

## Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	PIHII (Russia) = 0.234	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

SOI: [1.1/TAS](#) DOI: [10.15863/TAS](#)

## International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2017 Issue: 04 Volume: 48

Published: 10.04.2017 <http://T-Science.org>

**Mahruy Saidalieva**  
Dr, Head of dept. "Regulatorika"  
Centre for the development of software and  
hardware program complexes at Tashkent University of  
Informational Technologies, Tashkent, Uzbekistan  
[regulatorika@yahoo.com](mailto:regulatorika@yahoo.com)

**Mohiniso Bahromovna Hidirova**  
PhD, Senior Scientist, dept. "Regulatorika"  
Centre for the development of software and  
hardware program complexes at Tashkent University of  
Informational Technologies, Tashkent, Uzbekistan  
[regulatorika@yahoo.com](mailto:regulatorika@yahoo.com)

SECTION 2. Applied mathematics. Mathematical modeling.

## MATHEMATICAL MODELING REGULATORY MECHANISMS OF HEPATITIS B VIRUSES'S MICRO-RNA ACTION

**Abstract:** This paper considers the method for modeling regulatorika of the interconnected activity between molecular-genetic systems of hepatocytes and hepatitis B viruses (HBV). During computing experiments with the developed program complex it is established that there are the following regimes of the process, which depend on HBV miRNA concentration: clarification, symbiosis, regular and irregular fluctuations, sharp destructive changes which define various clinical forms of disease.

**Key words:** modeling, regulatorika, functional-differential equations with delay, miRNA, viral hepatitis, functional equation.

**Language:** Russian

**Citation:** Saidalieva M, Hidirova MB (2017) MATHEMATICAL MODELING REGULATORY MECHANISMS OF HEPATITIS B VIRUSES'S MICRO-RNA ACTION. ISJ Theoretical & Applied Science, 04 (48): 19-23.

**Soi:** <http://s-o-i.org/1.1/TAS-04-48-4> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2017.04.48.4>

УДК 576.35:517.948

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРИКИ МИКРО-РНК ВИРУСОВ ГЕПАТИТА В

**Аннотация:** В статье рассматривается метод моделирования регуляторики взаимосвязанной деятельности молекулярно-генетических систем гепатоцитов и вирусов гепатита В. Выявлены, в ходе вычислительных экспериментов с разработанным программным комплексом на основе предложенных уравнений, следующие режимы рассматриваемого процесса, которые зависят от концентрации микроРНК вирусов гепатита В: очищение, симбиоз, регулярные и нерегулярные колебания, резкие деструктивные изменения.

**Ключевые слова:** моделирование, регуляторика, функционально-дифференциальные уравнения с запаздыванием, микроРНК, вирусные гепатиты, функциональные уравнения.

### Введение

Инфицирование вирусами гепатита В (HBV) остается глобальной проблемой здравоохранения. Иногда следствием хронической HBV-инфекции бывает первичноклеточный рак печени. HBV модифицирует клеточный эпигеном. Геном вирусов гепатита В кодирует микроРНК (miRNA). В последние годы наблюдается бурный рост работ по генной регуляции, связанный с открытием в геноме человека генов, кодирующих регуляторные молекулы – микроРНК, которые негативно регулируют экспрессию многих генов [1-11]. МикроРНК

синтезируются из более длинных предшественников и не кодирует белки [1-2]. В большинстве случаев miRNA действуют как репрессоры трансляции за счет связывания с и-РНК. МикроРНК вирусов гепатита В не транслируют белки, но являются регуляторами синтеза белка. Одна и та же микроРНК вирусной генетической системы нелинейным, сложным образом регулирует трансляцию многих и-РНК генетической системы гепатоцита (рисунок 1). МикроРНК приводят к разрушению и-РНК или подавлению трансляции с целевой и-РНК. При этом они способны подавлять трансляцию

## Impact Factor:

<b>ISRA</b> (India) = <b>1.344</b>	<b>SIS</b> (USA) = <b>0.912</b>	<b>ICV</b> (Poland) = <b>6.630</b>
<b>ISI</b> (Dubai, UAE) = <b>0.829</b>	<b>ПИИЦ</b> (Russia) = <b>0.234</b>	<b>PIF</b> (India) = <b>1.940</b>
<b>GIF</b> (Australia) = <b>0.564</b>	<b>ESJI</b> (KZ) = <b>3.860</b>	<b>IBI</b> (India) = <b>4.260</b>
<b>JIF</b> = <b>1.500</b>	<b>SJIF</b> (Morocco) = <b>2.031</b>	

посредством различных механизмов: как на этапе инициации, так и в процессе элонгации. Механизм прекращения трансляции также зависит от степени комплементарности связывающихся областей микроРНК и и-РНК. Деградация и-РНК включает такие процессы, как деаденилирование, декапирование и экзонуклеарное расщепление молекулы и-РНК. Однако, до конца механизм действия микроРНК еще не изучен. Раскрытие регуляторных механизмов действия микроРНК существенно поможет определению механизмов

формирования и развития инфекционного процесса при вирусном гепатите В на молекулярно-генетическом уровне и позволит найти эффективные пути целенаправленного лечебного и профилактического воздействия на молекулярно-генетическую систему гепатоцита. Обзор работ показывает, что на сегодняшний день отсутствуют работы по математическому моделированию регуляторных механизмов действия микроРНК с учетом временных взаимоотношений, кооперативных процессов и комбинированных обратных связей.

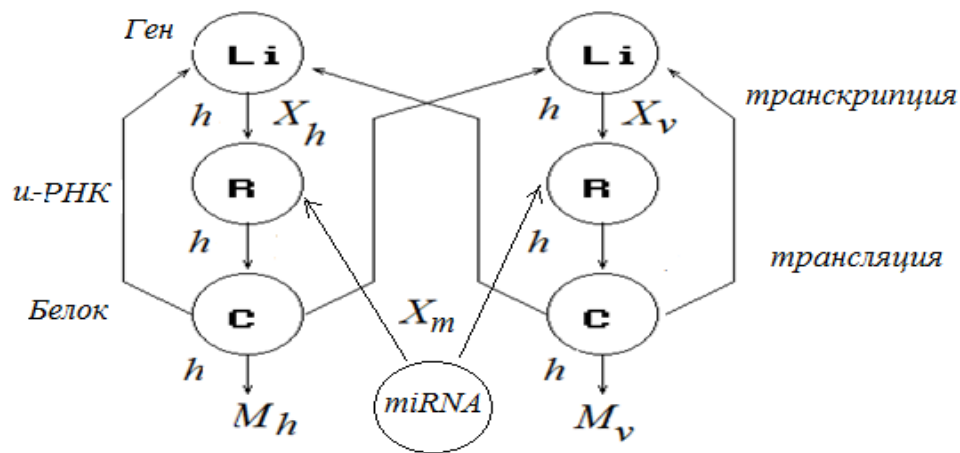


Рисунок 1 – Схема взаимосвязанной деятельности молекулярно-генетических систем гепатоцитов и вирусов гепатита В с учетом действия микроРНК.

### Материалы и методы

Вирусные микроРНК могут участвовать в подавлении экспрессии собственных вирусных генов. Активность молекулярно-генетической системы вирусов гепатита В зависит от уровня функционирования таковой гепатоцита. С учетом этих факторов регуляторика взаимосвязанной деятельности молекулярно-генетических систем гепатоцита и вирусов гепатита В может быть количественно описана следующей системой функционально-дифференциальных уравнений, построенной с использованием метода математического моделирования регуляторики живых систем [12]

$$\frac{dX_h(t)}{dt} = \gamma_h X_h(t-h) e^{-\delta_h M_h(t-h) - m X_m(t-h)} - b_h X_h(t);$$

$$\frac{dX_v(t)}{dt} = \gamma_v X_h(t-h) X_v(t-h) e^{-\delta_h M_h(t-h) - \delta_v M_v(t-h)} - b_v X_v(t);$$

$$\frac{dX_m(t)}{dt} = \gamma_m X_h(t-h) X_v(t-h) X_m(t-h) e^{-m X_m(t-h)} - b_m X_m(t); \quad (1)$$

$$\frac{dM_h(t)}{dt} = \mu_h X_h(t-h) - c_h M_h(t);$$

$$\frac{dM_v(t)}{dt} = \mu_v X_v(t-h) - c_v M_v(t);$$

$$X_m(t) = \varphi_m(t); \quad X_h(t) = \varphi_h(t); \quad X_v(t) = \varphi_v(t); \\ M_h(t) = \eta_h(t); \quad M_v(t) = \eta_v(t)$$

$$\text{при } t_0 - h \leq t \leq t_0 \quad (t_0 > h),$$

где  $\varphi_m(t)$ ,  $\varphi_h(t)$ ,  $\varphi_v(t)$ ,  $\eta_h(t)$ ,  $\eta_v(t)$  – непрерывные функции на  $[t_0 - h, t_0]$ ;  $t_0$  – начало модельных исследований (при аналитических исследованиях, в случае необходимости, можно принять  $t_0 = 0$ );  $X_h(t)$  выражает концентрацию и-РНК генетической системы гепатоцита;  $X_v(t)$

## Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	РИИЦ (Russia) = 0.234	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

выражает уровень активности системы транскрипции генетической системы вируса гепатита;  $X_m(t)$  выражает концентрацию микроРНК генетической системы вирусов гепатита В;  $M_h(t)$ ,  $M_v(t)$  – уровни активностей систем трансляции гепатоцита и вирусов гепатита В (концентрации белковых продуктов). Все параметры неотрицательны. В первых трех уравнениях системы (1) учитывается репрессорное влияние молекулярно-генетической системы вирусов гепатита В на функционирование гепатоцитов. Из системы уравнений (1) видно, что генетическая система гепатоцита может функционировать самостоятельно и отсутствие вирусов гепатита В ( $M_h(t) = 0$ ) освобождает его от репрессивного экспоненциального члена в правой части первого уравнения. В отличие от этого, генетическая система вирусов гепатита В не может функционировать самостоятельно и «погибает» если молекулярно-генетическая система гепатоцита перестает функционировать ( $M_h(t) = 0$ ). Учитывая, что вирусы гепатита В своими микроРНК воздействуют на клетку печени, подавляя её, и затем беспрепятственно размножается, в качестве уравнений минимальной математической модели регуляторики молекулярно-генетической системы гепатоцита и вирусной микроРНК можно принять уравнения

$$\begin{aligned} \delta_1 \frac{dX(t)}{dt} &= aX(t-1)e^{-\omega(t)} - X(t); \\ \delta_2 \frac{dY(t)}{dt} &= bX(t-1)Y(t-1)e^{-\omega(t)} - Y(t); \quad (2) \\ \delta_3 \frac{dZ(t)}{dt} &= cX(t-1)Y(t-1)Z(t-1)e^{-\omega(t)} - Z(t), \end{aligned}$$

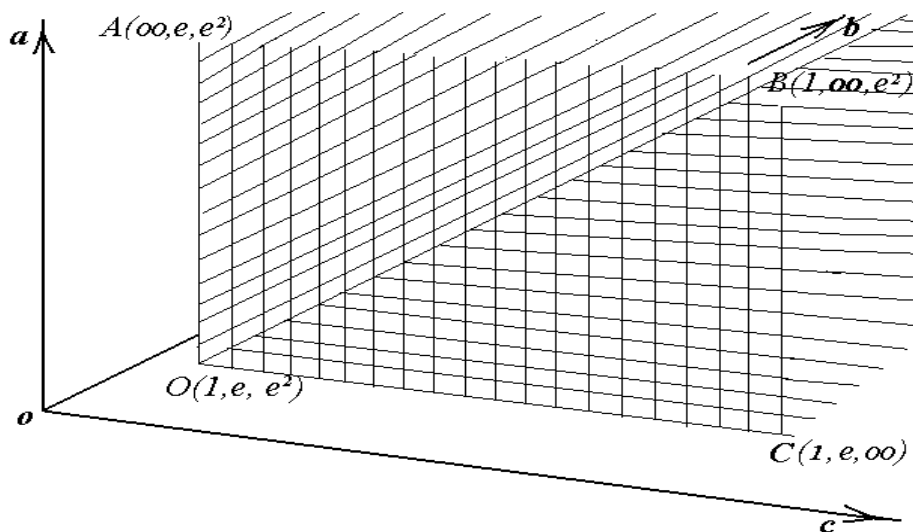


Рисунок 2 – Область изменения значений параметров уравнений (2) при критической концентрации микро-РНК.

$$\omega(t) = X(t-1) + Y(t-1) + Z(t-1),$$

где  $X(t)$ ,  $Y(t)$ ,  $Z(t)$  – величины, характеризующие количество продуктов соответствующих генетических систем гепатоцита, вирусов гепатита В и концентрации микро-РНК вирусов гепатита В в момент времени  $t$ ;  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$  – параметры регуляторики системы;  $a$ ,  $b$ ,  $c$  – параметры, характеризующие уровни активностей молекулярно-генетических систем гепатоцита, вирусов гепатита В и микро-РНК вирусов гепатита В; все параметры неотрицательны.

Качественное исследование функционально-дифференциальных уравнений регуляторики системы «гепатоцит–вирусы гепатита В» [12] привело к следующим условиям критического уровня концентрации микро-РНК (рисунок 2)

$$a > 1, \quad b > e, \quad c > e^2.$$

Это приводит к следующим координатам нетривиального положения равновесия

$$\begin{aligned} \xi &= 1; \quad \eta = \frac{a}{c}; \\ \mu &= \ln a - 1 - \frac{a}{c}. \end{aligned}$$

Определение области изменения значений параметров из условия положительности данных координат (условие заражения) приводит к  $a > e$  и соотношению  $c = a / (\ln a - 1)$ .

## Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	ПИИЦ (Russia) = 0.234	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

Результаты качественного анализа показывают, что наличие в гепатоците инфекционного процесса гепатита В приводит к резкому увеличению активности молекулярно-генетической системы гепатоцита. Результаты фрактального анализа с использованием значений энтропии Колмогорова (вычисления проводились на РС для отдельных уравнений (2) с дискретной модельной системой) показали возможность сложных колебаний при определенных значениях параметров. Исследование решений дискретных

модельных уравнений системы (2), проведенное на РС с помощью построения диаграмм Ламерея (рисунки 3 и 4), вычисления ляпуновской величины, хаусдорфовой и высших размерностей, позволяет выявлять динамические характеристики поведения решений рассматриваемого уравнения, определять значения параметров наступления конкретных режимов и приближение границ областей однородных режимов поведения.

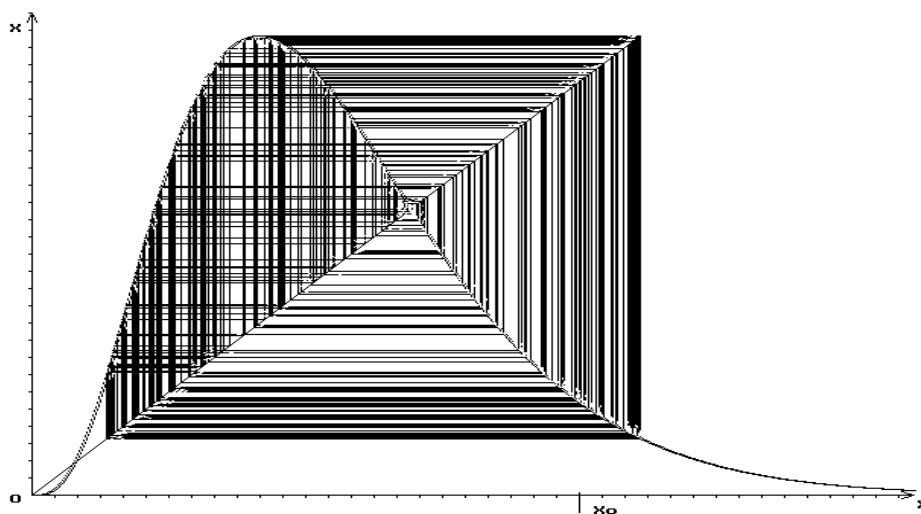


Рисунок 3 – Диаграмма Ламерея модельной системы (2) в области хаоса.

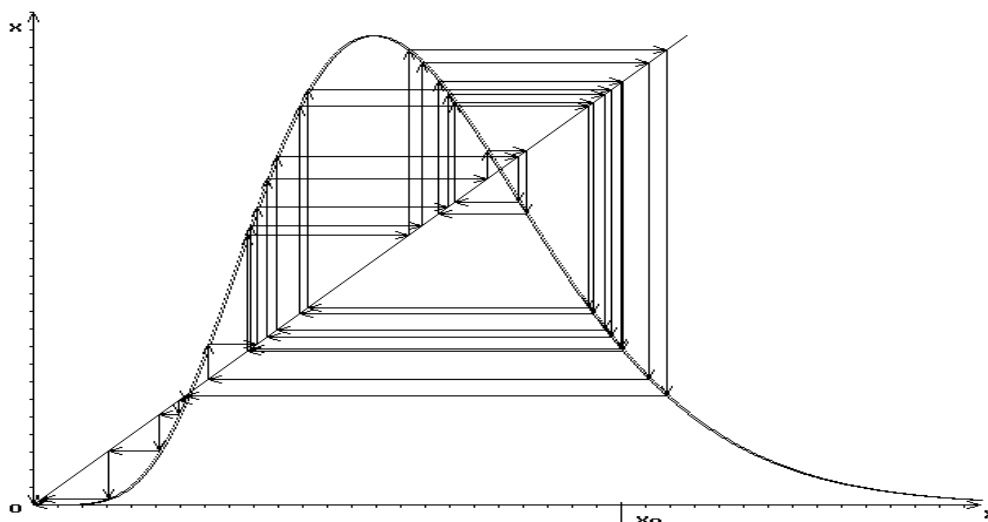


Рисунок 4 – Диаграмма Ламерея модельной системы (2), попавшей в сферу притяжения «черной дыры».

## Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	РИИЦ (Russia) = 0.234	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 3.860	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

### Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований математической модели регуляторики транскрипции и трансляции в молекулярно-генетической системе гепатоцита и вирусов гепатита В на основе бифуркационного и фрактального анализов, построения их фазовых и параметрических портретов показывают возможность сложного поведения взаимосвязанной молекулярно-генетической системы гепатоцита и вирусов гепатита В, включая механизмы взаимного подавления их активности и симбиотического функционирования.

Выявлены, в ходе вычислительных экспериментов с разработанным программным комплексом, следующие режимы рассматриваемого процесса (которые зависят от концентрации микроРНК вирусов гепатита В): очищение, симбиоз, регулярные и нерегулярные колебания, резкие деструктивные изменения,

которые определяют различные клинические формы заболевания вирусным гепатитом В.

Общий анализ уравнений (1), (2) и серия вычислительных экспериментов позволили выяснить, что непосредственное влияние функционирования молекулярно-генетической системы вирусов гепатита В на гепатоцит осуществляется на основе **механизма ингибирования**. Подавление функционирования молекулярно-генетической системы гепатоцита прямо пропорционально уровню активности молекулярно-генетической системы вирусов гепатита В (в частности, уровню концентрации микроРНК). Причем подавление носит экспоненциальный характер. Это означает, что усиление подавления происходит не в линейном и не в кратном, а в степенном порядке. Видимо, этим механизмом определяется часто наблюдаемое превосходство молекулярно-генетической системы вирусов при взаимном функционировании.

### References:

1. Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ (2013) The long and short of microRNA. *Cell* 2013;153: 516-519.
2. Pan F, Mao H, Deng L (2014) Prognostic and clinicopathological significance of microRNA-21 overexpression in breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 15; 7 (9): 5622-5633
3. Hwang HW, Mendell JT (2007) MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer* 2007;96:R40-44.
4. Zhenqiang W, Qiang C, Zhaoyan J (2014) Prognostic Role of MicroRNA-21 in Gastric Cancer: a Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2014; 18 (20): 1668-1674.
5. Li C, Gao Y, Zhang K, Chen J, Han S, Feng B, Wang R, Chen L (2015) Multiple Roles of MicroRNA-100 in Human Cancer and its Therapeutic Potential. *Cell Physiol Biochem* 2015;37: 2143-2159.
6. Su S, Cao W, Liu W, Lu Z, Zhu D, Chao J, Weng L, Wang L, Fan C, Wang L (2017) Dual-mode electrochemical analysis of microRNA-21 using gold nanoparticle-decorated MoS(2) nanosheet. *Biosens Bioelectron.* 2017, pp. 552-559.
7. Zhao C, Ma ZG, Mou SL, Yang YX, Zhang YH, Yao WC (2017) Targeting effect of microRNA on CD133 and its impact analysis on proliferation and invasion of glioma cells. *Genet Mol Res.* 2017, 16(1).
8. Gao Y, Feng B, Han S, Lu L, Chen Y, Chu X, Wang R, Chen L (2016) MicroRNA-129 in Human Cancers: from Tumorigenesis to Clinical Treatment. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39: 2186-2202.
9. Gao Y, Feng B, Han S, Zhang K, Chen J, Li C, Wang R, Chen L (2016) The Roles of MicroRNA-141 in Human Cancers: From Diagnosis to Treatment. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38: 427-448.
10. Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, Tuschl T (2016) MicroRNAs in human cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013;774: 1-20.
11. Xu R, Liu S, Chen H, Lao L (2016) MicroRNA-30a downregulation contributes to chemoresistance of osteosarcoma cells through activating Beclin-1-mediated autophagy. *Oncol Rep* 2016;35: 1757-1763.
12. Hidirov BN (2014) Selected works on mathematical modeling living systems regulatorika. Moscow-Ijevsk, 2014, 304 P. (in Russian).

