2 coronavirus after binding of certain amounts of antibodies. The solution to the system with zero initial conditions is the binomial distribution. The ODE model can be used to estimate the distribution under nonzero initial conditions, when some of the spikes are bound to antibodies at the beginning of the process.

Key words: Coronavirus, Spike distribution, Mathematical model

В настоящее время установлено, что коронавирус *SARS-CoV-2* имеет сферическую форму. На его поверхности находятся шипы, с помощью которых вирус прикрепляется к клетке, которую он в дальнейшем заражает [1]. Обычно «шипы» коронавируса являются целью для антител зараженного организма, которые, атакуя их, пытаются предотвратить проникновение в клетки. Таким образом, шипы, несмотря на то, что покрыты защитной полисахаридной оболочкой, являются «точками уязвимости» коронавируса, на которые могут садиться антитела.

Атаку антител на шипы можно рассматривать как физико-химическое взаимодействие с образованием серии молекулярных комплексов с разным количеством шипов, занятых антителами. Поскольку в среднем вирус содержит 40 шипов [1], количество связанных антител может быть от 0 до 40. Можно предполагать, что столь значительное количество шипов может служить своеобразным средством обеспечения жизнедеятельности коронавируса, но этом может существовать некоторая критическая степень занятости поверхности вируса антителами, после достижения, которой вирус инактивируется или погибает. В этой связи представляется актуальным исследовать, как антитела могут быть распределены по поверхности вируса *SARS-CoV-2* при разных соотношениях количеств вирусов и связанных антител.

Будем рассматривать вирус *SARS-CoV-2* как полифункциональное соединение общей формулы AX_f , которое взаимодействует по концевым группам X (шипам) с антителом Y :



где A – сферическое ядро вируса, f – количество шипов на поверхности ядра, XY – шип, связанный с антителом.

Принимаем следующие допущения. Будем считать, что количество вирусов и антител в системе очень велико, и к одному шипу может присоединиться только одно антитело. Будем считать, что вероятность присоединения антитела к шипу является одинаковой для всех шипов, независимо от степени замещения. Необходимо построить функцию распределения доли замещенных соединений $AX_{f-m}Y_m$ ($m=0, 1, 2, \dots, f$) в зависимости от m , когда известно общее относительное количество связанных антител в расчете на общее количество вирусов в системе.

Рассмотрена модель, основанная на том, что количество шипов f у каждого вируса популяции постоянно. Перед введением антител все шипы могут быть либо полностью свободны, либо частично заняты антителами. В последнем случае должно быть известно начальное распределение связанных шипов.

Пусть N – исходное количество вирусов, M – исходное количество антител Y , связанных с ними. Общее количество шипов: $N \cdot f$, причем $0 < M \leq N \cdot f$.

Пусть при взаимодействии с вирусами i антител заняли i шипов. Тогда общее количество N_X свободных шипов X составит:

$$N_X = N \cdot f - i \quad (2)$$

После введения i антител доля вирусов с разным количеством связанных шипов составляет:

$$p_j^{(i)} = \frac{N_j^{(i)}}{N} \quad (j = 0, 1, \dots, f), \quad (3)$$

где $N_j^{(i)}$ – количество вирусов, содержащих j связанных шипов ХУ.

Введем во взаимодействие с вирусом еще одно антитело и рассмотрим, как изменится распределение типов продуктов связывания. Для вируса с количеством связанных шипов j ($j=0, 1, 2, \dots, f-1$) при присоединении по закону случая еще одного антитела Y возможны три несовместных исхода: количество вирусов с этой величиной j может либо увеличиться на 1, либо остаться неизменным, либо уменьшиться на 1. Эти события образуют полную группу:

$$P_j^{(+1)} + P_j^{(0)} + P_j^{(-1)} = 1, \quad (4)$$

где $P_j^{(+1)}, P_j^{(0)}, P_j^{(-1)}$ – вероятности того, что количество вирусов с занятыми j шипами, соответственно, увеличится на 1, не изменится или уменьшится на 1; введения еще одного антитела. Тогда:

$$P_j^{(0)} = 1 - P_j^{(+1)} - P_j^{(-1)}. \quad (5)$$

Количество вирусов ($N_j^{(i+1)}$) с числом занятых шипов j после связывания $i+1$ -го антитела Y можно рассчитать по формуле:

$$\begin{aligned} N_j^{(i+1)} &= (N_j^{(i)} + 1) \cdot P_j^{(+1)} + N_j^{(i)} \cdot P_j^{(0)} + (N_j^{(i-1)} - 1) \cdot P_j^{(-1)} = \\ &= (N_j^{(i)} + 1) \cdot P_j^{(+1)} + N_j^{(i)} \cdot (1 - P_j^{(+1)} - P_j^{(-1)}) + (N_j^{(i-1)} - 1) \cdot P_j^{(-1)} = \\ &= N_j^{(i)} + P_j^{(+1)} - P_j^{(-1)} \end{aligned} \quad (6)$$

Приращение числа вирусов со степенью замещения j составит:

$$\Delta N_j = N_j^{(i+1)} - N_j^{(i)} = P_j^{(+1)} - P_j^{(-1)}. \quad (7)$$

В биологических субмолекулярных системах количество частиц велико ($N_j \rightarrow \infty$), минимальное приращение $\Delta i = 1 \ll N_j$, что позволяет приближенно считать эти системы континуальными. Разделим обе части (7) на $\Delta i = 1$, получим разностное уравнение:

$$\frac{\Delta N_j}{\Delta i} = P_j^{(+1)} - P_j^{(-1)} \quad (8)$$

Разделим числитель и знаменатель левой части (8) на общее число всех шипов $N \cdot f$ и устремим к пределу: $N \cdot f \rightarrow \infty$:

$$\lim_{N \cdot f \rightarrow \infty} \left[\frac{\Delta N_j}{\Delta i} = \frac{\Delta N_j / (N \cdot f)}{\Delta i / (N \cdot f)} \right] = \lim_{\Delta i / (N \cdot f) \rightarrow 0} \frac{\Delta N_j / (N \cdot f)}{\Delta i / (N \cdot f)} = \frac{dN_j / (N \cdot f)}{di / (N \cdot f)} = \frac{dN_j}{di} \quad (9)$$

Таким образом, в приближении континуальности (при $N \cdot f \rightarrow \infty$) отношение ΔN_j может рассматриваться, как производная dN_j/di , а разностные уравнения (8) – как система дифференциальных уравнений:

$$\frac{dN_j}{di} = P_j^{(+1)} - P_j^{(1)} \quad (j=0, 1, 2, \dots, f) \quad (10)$$

Выразим вероятности через количества вирусов. Вирусы с количеством связанных шипов $j+1$ могут образовываться только из вирусов с количеством таких шипов j . Вероятность $P_j^{(+1)}$ того, что на $i+1$ -м шаге количество вирусов с числом связанных шипов j увеличится на 1, равна отношению числа свободных шипов X в вирусах, содержащих $j-1$ занятых шипов, к общему количеству шипов:

$$P_j^{(+1)} = \frac{(f - j + 1) \cdot N_{j-1}}{N_X} = \frac{(f - j + 1) \cdot N_{j-1}}{N \cdot f - i}, \quad (j > 0). \quad (10)$$

Вирусы с числом связанных шипов j могут расходоваться только на образование вирусов, содержащих $j+1$ связанных шип. Вероятность $P_j^{(-1)}$ того, что на $i+1$ -м шаге количество вирусов с j связанными шипами уменьшится на 1 равно отношению числа свободных шипов в этих вирусах к общему количеству замещаемых группировок:

$$P_j^{(-1)} = \frac{(f - j) \cdot N_j}{N_X} = \frac{(f - j) \cdot N_j}{N \cdot f - i} \quad (11)$$

Подставляя (10) и (11) в (9), получим окончательно:

$$\frac{dN_j}{di} = \frac{(f - j + 1) \cdot N_{j-1} - (f - j) \cdot N_j}{N \cdot f - i} \quad (j=0, 1, 2, \dots, f). \quad (12)$$

Введем переменные: x – долю связанных шипов, p_j – долю вирусов, содержащих j связанных шипов:

$$x = \frac{i}{N \cdot f}; \quad p_j = \frac{N_j}{N}. \quad (13)$$

В этих переменных система (12) принимает вид:

$$\frac{dp_j}{dx} = \frac{(f - j + 1) \cdot p_{j-1} - (f - j) \cdot p_j}{1 - x} \quad (j=0, 1, 2, \dots, f). \quad (14)$$

Последовательно решая рекуррентную систему линейных дифференциальных уравнений (14), при начальных условиях: $x_0(0) = 1; x_j(0) = 0 (j = 1, 2, \dots, f)$, получаем:

$$p_k = \frac{f \cdot (f-1) \cdot \dots \cdot (f-k+1)}{k!} \cdot x^k \cdot (1-x)^{f-k} = C_f^k \cdot x^k \cdot (1-x)^{f-k} \quad (k=0, 1, \dots, f) \quad (15)$$

где $C_f^k = \frac{f!}{k! \cdot (f-k)!}$ – число сочетаний.

Уравнение (15) описывает распределение связанных шипов. Если необходимо получить распределение несвязанных шипов, то вместо x следует использовать $1-x$ – долю свободных шипов. В этом случае распределение будет иметь вид:

$$p_k = C_f^k \cdot (1-x)^k \cdot x^{f-k}. \quad (16)$$

Уравнения (15) и (16) по форме совпадают с биномиальным распределением, хорошо известным из теории вероятностей [2]. Они позволяют рассчитать распределение занятых или свободных шипов при взаимодействии вирусов с антителами, когда известно соотношение количеств вирусов и антител, которые заняли шипы. Для выполнения этого расчета достаточно вычислительных возможностей электронных таблиц *Excel*, *Calc* и др., содержащих, как встроенные функции, вычисление биномиальных коэффициентов.

Во второй задаче количество шипов в вирусах одинаково, но часть их уже связана с антителами. При этом известны p_j^0 – доли вирусов, содержащих j связанных антител в начальном состоянии.

Для решения этой задачи можно использовать модель в виде системы дифференциальных уравнений (14) с начальными условиями:

$$p_j(x=0) = p_j^0 \geq 0 \quad (j=1, 2, \dots, f) \quad (17)$$

Если для некоторого $j > 0$ связанных шипов нет, то принимаем $p_j^0 = 0$. Для $j=0$ используется начальное условие:

$$p_0(x=0) = p_0^0 = 1 - \sum_{k=1}^f p_k^0. \quad (26)$$

Система линейных дифференциальных уравнений (14) при этих начальных условиях решается аналитически. Однако наличие ненулевых начальных условий делает решение весьма громоздким, поэтому целесообразно систему (14) решать численно. Для этой цели составлен скрипт *Scilab*, который численно решает систему (14) при заданных ненулевых начальных условиях и позволяет рассчитать распределение связанных шипов после связывания антител до заданной доли. С

помощью этой программы были проведены расчеты при $f = 40$, характерного для вируса *SARS Cov -2*. На рис. 1 представлены полигоны распределения доли вирусов в зависимости от количества связанных антител при разных начальных условиях. Для наглядности представлены гипотетические случаи, когда от нуля отличны начальные количества только некоторых вирусов, связанных с антителами (соответственно, 10, 20 и 30 %). Как следует из рис. 1, по мере увеличения количества связанных шипов, функция распределения из унимодальной становится бимодальной, однако наибольшая мода распределения сохраняется. Такие зависимости, однако, наблюдаются только в случае, когда в начальный момент есть одна группа вирусов со связанными шипами, причем количество связанных шипов в вирусе составляет не менее 20, то есть, половины от общего содержания в вирусе.

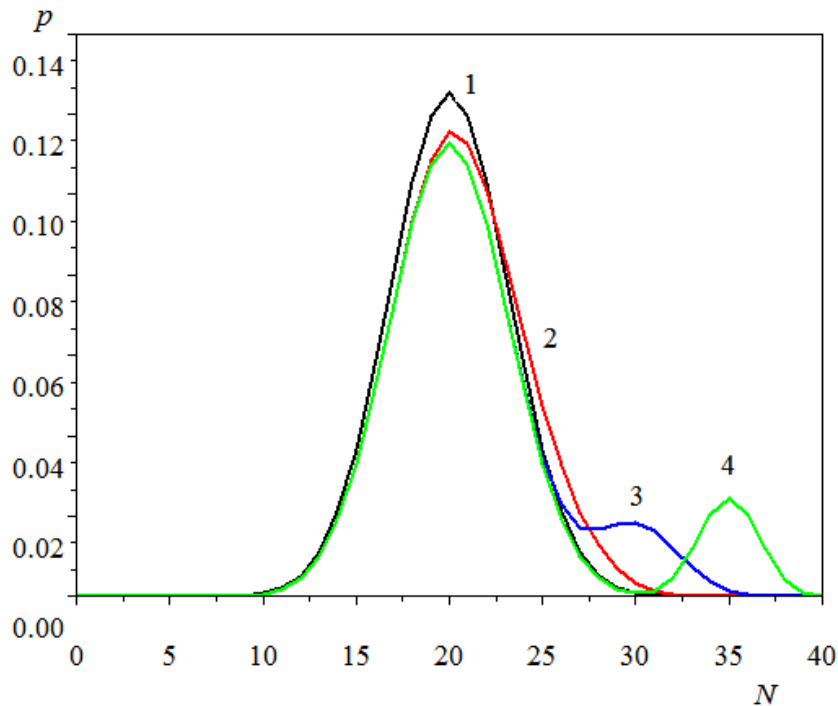


Рис. 1. Полигоны распределения доли вирусов, содержащих N занятых шипов при количестве связанных антител 50 % от общего количества шипов: Общее количество шипов у вирусов: 40, доля занятых шипов в исходной популяции: 0 % (1) и 10 % , количество занятых шипов $i=10$ (2), 20 (3), 30 (4)

Из рассмотренных примеров следует, что предлагаемый метод обладает широкими возможностями для моделирования, когда количество шипов (свободных или связанных) у всех вирусов в популяции одинаково.

ЛИТЕРАТУРА

1. Turoňová B, Sikora M., Schürmann C. et al. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science*, 2020. V. 370. № 10. P. 203–208.
2. Лагутин М. Б. Наглядная математическая статистика: учебное пособие [Электронный ресурс]. Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 475 с.). М.: Лаборатория знаний, 2019.