

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ В ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

С.И. Бажан

НИИ молекулярной биологии, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская обл., Кольцово, e-mail: bazhan@vector.nsc.ru

Одним из направлений исследований, которые проводятся в ГНЦ ВБ «Вектор», является разработка математических моделей и информационных систем в области вирусологии и иммунологии. Эти исследования проводятся в Центре с 1976 г. в рамках теоретического отдела. Цель данной статьи – дать краткий обзор некоторых из этих исследований, посвященных математическому моделированию внутриклеточного размножения вирусов, моделированию инфекционного процесса и системы иммунитета, а также созданию интегрированной системы описания индукции и противовирусного действия интерферона.

Введение

Для проведения молекулярно-биологических исследований в вирусологии и иммунологии требуется использование широкого арсенала методов теоретических, компьютерных и информационных технологий, в том числе методов компьютерной геномики для исследования особенностей структурно-функциональной организации вирусных геномов, генов, РНК и белков; методов системной компьютерной биологии для математического моделирования молекулярно-генетических систем и процессов, происходящих в ходе развития вирусной инфекции и взаимодействия вируса с защитными системами организма хозяина; методов структурной компьютерной биологии для компьютерного анализа, моделирования и дизайна пространственных структур РНК и белков; методов эволюционной компьютерной биологии для изучения закономерностей эволюции вирусов; методов биоинформатики, обеспечивающих работу с интегрированными базами молекулярно-биологических и молекулярно-генетических данных.

Цель настоящей работы – показать на примере исследований, проводившихся в теоретическом отделе НИИ молекулярной биологии Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», возможности

применения методов биоинформатики для решения таких задач теоретической вирусологии и иммунологии, как математическое моделирование процессов функционирования вирусных геномов; описание молекулярно-генетических механизмов регуляции индукции и противовирусного действия цитокинов; математическое моделирование инфекционного процесса и противовирусного иммунитета.

Математическое моделирование молекулярно-генетических систем размножения фагов и вирусов

Развитие исследований в области генной инженерии и молекулярной биологии вирусов поставило задачу разработки методов прогнозирования функционирования сложных молекулярно-генетических систем. Для решения этой задачи разработан универсальный метод, в основу которого положен блочный способ численного моделирования системы (Belova *et al.*, 1995). Согласно этому методу исходная молекулярно-генетическая система представляется в виде иерархии элементов с выделением элементарных процессов, описывающих функционирование этих элементов. При этом для каждого элемента системы строится соответствующая ему математическая модель (рис. 1), являющаяся элементарным блоком

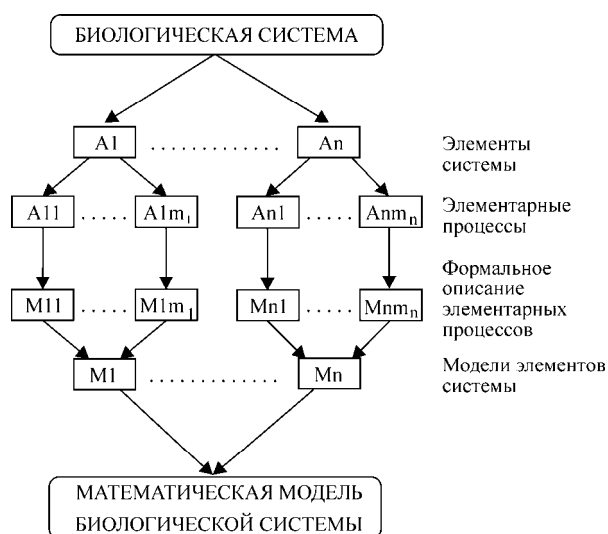


Рис. 1. Методология моделирования биологической системы.

моделирования. Полная модель молекулярно-генетической системы строится из элементарных блоков по определенным правилам (Belova *et al.*, 1995; Likhoshvai *et al.*, 2000).

При этом существенно, что структура генома задается в виде упорядоченной по-

следовательности генетических элементов, которые являются элементами некоторого фиксированного множества, называемого базисом. К таким элементам относятся, в частности, промоторы, операторы, рибосомные сайты, цистроны, терминаторы транскрипции и трансляции, репликаторы и др. Каждый элемент базиса рассматривается как самостоятельная единица, независимо от положения на генетической карте.

Индивидуальные свойства элементов базиса описываются через взаимодействие продуктов, характеризующих их функциональную активность. К характерным продуктам относятся ДНК, РНК, белки (как вирусные, так и клеточные), а также различные комплексы, которые образуют эти продукты между собой. Все взаимодействия между продуктами описываются в стандартной форме с помощью фиксированного набора реакций химической кинетики. Каждой химико-кинетической схеме соответствует система дифференциальных уравнений, которая описывает изменение концентраций продуктов, участвующих в данной реакции.

Схема 1. Бимолекулярная обратимая реакция.

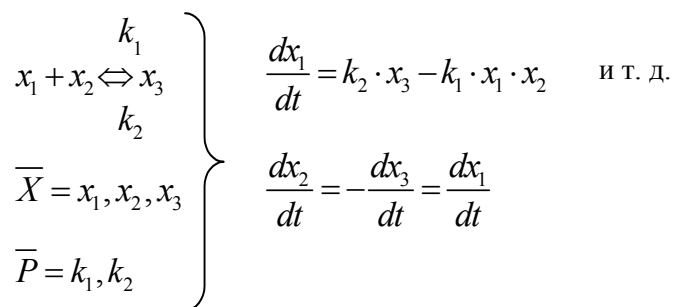


Схема 2. Мономолекулярная необратимая реакция.

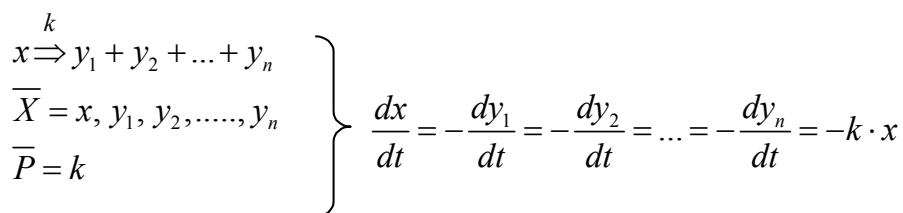


Схема 3. Генерация n продуктов из m одновременно реагирующих субстратов.

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx_j}{dt} &= -k_i \cdot Z, & j &= 1, 2, \dots, m \\ \frac{dy_l}{dt} &= k_i \cdot Z, & l &= 1, 2, \dots, n \end{aligned} \right\} Z = \frac{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_m}{(k_d + x_1) \cdot \dots \cdot (k_d + x_m) - x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_m},$$

$$\bar{X} = x_1, x_2, \dots, x_m, y_1, y_2, \dots, y_n, \quad m \geq 2, \quad n \geq 0,$$

$$\bar{P} = k_i, k_d,$$

где k_i – параметр мономолекулярного превращения промежуточного комплекса; k_d – параметр Михаэлиса–Ментона.

Система дифференциальных уравнений, описывающая систему реакций, которая моделирует функционирование всей системы, строится из блоков, описывающих элементарные процессы, согласно следующему алгоритму:

$$G(\bar{Y}, \bar{S}) = \sum F(\bar{X}, \bar{P}), \quad \text{где } \bar{Y} = \cup \bar{X}, \quad \bar{S} = \cup \bar{P}$$

Этот подход позволяет описывать функционирование любого генома, представленного упорядоченной последовательностью входящих в него элементов базиса (так что функциональная активность генома в целом определяется функционированием входящих в него элементов базиса и их взаимодействием).

Огромное преимущество описываемой блочной технологии моделирования заключается в ее «открытости», т. е. возможности легкой модификации модели при появлении новых экспериментальных данных путем добавления, удаления, изменения определенных блоков без радикальной перестройки модели в целом.

Рассмотрим некоторые результаты, полученные при применении этого подхода к моделированию внутриклеточного онтогенеза фага λ , генетическая и регуляторная карта которого представлена на рис. 2 (Likhoshvai *et al.*, 2000). В процессе построения и адаптации модели к экспериментальным данным удалось не только описать поведение целого ряда мутантных вариантов фага λ , но также обосновать механизмы регуляции репликации фага λ в кольцевой и конкатемерной фор-

мах. В качестве примера рассмотрим результаты верификации модели, полученные при моделировании фага и его мутантов, имеющих дефекты в генах exo и γ , функция которых необходима для синтеза фаговой ДНК. Как видно из рис. 3, построенная математическая модель адекватно описывает экспериментальные данные, характеризующие динамику синтеза суммарной ДНК у фагов λ^+ , λred^- , $\lambda \gamma^-$, $\lambda red^- \gamma^-$ при их размножении на штаммах *E. coli recA⁻* и *polA⁻*. При сопоставлении результатов расчетов с экспериментальными данными видно, что модель удовлетворительно описывает реальную картину функционирования генома фага λ и его мутантов в клетке. Теоретические кривые хорошо отражают все относительные различия и характерные особенности, выявленные в эксперименте. Результаты, полученные при моделировании функционирования генома фага λ и его измененных вариантов, иллюстрируют универсальные свойства предложенной технологии. В дальнейшем она нашла применение при моделировании внутриклеточного онтогенеза других вирусов, в частности, вируса гриппа.

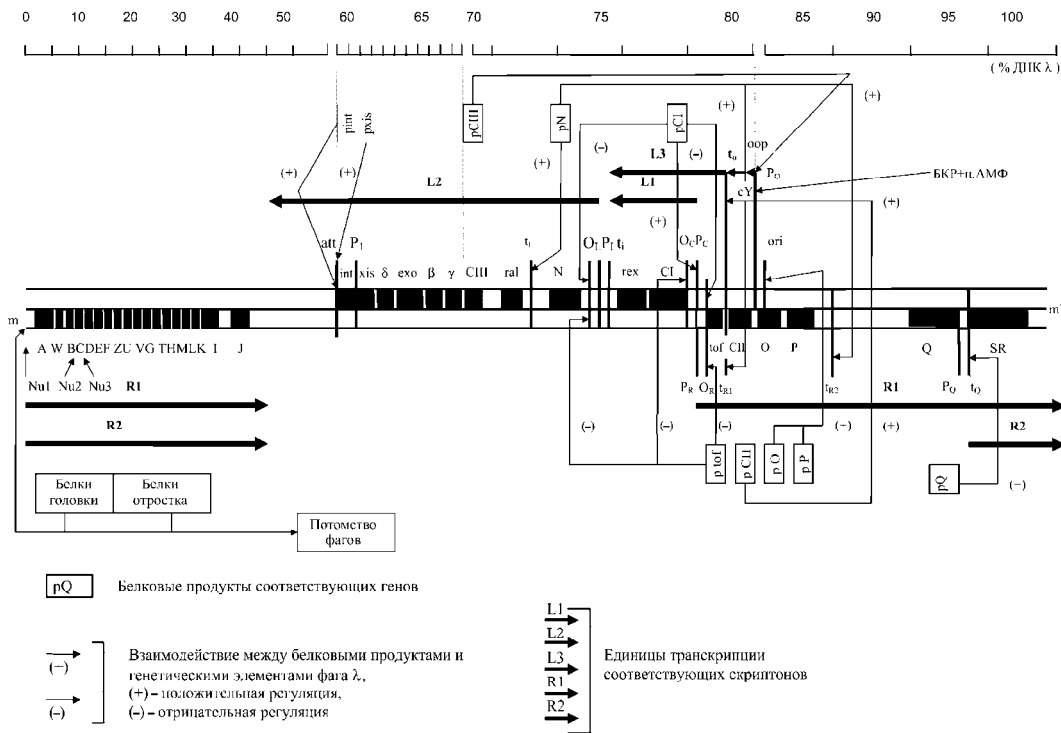


Рис. 2. Схема регуляции внутриклеточного онтогенеза бактериофага λ .

Интегрированное описание и моделирование молекулярно-генетической системы регуляции индукции и действия интерферона

Для автоматизации процесса создания и исследования математических моделей сложных молекулярно-генетических систем была разработана компьютерная система DISAM (рис. 4). Она позволяет осуществлять следующие этапы исследования, обязательные при создании и анализе математической модели любой сложной молекулярно-генетической системы: 1) анализ большого объема фактографической информации, касающейся структурно-функциональной организации рассматриваемой системы; 2) ее представление в базах данных и базах знаний; 3) построение и исследование динамики математических моделей системы. В рамках системы DISAM была создана интегрированная база знаний для описания и исследования молекулярно-генетических ме-

ханизмов регуляции индукции и противовирусного действия интерферона – цитокина с широким спектром биологических активностей (Bazhan *et al.*, 1995; Belova *et al.*, 1995), к числу наиболее важных функций которого можно отнести противовирусное действие, модуляцию иммунного и воспалительного ответов, регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток и т. д.

Классическая схема регуляции индукции и действия интерферонов при вирусной инфекции включает целый ряд событий, которые приводят к активации экспрессии специфических генов, продукты которых обеспечивают функционирование системы интерферонов. Экспрессия генов интерферонов в ответ на вирусную инфекцию стимулируется вирусной дцРНК, которая образуется в клетке в процессе транскрипции и репликации вирусного генома (рис. 5). Это сложный многоэтапный процесс, требующий участия большого количества позитивных и негативных факторов (IRF-1, IRF-2, NF- κ B, AF-1, NRE-1P и др.).

Синтезированный интерферон секретиру-

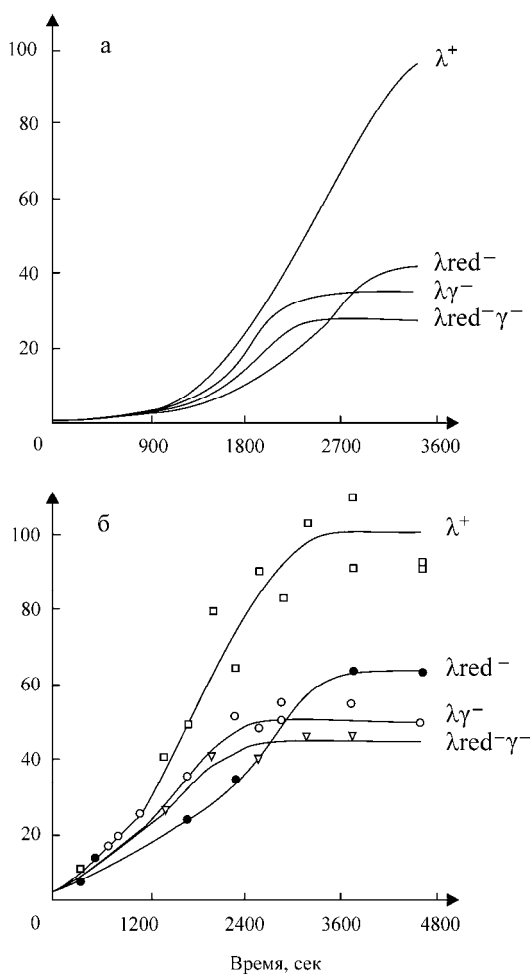


Рис. 3. Кинетика наработки суммарной ДНК фагов λ^+ , λred^- , $\lambda \gamma^-$, $\lambda red^- \gamma^-$ при размножении в клетках *E. coli polA⁻*. а – теоретические расчеты; б – экспериментальные данные (Skalka, Enquist, 1974).

ется из инфицированных клеток, связывается с поверхностными рецепторами соседних клеток, вызывая активацию экспрессии так называемых IFN-стимулируемых генов, продукты которых являются посредниками противовирусного действия интерферона (рис. 6).

Несмотря на то, что многие факторы, участвующие в индукции и действии интерферона, уже известны, молекулярные механизмы, обеспечивающие взаимодействие этих факторов, изучены недостаточно. Известно, что интерферон может участвовать в регуляции собственной экспрессии. В частности, предварительное введение небольших доз интерферона приводит к повышению продукции эндогенного интерферона.

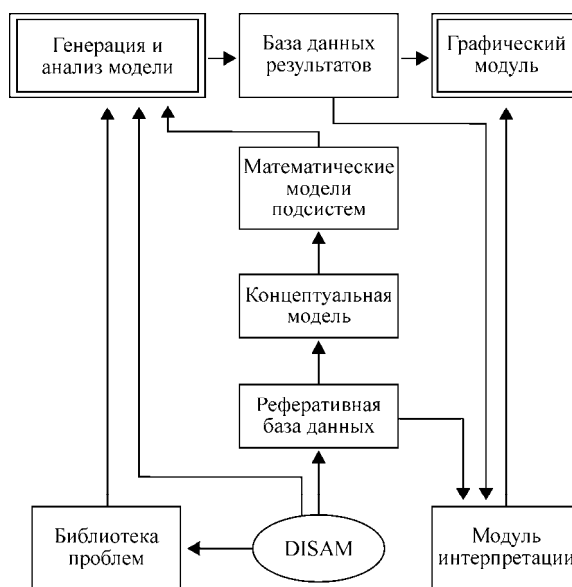


Рис. 4. Структура интегрированной базы знаний. DISAM – система построения и анализа моделей.

Это явление получило название прайминг. Противоположный эффект, блокинг, является результатом предварительного введения больших доз интерферона (Stewart, 1979).

В рамках проведенных исследований проанализирована роль интерферон-индуцируемых белков протеинкиназы и 2',5'-олигоденилатсинтетазы в регуляции собственной экспрессии интерферона при прайминге и блокинге. В частности, исследование с помощью модели альтернативных механизмов прайминга позволило предположить, что индукция интерферона в данном случае связана с активацией 2',5'-олигоденилатсинтетазы и эндонуклеазы L. Действительно, активация этих ферментов при прайминге фактически приводит к усилению стандартной схемы индукции интерферона, поскольку эндонуклеаза L в данном случае увеличивает скорость деградации мРНК репрессора и белка регулятора, которые в обычных условиях разрушаются только короткоживущими дцРНК-зависимыми нуклеазами (рис. 5). Инактивация репрессора амплифицирует транскрипцию гена интерферона, а инактивация белка регулятора приводит к увеличению времени полужизни мРНК интерферона. В результате этих процессов интерферон при прайминге начинает синтезироваться раньше и в замет-

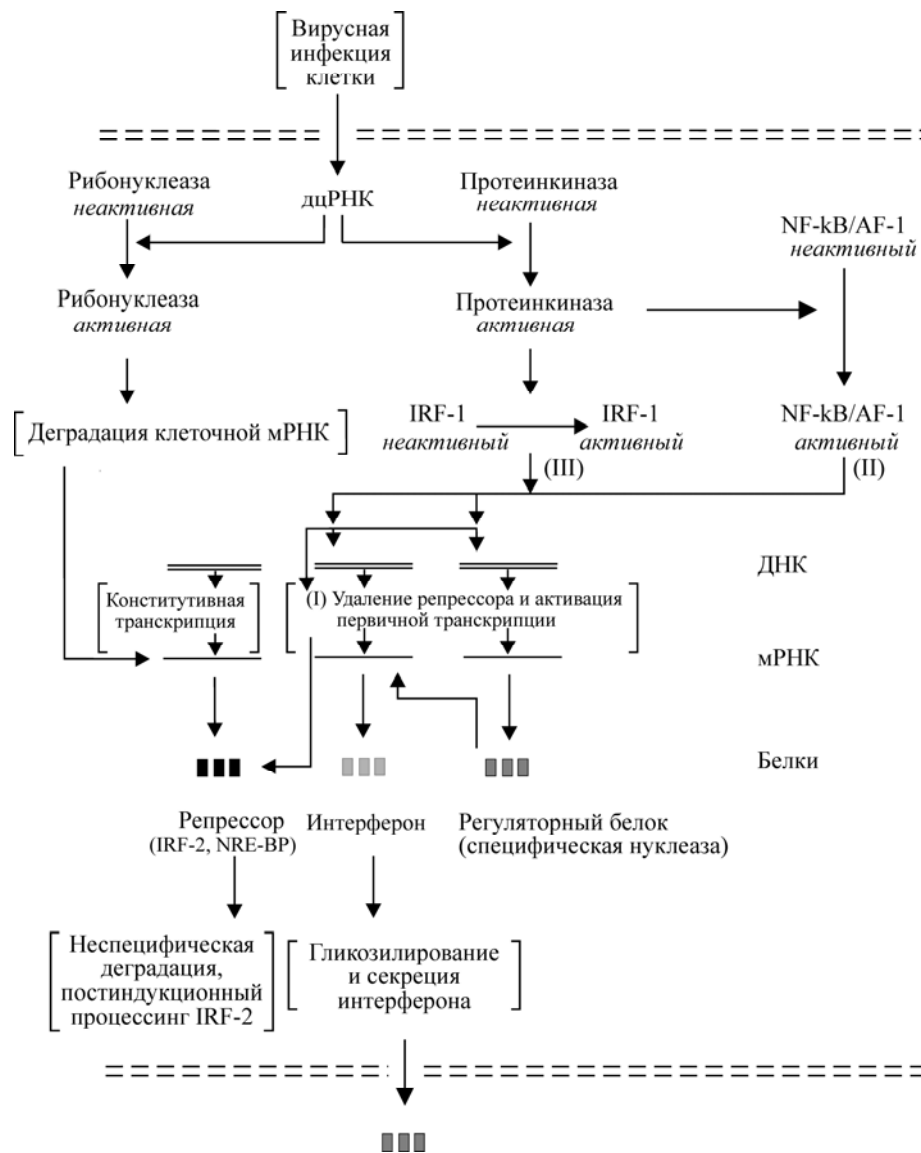


Рис. 5. Концептуальная модель индукции синтеза интерферона I типа.

но большем количестве, чем в клетках, не предобработанных интерфероном (рис. 7).

Анализ возможных механизмов блокинга показал, что предобработка клеток высокими дозами интерферона вызывает значительное повышение в клетке концентрации как протеинкиназы, так и 2',5'-олигоденилатсинтетазы. Исследование модели приводит к выводу, что этот эффект ингибирования синтеза интерферона при блокинге обусловлен в основном высокой активностью протеинкиназы, которая в этих условиях обеспечивает практически полное подавление синтеза белка в клетке, включая продукцию интерферона. Однако на

ранней стадии блокинга, пока 2',5'-олигоденилатсинтетаза и эндонуклеаза L еще активны, реализуются те же механизмы, которые имеют место при прайминге, в результате чего индукция интерферона при блокинге, как и в случае прайминга, начинается примерно на два часа раньше, чем в клетках, не обработанных интерфероном (рис. 7).

Таким образом, анализ лимитирующих звеньев регуляции индукции интерферона при прайминге и блокинге показал, что в основе этих явлений могут лежать механизмы, связанные с индукцией и действием протеинкиназы и 2',5'-олигоденилатсинте-

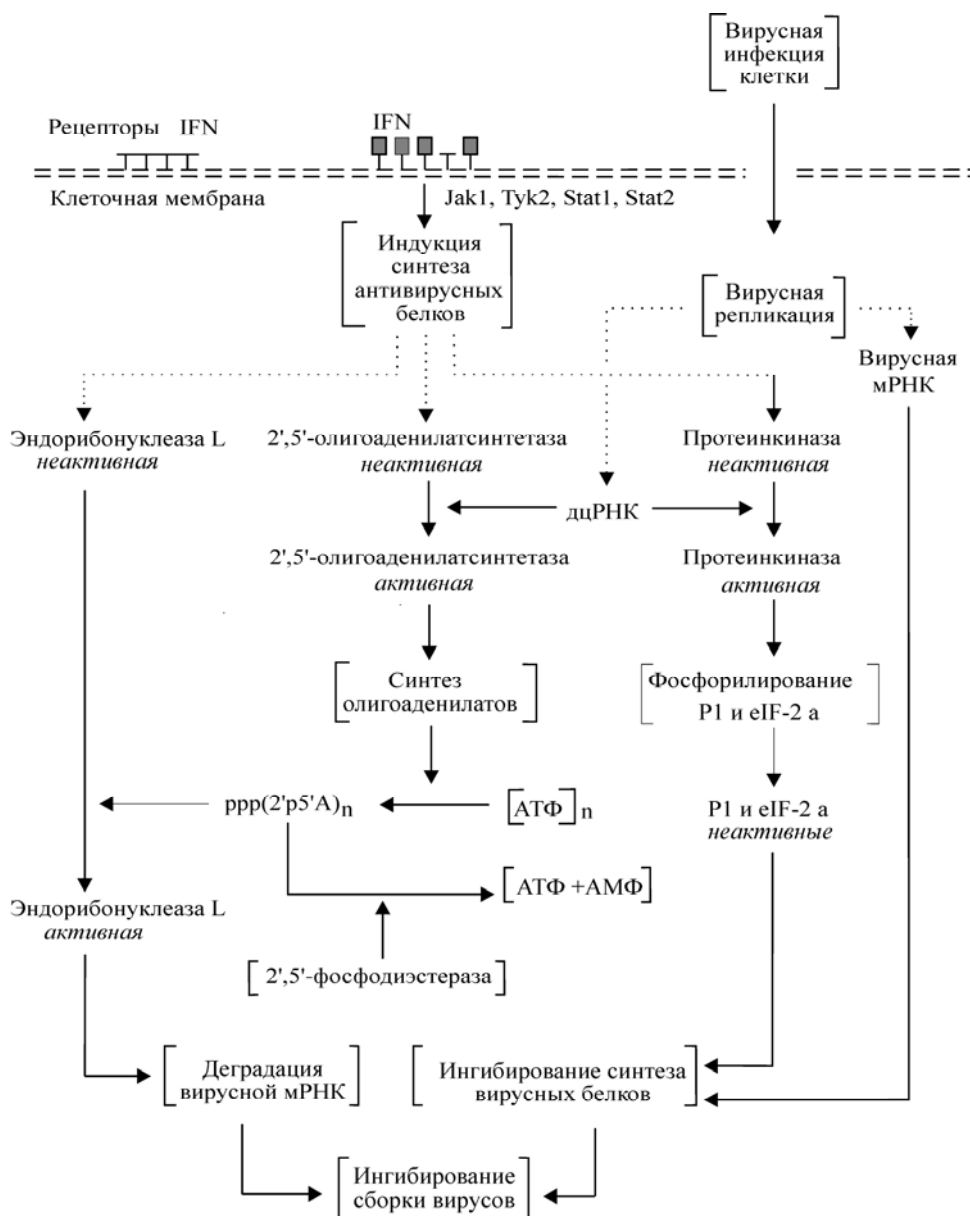


Рис. 6. Концептуальная модель регуляции противовирусной активности интерферона.

тазы. В рамках этих механизмов модель воспроизводит основные особенности индукции интерферона, полученные в случае предобработки клеток высокими и низкими дозами интерферона (рис. 7).

Важным звеном IFN-индуцируемой противовирусной резистентности является система регуляции экспрессии генов, контролирующая синтез белков Mx, детерминирующая устойчивость организма к ряду вирусов. Один из малоизученных аспектов функ-

ционирования системы «вирус–IFN–белок Mx» связан с регуляцией экспрессии белков Mx. Установлено наличие двух путей активации транскрипции генов, кодирующих синтез белков Mx (Wathelet *et al.*, 1988). Первый путь контролируется интерферонами I типа (IFN-α и IFN-β). Второй путь регуляции экспрессии генов Mx не зависит от синтеза и действия интерферонов I типа и предполагает «прямое» участие в этом процессе двухцепочечных РНК и вирусов.

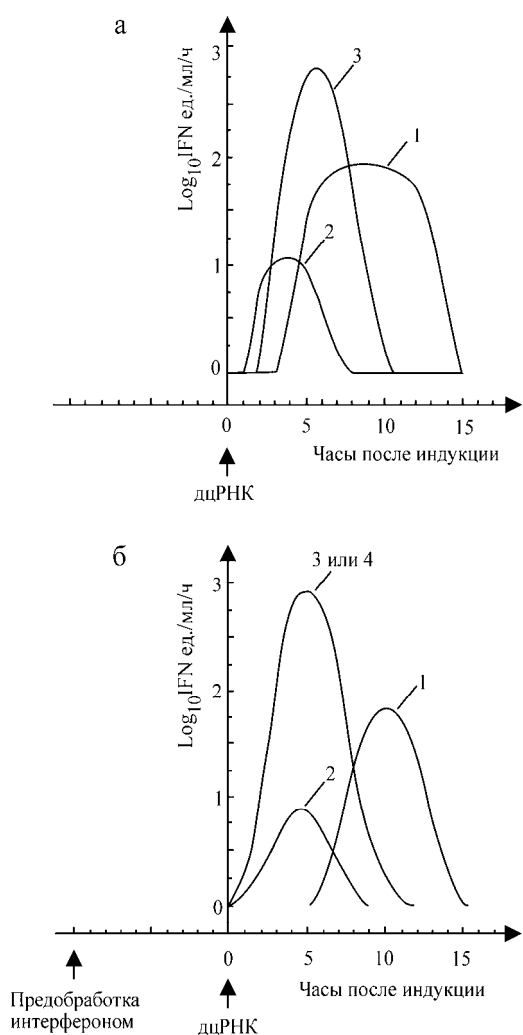


Рис. 7. Влияние предобработки клеток интерфероном на его продукцию.

а – результаты компьютерного моделирования; б – экспериментальные данные (Stewart, 1979); 1 – нормальный ответ; 2 – блокинг (предобработка дозой 1000 ед./мл); 3 – прайминг (предобработка 1 ед./мл).

С использованием методов математического моделирования были исследованы возможные механизмы индукции и противовирусного действия белка Mx1 при инфекции, вызываемой вирусом гриппа, и сделаны выводы о ключевых звеньях регуляции и функционирования системы «вирус–IFN–белок Mx1» (Бажан, Белова, 1997; Bazhan, Belova, 1999). Для проведения этих исследований была построена математическая модель инфекции, вызываемой вирусом гриппа у мышей, адаптация которой проводилась на двух уровнях: 1) на

уровне идентификации структуры модели; 2) на уровне идентификации параметров модели. Рассмотрим некоторые важные особенности поведения модели и наиболее принципиальные механизмы регуляции системы, выявленные в ходе построения и адаптации модели.

Исследование модели показало, что она воспроизводит все основные закономерности поведения системы «вирус–IFN–белок Mx1», полученные в экспериментах (Arnheiter *et al.*, 1980), в которых варьировались множественность инфекции, начальный уровень интерферона и экспрессия белка Mx1 (рис. 8). Вместе с этим анализ полученных результатов в сопоставлении с экспериментальными данными позволил, с одной стороны, оценить роль некоторых альтернативных механизмов индукции и действия белка Mx1, а с другой – объяснить некоторые важные, на наш взгляд, особенности поведения системы. В частности, сравнительный анализ IFN- и вирусиндуцированной экспрессии белка Mx1 позволил оценить индивидуальный вклад каждого из этих механизмов в индукцию и поддержание противовирусного состояния.

Модель предсказывает, что противовирусная активность белка Mx1, индуцируемого вирусом, ниже, чем в случае индукции интерфероном. Согласно модели, вирусиндуцируемый белок Mx1 ни при каких условиях не может обеспечить устойчивость клеток к вирусу гриппа без участия других противовирусных механизмов. Напротив, белок Mx1, индуцируемый интерфероном, имеет выраженный противовирусный эффект и обеспечивает устойчивость клеток к вирусу. Однако защита клеток, инфицированных с высокой множественностью, возможна только в случае одновременного выполнения двух условий: 1) действие интерферона предшествует инфекции; 2) интерферон и вирус оказывают синергический эффект на активацию промотора Mx1. Это позволяет говорить о том, что кооперативное участие интерферона и вируса в регуляции экспрессии белка Mx1 может быть одним из ведущих механизмов устойчивости мышей к инфекции вирусом гриппа.

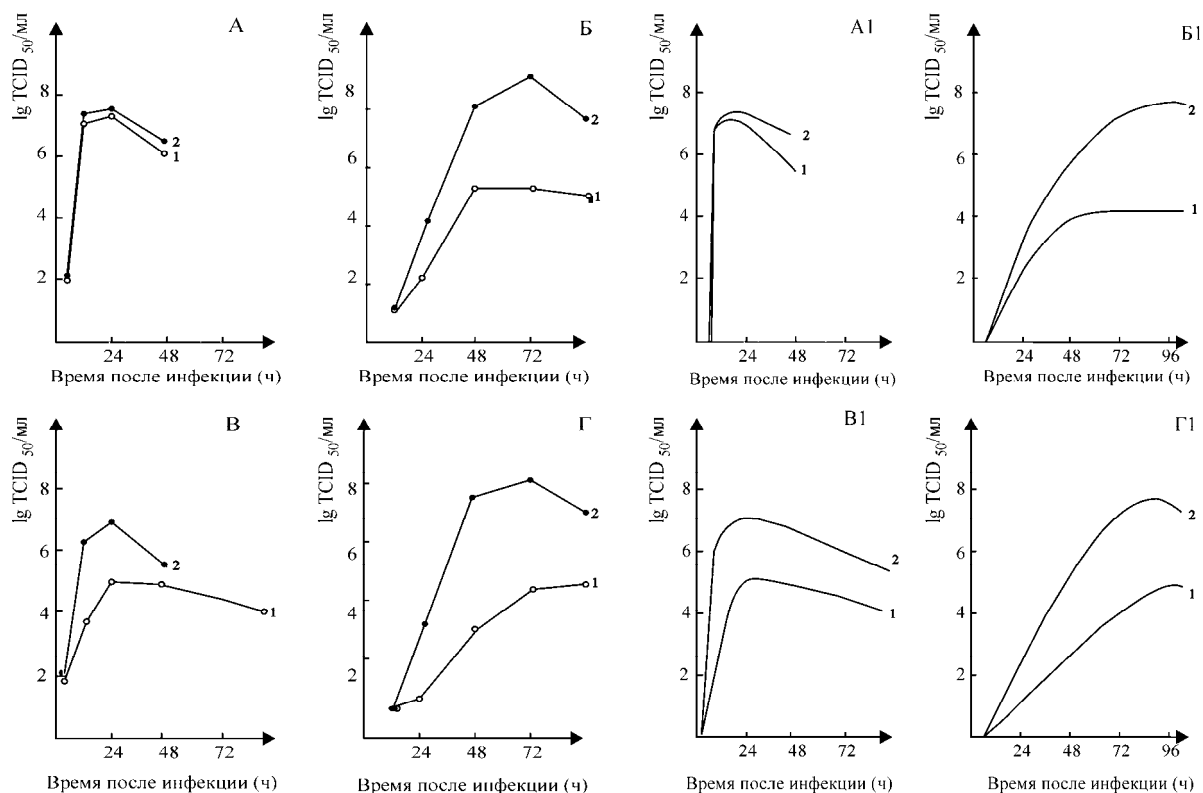


Рис. 8. Размножение вируса гриппа в культурах гепатоцитов A/J и A2G.

A, Б, В, Г – экспериментальные данные Arnheiter *et al.*, 1980; A1, Б1, В1, Г1 – результаты численного моделирования; А, Б, А1, Б1 – начальная концентрация интерферона в культуральной среде равна нулю; В, Г, В1, Г1 – начальная концентрация интерферона в культуральной среде равна 80 ед./мл; 1 – культура клеток А2G; 2 – культура клеток А/Ж.

Таким образом, результаты моделирования, во-первых, согласуются с данными, согласно которым, кроме интерферона, другие факторы, такие, как вирусы и дцРНК, могут регулировать экспрессию гена Mx1 (Hug *et al.*, 1988; Wathélet *et al.*, 1988); во-вторых, поддерживают предположение о том, что при активации промотора Mx1 эти факторы могут действовать синергически (Goetschy *et al.*, 1989); в-третьих, позволяют оценить вклад альтернативных механизмов экспрессии белка Mx1 в индукцию противовирусного состояния.

Таким образом, разработанный подход представляет собой технологию создания и поддержания интегрированной базы знаний, позволяющую исследовать особенности регуляции и функционирования интерфероновой системы. Математическое моделирование в данном случае является инструментом продукции новых знаний.

Математическое моделирование инфекционного процесса и противовирусного иммунитета

Взаимодействие вируса с организмом является сложным процессом, в который вовлекаются многие системы, хотя их роль в инфекционном процессе неравноценна. Современный уровень знаний позволяет говорить, что ведущую роль в защите организма от вирусов играет иммунная система, так как эффективность индукции и динамика развития иммунного ответа во многом определяют развитие и исход заболевания. Многие вирусы (Денге, цитомегаловирус, ВИЧ и др.) способны активно влиять на различные звенья иммунной системы, поражать или модулировать их действие, использовать механизмы ускользания от уже сформировавшегося иммунитета. Это приводит к ослаблению иммунитета и усиле-

нию тяжести заболевания. В этой связи крайне важной задачей является поиск и оптимальное применение иммунокорректирующих препаратов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Один из подходов к решению этой задачи может быть основан на моделировании инфекционного процесса и системы иммунитета с целью оптимизации дозы и схемы применения иммуномодулирующих препаратов в зависимости от характера развития инфекционного процесса.

Для изучения взаимодействий вируса с защитными системами организма была разработана базовая математическая модель функционирования иммунной системы при вирусной инфекции (Chuykov *et al.*, 1991a). Модель описывает основные механизмы регуляции противовирусного иммунитета на клеточном и молекулярном уровнях, в том числе индукцию и действие специфических (антитела и цитотоксические Т-лимфоциты) и неспецифических факторов (фагоцитоз, противовирусное действие интерферона, гуморальных ингибиторов и натуральных киллеров) гуморального и клеточного иммунитета. В модели рассмотрены две субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов: Т-хелперы клеточного (Th1) и гуморального (Th2) иммунитета, а также секреция этими клетками интерлейкинов 1, 2 и 4.

С помощью этой модели проведена имитация острой фазы инфекции, вызываемой вирусом гепатита В (Chuykov *et al.*, 1991b). Полученные результаты (рис. 9), показывают, что модель достаточно удовлетворительно воспроизводит динамику некоторых важных показателей инфекционного процесса, полученные в эксперименте. Следует отметить, что в процессе адаптации модели к данным, полученным в клинике и экспериментах на животных, параметры модели были выбраны из интервалов их биологических значений, оцененных из литературы. Возможно, что полученный набор параметров не является оптимальным. Однако, учитывая, что полученные оценки параметров имеют реальный биологический смысл, построенная базовая модель функционирования системы противовирусного иммунитета может

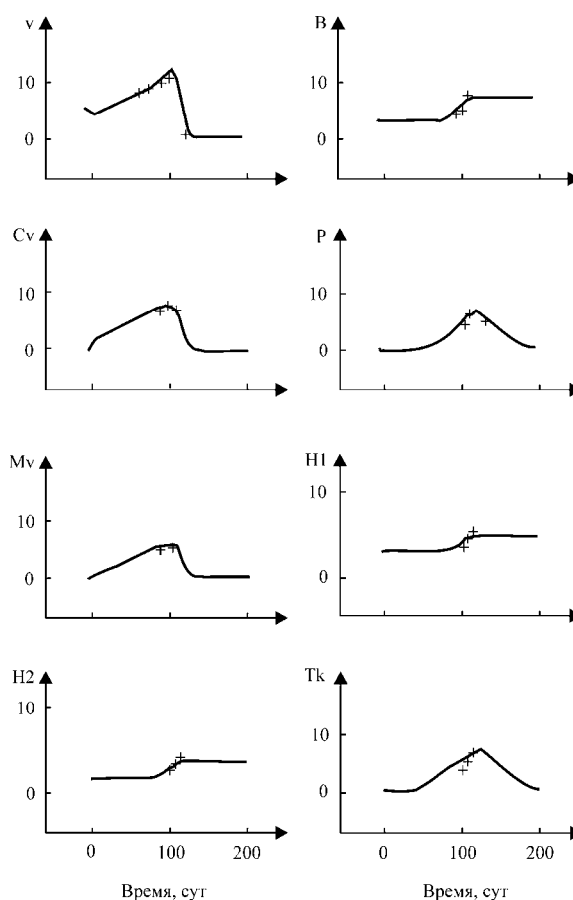


Рис. 9. Численная имитация острого течения гепатита В с помощью математической модели регуляции системы противовирусного иммунитета.

По оси ординат – расчетные концентрации (десятичные логарифмы) некоторых показателей инфекционного процесса: V – вируса; Cv – инфицированных клеток; Mv – антигенпрезентирующих макрофагов; H1 – Т-хелперов первого типа; H2 – Т-хелперов второго типа; B – специфических В-лимфоцитов; P – плазмноклеток; Tk – Т-киллеров.

«+» – экспериментальные данные.

быть использована для моделирования других вирусных инфекций. В частности, эта модель использовалась в дальнейшем для моделирования некоторых особенностей инфекционного процесса, вызываемого вирусом иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) (Chuykov *et al.*, 1992), а также для имитации смешанной инфекции, вызываемой ВИЧ-1 и вирусом гепатита В, которые имеют общие пути передачи инфекции (Chuykov *et al.*, 1992).

**Вместо заключения: мы учились
теоретической биологии
«по В.А. Ратнеру»**

Вадим Александрович является ученым с мировым именем, который проторил дорогу в теоретическую биологию для многих своих учеников и последователей. Школа В.А. Ратнера – это десятки учеников, которые в настоящее время работают по всему миру.

Я не отношу себя к прямым ученикам В.А. Ратнера, поскольку никогда не работал под его руководством. Тем не менее могу с полной уверенностью говорить, что Вадим Александрович во многом определил мою научную карьеру, причем дважды. Первый раз в университете, когда я был студентом, а второй раз после окончания аспирантуры, когда я был приглашен на работу в теоретический отдел ГНЦ ВБ «Вектор», и, как я понимаю, не без рекомендации Вадима Александровича.

Теоретический отдел (ранее отдел математического моделирования) ГНЦ ВБ «Вектор» (ранее ВНИИ молекулярной биологии, ВНИИ МБ) был организован в январе 1976 г. Это был один из первых отделов, созданных в рамках ВНИИ МБ, в последующем – крупнейшего научного центра на территории Сибири. Появление теоретического отдела в нашем центре не было случайным, так как в то время в Сибирском отделении АН СССР уже сложилась школа теоретической биологии, у истоков которой стояли член-корреспондент АН СССР Алексей Андреевич Ляпунов (математик, кибернетик) и профессора Игорь Андреевич Полетаев (математик, кибернетик), Вадим Александрович Ратнер (генетик), Михаил Григорьевич Колпаков (физиолог).

Кроме того, в Новосибирском государственном университете на факультете естественных наук была открыта специализация по теоретической биологии, одним из основных инициаторов и организаторов которой был В.А. Ратнер. Первый набор в группу теоретической биологии формировался в 1968 г. на основе двух курсов. Это были студенты ФЕН НГУ третьего и четвертого годов обучения. Кроме того, в эту группу были приглашены студенты из Красноярского государственного университета. В то время

теоретическую биологию мы постигали «по Ратнеру». Его статьи и книги были первыми нашими учебниками по молекулярно-генетическим системам управления, а его лекции и семинары закладывали в нас основу теоретического мышления в биологии, которая в то время по традиции еще считалась чисто экспериментальной наукой. Первые выпускники – математические биологи, среди которых было много учеников В.А. Ратнера, за последующие годы разъехались в различные города России и создали центры теоретической биологии в Уфе, Новосибирске, Красноярске, Биробиджане и других городах России.

Таким образом, организация теоретического отдела в ГНЦ ВБ «Вектор» – это вполне закономерный процесс, который отражал динамику развития биологии в СССР в 1970-е годы. При этом В.А. Ратнер был самым непосредственным организатором и участником этого процесса. Во-первых, его ученики В.А. Куличков, А.Г. Бачинский и другие были приглашены на работу во ВНИИ МБ и составили ядро отдела математического моделирования. Во-вторых, сам Вадим Александрович в период организации ВНИИ МБ неоднократно выступал в институте с лекциями по теоретической молекулярной биологии, а также принимал участие в обсуждении приоритетных фундаментальных и прикладных задач в области математического моделирования молекулярно-генетических систем управления. Поэтому с полной уверенностью можно говорить, что В.А. Ратнер непосредственно участвовал в процессе становления теоретических исследований в ГНЦ ВБ «Вектор».

Литература

- Бажан С.И., Белова О.Е. Математическое моделирование регуляции синтеза и противовирусного действия интерферонстимулируемого белка Mx1 // Молекуляр. биология. 1997. Т. 31, № 6. С. 1071–1081.
- Arnheiter H., Haller O., Lindenmann J. Host gene influence on interferon action in adult mouse hepatocytes: specificity for influenza virus // Virology. 1980. V. 103. P. 11–20.
- Bazhan S.I., Likhoshvay V.A., Belova O.E. Theoretical analysis of the regulation of interferon expression during priming and blocking // J. Theor. Biol. 1995. V. 175. P. 149–160.

- Bazhan S.I., Belova O.E. Interferon-induced antiviral resistance. A mathematical model of regulation of Mx1 protein induction and action // *J. Theor. Biol.* 1999. V. 198. P. 375–393.
- Belova O.E., Likhoshvai V.A., Bazhan S.I., Kulichkov V.A. Computer system for investigation and integrated description of molecular-genetic system regulation of interferon induction and action // *Comput. Appl. Biosci.* 1995. V. 11, N 2. P. 213–218.
- Chuykov V.V., Bazhan S.I., Kulichkov V.A. Mathematical modelling of antiviral immune response regulation. I. Conceptual description of the modelled processes // *Folia Biologica (Praga)*. 1991a. V. 37. P. 1–9.
- Chuykov V.V., Bazhan S.I., Kulichkov V.A. Mathematical modelling of antiviral immune response regulation. II. Mathematical formalization of the modelled processes. Imitation of acute course of hepatitis B // *Folia Biologica (Praga)*. 1991b. V. 37. P. 10–20.
- Chuykov V.V., Bazhan S.I., Kulichkov V.A. AIDS and AIDS vaccine. Analysis of vaccination perspective for struggle against infection induced by human immunodeficiency virus (HIV): Mathematical model // *Modelling and computer methods in molecular biology and genetics. Reports of International Conference, Novosibirsk, August 28-September, 1990* / Ed. V.A. Ratner, N.A. Kolchanov. Nova Sci. Publ., Inc., N.Y., 1992. P. 301–308.
- Goetschy J.-F., Zeller H., Content J., Horisberger M.A. Regulation of the interferon-inducible IFI-78K gene, the human equivalent of the murine Mx gene, by interferons, double-stranded RNA, certain cytokines, and viruses // *J. Virol.* 1989. V. 63. P. 2616–2622.
- Hug H., Costas M., Staeheli P., Aebi M., Weissmann C. Organization of the murine Mx gene and characterization of its interferon- and virus-inducible promoter // *Mol. Cell. Biol.* 1988. V. 8. P. 3065–3079.
- Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G., Vatolin Yu.N., Bazhan S.I. A Generalized chemical kinetic method for simulating complex biological systems. A computer model of λ phage ontogenesis // *Comput. Technol.* 2000. V. 5. P. 87–99.
- Skalka A., Enquist L.W. Overlapping Pathways for Replication, Recombination and Repair in Bacteriophage lambda // *Mechanisms and Regulation of DNA Replication*. N.Y.–London, 1974. P. 181–200.
- Stewart W.E. II. *The Interferon System*. Wien; N.Y.: Springer-Verlag, 1979.
- Wathelet M.G., Clauss I.M., Content J., Huez G.A. Regulation of two interferon-inducible genes by interferon, poly (rI). (rC) and virus // *Eur. J. Biochem.* 1988. V. 174. P. 323–329.