

## БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

## Модель активации клеток через TLR4- и TNFR2-рецепторы

В. А. Белошапко,<sup>1,а</sup> Е. А. Генералов,<sup>2,б</sup> Л. В. Яковенко<sup>2,в</sup>*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет,**<sup>1</sup>кафедра математического моделирования и информатики; <sup>2</sup>кафедра биофизики.**Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.*

Поступила в редакцию 03.07.2019, после доработки 17.07.2019, принята к публикации 01.08.2019.

В работе предложена математическая модель, описывающая передачу активационных сигналов в клетке, возникающих при взаимодействии рецепторов TLR4 и TNFR2 с лигандами. Изложены теоретические предпосылки к построению модели, приведены основные результаты моделирования. В модели учтены возможность самоактивации клетки при полимеризации рецепторов, влияние ингибиторов активации, пересечение сигнальных каскадов, которое может приводить к истощению субстратов передаточных белков и сайтов связывания на ДНК. Вероятность активационного события имеет локальный максимум на конечном слое графа реакции. Активация клетки описывается с помощью системы нелинейных сингулярно возмущенных дифференциальных уравнений, реализуется приближенное решение. Нахождение плотностей вероятности активации клетки позволяет в рамках модели определить распределение эффективности ингибиторов активации по слоям графов реакций.

**Ключевые слова:** активация клетки, TNFR2, TLR4, нелинейная система дифференциальных уравнений, сингулярное возмущение, плотность вероятности.

УДК: 577.3, 571.27, 57.03, 51.76, 517.9. PACS: 87.15.Aa, 87.17.-d, 87.17.-d.

## 1. ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССОВ

В живых организмах содержится огромное количество различных рецепторов, ответственных за реализацию разнообразных биологических процессов. Одна из главных функций рецепторов — реализация иммунного ответа и активация клеток организма. К таким рецепторам относятся рецепторы семейства толл-подобных рецепторов (TLR) и группа рецепторов фактора некроза опухолей (TNFR). В случае ряда заболеваний, таких как неспецифический язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, псориаз, различных типов онкологических и некоторых других заболеваний, оба рецептора играют одну из основных ролей в патогенезе. Особенно важно понимать возможности активации различных клеток через рецепторы TLR4 и TNFR2 с целью профилактики развития и терапии аутоиммунных нозологий.

Семейство толл-подобных рецепторов является одной из основных групп иммунокомпетентных рецепторов, участвующих в распознавании различных инфекций и активации врожденного иммунитета. TLR-семейство эволюционно сильно консервативно и его представители обнаруживаются даже у растений, дрозофил и низших многоклеточных. Семейство рецепторов TLR тропно к патогенам достаточно широкого круга: различным бактериям, грамположительным (TLR1, TLR6) и грамотрицательным (TLR4, TLR5), вирусам (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9), простейшим и грибам (TLR1, TLR2, TLR6) [1].

Все TLR-рецепторы являются трансмембранными гликопротеинами типа 1 с молекулярной массой

95–115 кДа и презентуются на поверхности цитоплазматических, везикулярных или лизосомальных мембран клеток. В их состав входит лиганд-связывающий (богатый лейцином, LRR) домен и сигнальный домен TIR (Toll/IL-1R). Передача сигнала происходит путем активации адаптерных белков через TIR-домен, состоящий из центрального  $\beta$ -слоя, окруженного 5  $\alpha$ -спиралями [2, 3].

Рецептор TLR4 является одним из самых изученных рецепторов семейства TLR в настоящее время. Он относится к патогенраспознающим рецепторам (PRR). При связывании с ним бактериального липополисахарида (LPS) и некоторых других лигандов происходит активация клеток врожденного иммунитета. Взаимодействие TLR4 с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMP), которые зачастую являются антигенными детерминантами, приводит к активации иммунокомпетентных клеток и экспрессии провоспалительных цитокинов [4].

Однако взаимодействие лигандов TLR4 не всегда приводит к однотипным реакциям. Клеточная сигнализация TLR4 зависит не только от типа распознаваемого антигена, но и от локализации рецептора в клетке. При презентации рецептора на клеточной мембране образование лиганд-рецепторного комплекса приводит к активации передачи сигнала по пути TIRAP-MуD88 и интернализации белкового комплекса, который остается активным участником передачи сигнала, но уже в эндосомах и по пути TRAM-TRIF [5].

Передача сигнала при формировании комплекса TLR—лиганд осуществляется с помощью обратимого фосфорилирования и убиквитинирования при условии конформационных изменений рецептора. На следующем этапе рецептор может димеризоваться, что приводит к гомотопическому связыва-

<sup>а</sup> E-mail: [postvab@yandex.ru](mailto:postvab@yandex.ru)

<sup>б</sup> E-mail: [generals1179@gmail.com](mailto:generals1179@gmail.com)

<sup>в</sup> E-mail: [yakovenko.lv@physics.msu.ru](mailto:yakovenko.lv@physics.msu.ru)

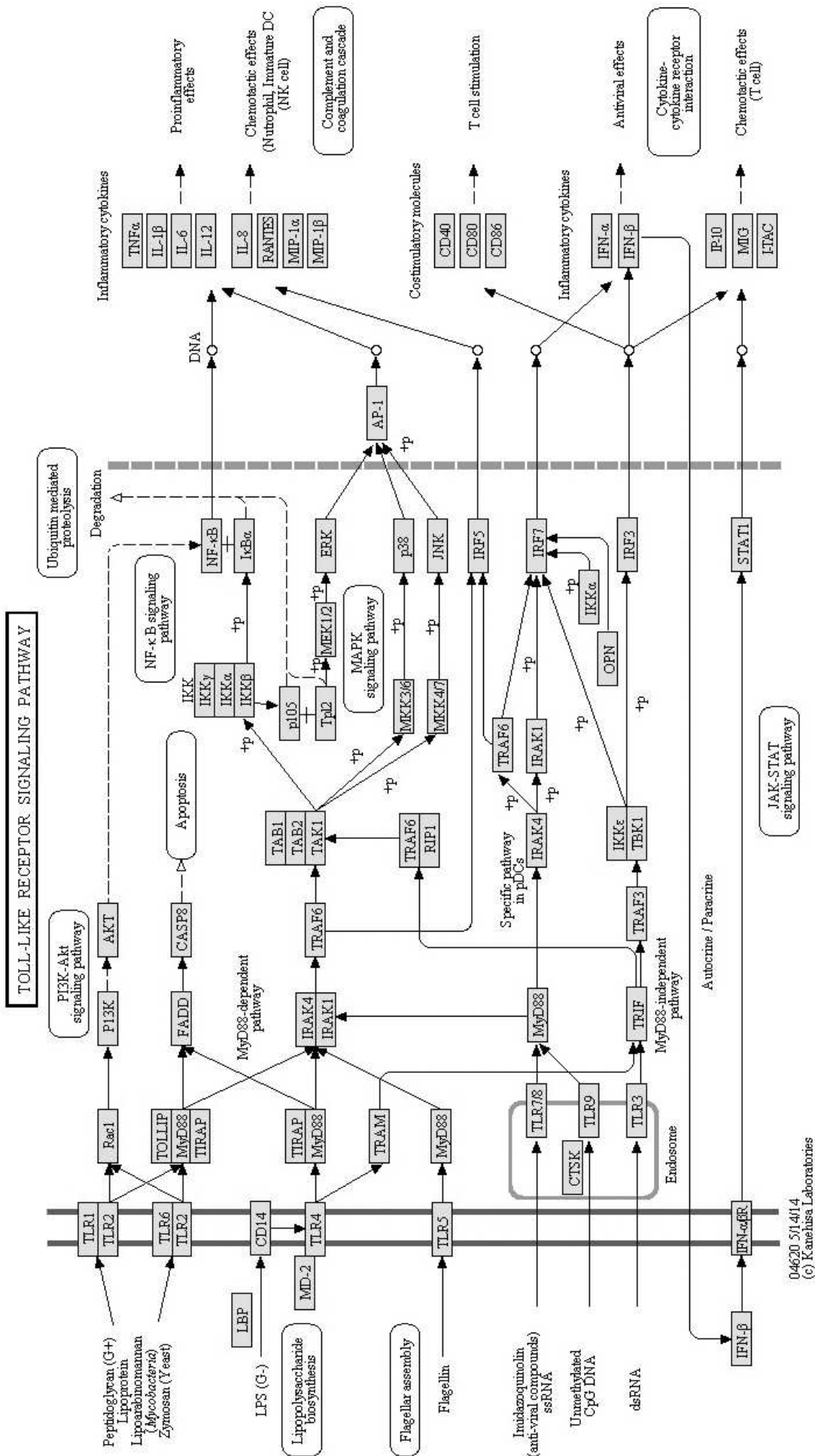


Рис. 1. Сигнальные пути толл-подобных рецепторов, [10]

нию гомодимерного или гетеродимерного комплекса TIR—TIR, соединенного с TLR, и TIR, входящим в структуру какого-либо из адаптерных белков (чаще всего MyD88, также участвуют TRIF/TICAM-1, TIRAP/MAL и TRAM/TICAM-2/TIRP или их комбинации) [6]. Основной путь активации иммунного ответа у рецепторов TLR семейства — по пути NF- $\kappa$ B посредством MyD88-белка, в нем участвуют различные киназы: IRAK, TAK-1 и TBK-1/IKK $\epsilon$  и др. Однако существуют и альтернативные пути, например через PI3K и TRIF, активация которых приводит либо к запуску апоптоза, либо к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов и противовирусному иммунному ответу [7–9]. Более подробная передача сигнала через TLR-рецепторы представлена на рис. 1 [10–12].

Вместе с тем следует учитывать и возможность самоактивации клетки по пути TLR4. Экспериментально было показано, что для аутоактивации клетки достаточно либо мутации в эктодомене MD-2, либо связывания ионов никеля или кобальта между гистидинами эктодомена TLR4, даже с учетом аутоингибирующего действия эктодоменов TLR4 [13]. В силу наличия никеля и кобальта в организме в норме самоактивация клеток по этому пути является вероятным процессом.

Наравне с семейством TLR-рецепторов активное участие в иммунологических процессах принимает и суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR). Рецепторы TNFR необходимы для корректной работы врожденного и адаптивного иммунитета, развития воспаления, принимают участие в опухолевом патогенезе и многих аутоиммунных заболеваниях.

На сегодняшний день известны 29 членов этого суперсемейства, каждый из которых содержит лигандсвязывающий внеклеточный домен и внутриклеточный домен, связанный либо с доменом смерти (DD), либо с сигнальной киназой. Исходя из наличия того или иного внутриклеточного домена TNFR-рецепторы подразделяют на активирующие рецепторы (CD40 и TNFR2) или на рецепторы смерти (TNFR1, Fas и др.).

Активирующие рецепторы из TNFR-семейства активируют клетки по пути ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Рецептор TNFR2 имеет тропность к лиганду TNF $\alpha$ , трансмембранному белку типа II и секретированному лиганду лимфотоксина- $\alpha$  (LT $\alpha$ ) [14], причем оба также имеют высокую константу связывания с рецептором TNFR1. Считается, что основным механизмом передачи сигнала через TNFR2 является NF- $\kappa$ B путь через адаптерные TRAF2 и TRAF3 E3-лигазы, что приводит к выживанию и пролиферации клетки. В свою очередь, активация TNFR1 приводит к активации TRADD и его цитоплазматическому домену смерти, что приводит к каспаз-зависимому запуску апоптоза [15].

Рецептор TNFR1 обладает плейотропными свойствами, что делает его как активирующим (влияет на пролиферацию и дифференцировку), так и апоптотическим рецептором [16, 17]. Так же, как и TNFR2, он взаимодействует с тримером TNF не напрямую,

а только в составе мембранных димеров или тримеров, что влияет на результат передачи сигнала [18]. Помимо этого у рецепторов TNFR есть коактивация и коингибирование сигналов не только друг с другом, но и с рецепторами семейства TLR [19, 20].

Рецептор TNFR2 принимает активное участие в различных иммунологических явлениях. Например, в активированных Т-клетках он обеспечивает коактивацию миграции и дифференцировки, а в Т-reg-клетках стимулирует пролиферацию, выживание и развитие тимус-зависимых Т-reg [21]. TNFR2 модулирует вирусный клиренс и противораковый ответ CD8+ Т-клеток [22]. Вместе с тем опосредованная TNFR2 передача сигнала приводит к провоспалительному ответу и пролиферации за счет активации адаптерных белков TRAF1, TRAF2, cIAPs и пути NF- $\kappa$ B. Кроме того, TNFR2 может активировать фосфатидилинозитол (PI) 3-киназы / Akt, чтобы способствовать выживанию и пролиферации клеток [23]. Кроме того, между TNFR1 и TNFR2 может возникнуть перекрестная связь из-за TRAF2, TRAF1 и cIAP [24]. Например, было показано, что истощение TRAF2, вызванное активацией TNFR2, ускоряет активацию TNFR1-зависимой каспазы 8 [25]. Схема сигнальных каскадов TNFR 1 и TNFR2 представлена на рис. 2 [26].

В связи с активным участием исследуемых рецепторов в процессах воспаления и иммунного ответа, а также на основе всего вышесказанного возникла необходимость качественно смоделировать процесс активации клеток через взаимодействие рецепторов TLR4 и TNFR2 с лигандами, участвующими в воспалении. Известных экспериментальных данных недостаточно для определения всех параметров полной кинетической модели, соответствующей схеме, приведенной на рис. 3. Этим обусловлена необходимость дальнейшего упрощения модели с сохранением физической сути процессов передачи активационных сигналов в клетке.

Белок A20 — универсальный ингибитор для передачи активационного сигнала и для TLR4 и для TNFR2. Поскольку модель является стационарной, то повышение экспрессии белка A20 в ответ на активацию TNFR не входит в рассматриваемую модель. В дополнение к этому N будет взято как отношение A20 к актину, после стимуляции клеток TNF в концентрации [27].

## 2. ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ АКТИВАЦИИ КЛЕТКИ

Рассмотрим процесс передачи сигнала с рецепторов TNFR2 и TLR4 на ДНК клетки. В основу упрощенной модели активации возьмем интерпретации уравнения диффузии. Составим систему уравнений, приближенно описывающих данный процесс.

Пусть искомая функция  $u$  есть плотность вероятности передачи сигнала с TNFR2 на ДНК клетки, а  $v$  — плотность вероятности передачи сигнала с TLR4 на ДНК клетки. Обе функции будут зависеть от малого параметра  $\varepsilon$  — отношения суммарного количества молекул лигандов к суммарному количеству молекул внутриклеточных ингибиторов.



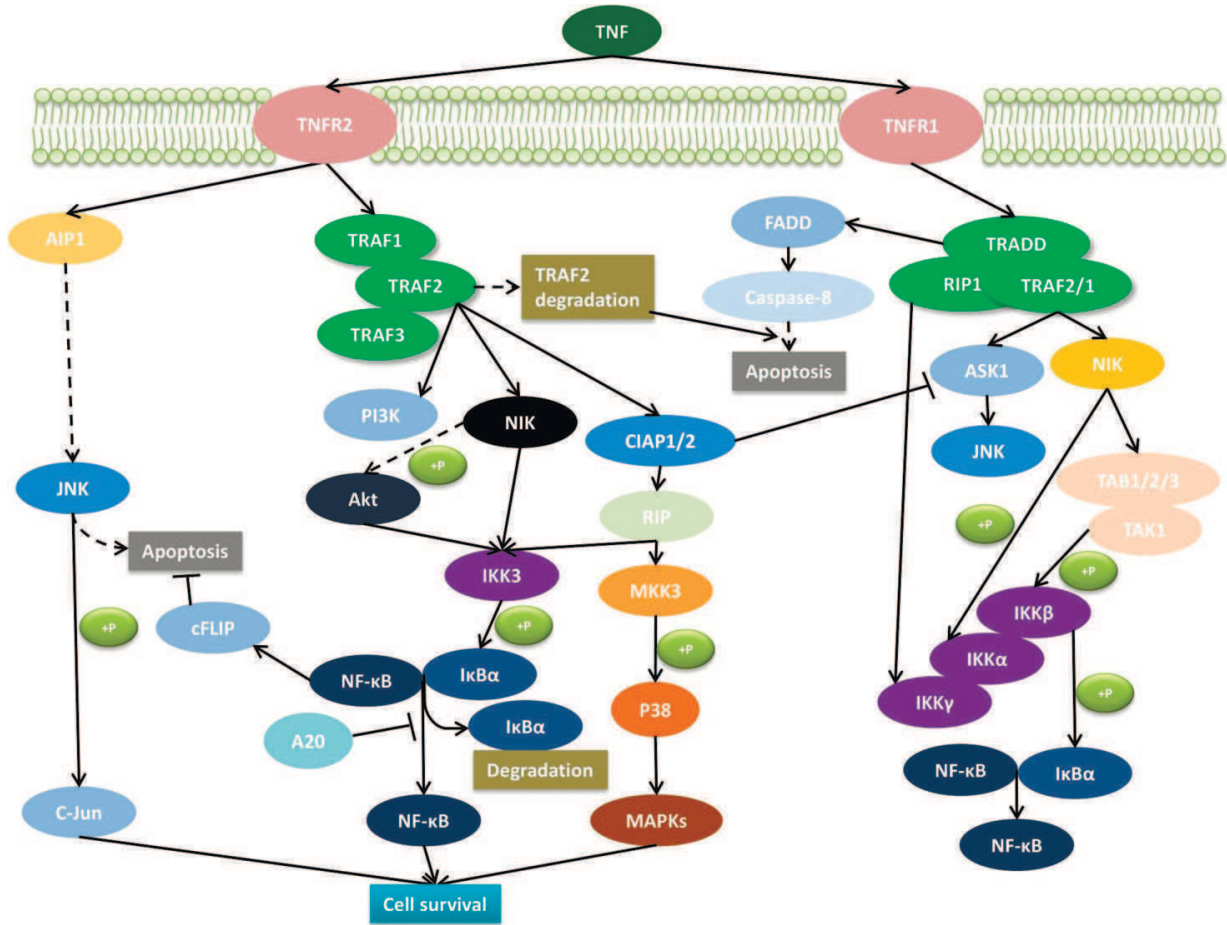


Рис. 2. Внутриклеточная передача сигнала через TNFR 1 и 2 рецепторы, [26]

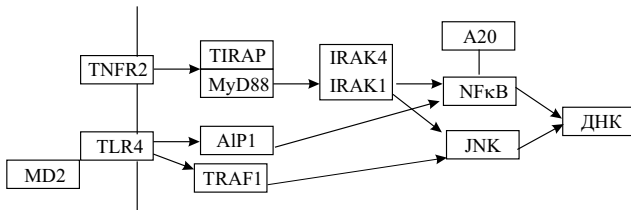


Рис. 3. Упрощенная модель объединенной передачи сигнала от TLR4 и TNFR2

Количество рецепторов TNFR2 (NTNFR2) на клеточной мембране составляет от 200 до 5000 шт. [28]. Таким образом, число тримеров рецепторов с лигандом может колебаться в достаточно широком диапазоне значений [29] в зависимости от количества лиганда, если характерные времена процесса передачи сигнала меньше времени экспрессии этих рецепторов в ответ на связывание лиганда. Число рецепторов TLR4 (NLT4) на клеточной мембране составляет около 500 [30, 31]. В связи с этим параметр  $\varepsilon$  выбирался в случае малого превышения количества молекул лигандов над порогом возбуждения клетки для оценки поведения модельной системы в зависимости от количества лигандов в примембранном слое.

Систему координат предлагается выбрать в пространстве состояний системы исходя из стационарной плотности распределения сигналов по вершинам графов реакций, соответствующих передаче сигналов

от целевых рецепторов к ДНК. Для наших целей удобно использовать полярную систему координат. В графе реакций каждому слою (номеру вершины  $n$ , начиная от рецептора) поставим в соответствие полярный угол  $\Theta = 2\pi \frac{n}{n_0}$ , где  $n_0$  — полное число вершин на данной ветви графа. Полярный радиус  $\tilde{\rho}$  будет соответствовать формальной близости реакций в каждом слое, поэтому можно положить  $\tilde{\rho} = 0$ , если реакции одинаковы, и  $\tilde{\rho} = 1$ , если различия между реакциями максимальны,  $\tilde{\rho} \in [0; 1]$ . Далее перейдем к декартовым координатам  $(x_1, x_2)$ , положив центр ( $\tilde{\rho} = 0$ ) в начало декартовых координат  $(0; 0)$ . Область рассмотрения  $\Omega$  здесь имеет гладкую границу  $\partial\Omega$ .

Нелинейная система дифференциальных уравнений, описывающих процесс активации клетки принимает вид

$$\varepsilon^2 \Delta u = (u - \varphi)^2 - \varepsilon F_1(u, v, x, \varepsilon), \Big|_{x=(x_1, x_2)} \quad (1)$$

$$\varepsilon \Delta v = f(u, v, x, \varepsilon).$$

Разный тип уравнений обусловлен различным поведением рецепторов TLR4 и TNFR2 при взаимодействии с молекулами лигандов (TLR4 — интернализуется, TNFR2 — полимеризуется). Уравнения типа (1) помимо стандартных алгоритмов исследования часто требуют специальных методов анализа. Такие системы весьма чувствительны к различным параметрам, поскольку различается не только метод решения, но и сама структура искомых функций [32, 33].

Конкретизируем параметры модели. Здесь

$$\varphi = \varphi(x) = \frac{N_{A20}}{\sqrt{2\pi\sigma}} \cdot e^{-\frac{(x_1^2+x_2^2)}{2\sigma^2}}$$

есть вырожденное решение, описывающее плотность вероятности самоактивации клетки при отсутствии внешних лигандов к целевым рецепторам, постоянная  $N_{A20}$  — относительное количество ингибитора A20 к конститутивному  $\beta$ -актину (может колебаться в клетках от 0,1 до 6,5 в случае I $\beta$ Vi, который принимает участие в TLR-зависимой передаче сигнала) [34–36]. Поэтому в модели предлагается выбрать значение  $N_{A20} = 0,3$ , которое будет соответствовать фоновому значению в случае I $\beta$ Vi [37].

Функция

$$F_1(u, v, x, \varepsilon) = uv$$

описывает пересечение сигнальных каскадов двух рецепторов, что может приводить к истощению субстрата передаточных белков и сайтов связывания ДНК,  $f = v - u$  характеризует конкуренцию на сайтах связывания с ДНК.

На границе для плотности  $u$  вероятности передачи сигнала с TNFR2 на ДНК клетки задается фиксированное значение  $a_0 > 0$ , а для плотности  $v$  вероятности передачи сигнала с TLR4 на ДНК клетки известен поток  $b_0$  через границу:

$$\begin{aligned} u(x, \varepsilon) &= a_0, & x \in \partial\Omega, \\ \frac{\partial v}{\partial n}(x, \varepsilon) &= b_0, & x \in \partial\Omega. \end{aligned} \quad (2)$$

Здесь  $a_0$  соответствует плотности вероятности передачи сигнала на мембране клетки и составляет 0,33. Параметр  $b_0 = \frac{N_{LPS}}{N_{TLR4}} \cdot 0,2 \cdot 0,33 = 0,16$  есть произведение отношения числа молекул лиганда к числу молекул рецептора, константы скорости связывания и константы скорости интернализации [40].

То, что для  $u$  заданы граничные условия на саму функцию, а для  $v$  условия на поток (производную), влияет на структуру метода исследования. Так, чтобы получить даже начальное приближение решения, необходимо специальным образом формировать задачи для граничных эффектов [33]. В рамках предложенной модели активации клеток удовлетворяются условия существования решения задачи (1), (2), сами плотности вероятностей активации клеток  $u, v$  рассчитываются с необходимой степенью точности.

Искомые функции  $u, v$  имеют различное поведение. На рис. 4 построена аппроксимация плотности  $u$  вероятности передачи сигнала с TNFR2 на ДНК клетки. На рис. 5 приведена аппроксимация плотности  $v$  вероятности передачи сигнала с TLR4 на ДНК клетки. В зависимости от значений параметров  $N$  и  $a_0$  (при учете неравенства  $a_0 > N$ ) поведение функции  $u$  варьируется, но на границе плотность активации  $u$  имеет заданное значение  $a_0$ , не зависящее от малого параметра  $\varepsilon$ , вблизи границы области  $\Omega$  она существенно отличается от вырожденного решения. В то же время асимптотика плотности  $v$  вероятности передачи сигнала с TLR4 на ДНК клетки в граничной области отличается от вырожденного решения на величину порядка  $\varepsilon^{(1/2)}$  (рис. 5), что обусловлено заданием граничных условий Неймана для плотности  $v$ .

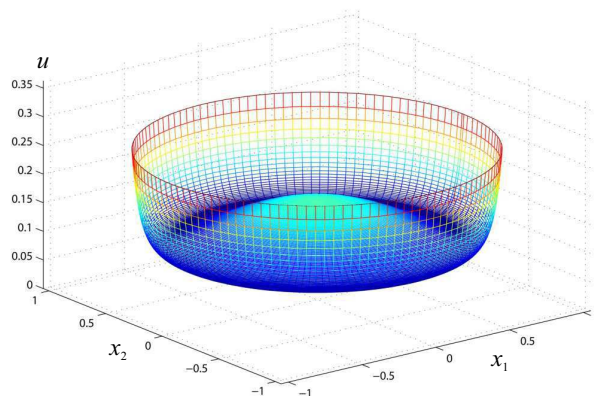


Рис. 4. Плотность  $u$  вероятности передачи сигнала с TNFR2 на ДНК клетки

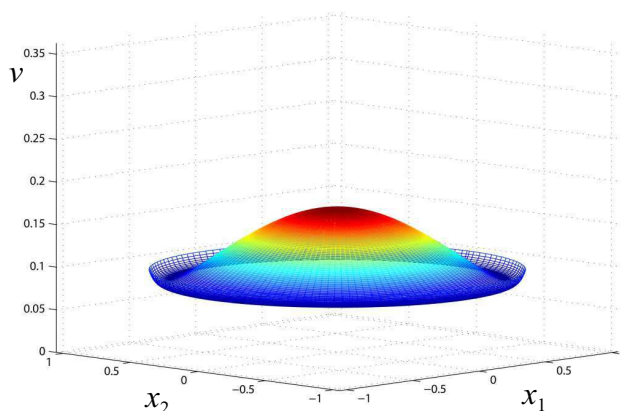


Рис. 5. Плотность  $v$  вероятности передачи сигнала с TLR4 на ДНК клетки

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведен приближенный анализ системы активации клеток через рецепторы TNFR2 и TLR4. В модели учитывается возможность самоактивации клетки при полимеризации рецепторов. Неявно учтено влияние ингибиторов. Поскольку пул ингибиторов в клетке конечен, возможна ситуация, когда происходит насыщение ингибиторов сигналом активации. При условии, что сигнал активации находится на конечном слое графа реакции, вероятность активационного события испытывает локальный экстремум. Анализ поведения плотности вероятности позволяет определить распределение ингибиторных эффектов по слоям графа реакции. Процесс активации клетки описан с помощью нелинейной системы (1) сингулярно возмущенных дифференциальных уравнений. В модели учтены эффекты пересечения сигнальных каскадов двух рецепторов, самоактивации клетки при отсутствии внешних лигандов к целевым рецепторам, конкуренции на сайтах связывания с ДНК. При этом удовлетворены все требования существования решения и реализовано приближенное решение, позволяющее проанализировать процесс активации. Существенную роль играет тип граничных условий. Для плотности вероятности передачи сигнала с TNFR2 на ДНК клетки заданы значения на мембране, а для плотности вероятности передачи

сигнала с TLR4 на ДНК клетки задан поток через мембрану. Использован специальный алгоритм исследования нелинейных систем с малым параметром для различных граничных условий. Сами функции плотности вероятности имеют различную структуру, подчеркивая разные пути активации клетки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-31-00402).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akira S., Takeda K. // *Nature reviews. Immunology*. 2004. **4**. P. 499.
2. Christmas P. // *Nature Education*. **3**, N 9. P. 85.
3. Elbert D., Reinhardt H., Volkov M.K. // *Progr. Part. Nucl. Phys.* 1994. **33**. P. 1.
4. Manavalan B., Basith S., Choi S. // *Front. Physio.* 2011. **2**, N 41.
5. Chaturvedi A., Martz R., Dorward D. et al. // *Nat. Immunol.* 2011. **12**, N 11. P. 1119.
6. Takeda K., Kaisho T., Akira S. // *Annu. Rev. Immunol.* 2003. **21**. P. 335.
7. Kawai T., Akira S. // *Nat. Immunol.* 2010. **11**, N 5. P. 373.
8. Lester S.N., Li K. // *J. Mol. Biol.* 2014. **426**, N 6. P. 1246.
9. Li X., Jiang S., Tapping R.I. // *Cytokine*. 2010. **49**, N 1. P. 1.
10. KEGG data base [Электронный ресурс].
11. Bulut Y., Faure E., Thomas L. et al. // *J. Immunol.* 2001. **167**, N 2. P. 987.
12. Тумова Н.Д. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2009. **3**. С. 32.
13. Oblak A., Pohar J., Jerala R. // *PLoS ONE*. 2015. **10**, N.3.e0120583.
14. Etemadi N., Holien J.K., Chau D. et al. // *FEBS J.* 2013.
15. Brenner D., Blaser H., Mak T.W. et al. // *Nat. Rev. Immunol.* 2015. **15**. P. 362.
16. Moquin D., Chan F.K. // *Trends Biochem Sci.* 2010. **35**, N 8. P. 434.
17. Schrofelbauer B., Hoffmann A. // *Immunol Rev.* 2011. **244**, N 1. P. 29.
18. Mukai Y., Nakamura T., Yoshikawa M. et al. // *Science Signaling*. 2010. **3**, N 148. P. 83.
19. Ward-Kavanagh L., Lin W. W., John S. et al. // *Immunity. Author manuscript*. 2016. **44**, N 5. P. 1005.
20. Xie P., Poovassery J., Stunz L.L. et al. // *J Leukoc Biol.* 2011. **90**, N 6. P. 1149.
21. Mahmud S.A., Manlove L.S., Schmitz H.M. et al. // *Nat Immunol.* 2014. **15**. P. 473.
22. DeBerge M.P., Ely K.H., Wright P.F. et al. // *J. Leukoc Biol.* 2015. **98**. P. 423.
23. Fischer R., Maier O., Siegemund M. et al. // *PLoS One*. 2011. **6**, N 11. e27621.
24. Naude P.J., den Boer J.A., Luiten P.G., Eisel U.L. // *FEBS J.* 2011. **278**, N.6. P. 8889.
25. Fotin-Mlecsek M., Henkler F., Samel D. et al. // *J. Cell. Sci.* 2002. **115**, N.13. P.2757.
26. Orti-Casan N., Wu Y., Naude P. et al. // *Targeting TNFR2 as a Novel Therapeutic Strategy for Alzheimer's Disease*. 2019.
27. Abbasi A., Forsberg K., Bischof F. // *Front. Mol. Neurosci.* 2015. **8**, N 21.
28. Fallahi-Sichani M., Schaller M.A., Kirschner D.E. et al. // *PLoS Comput Biology*. 2010. **6**, N5. e1000778.
29. Генералов Е.А., Левашова Н.Т., Сидорова А.Э. и др. // *Биофизика*. 2017. **62**, № 5. С. 876.
30. Hajar A.M., O'Mahony D.S., Ozinsky A. et al. // *The Journal of Immunology*. 2001. **166**, N 1. P. 15.
31. Nishiya T., DeFranco A.L. // *The Journal of Biological Chemistry*. 2004. **279**. P. 19008.
32. Beloshapko V.A. // *Math. Meth. Appl. Sci.* 2018. **41**. P. 92645.
33. Beloshapko V.A. // *Math. Mod.Comp.t.Sci.En.* 2019.
34. Hinojosa C.A., Akula S.B., Rahman M.M. et al. // *Exp Gerontol.* 2014. **54**. P. 58.
35. Dorransoro A., Lang V., Jakobsson E. et al. // *Cell Death and Disease*. 2013. **4** e972.
36. Abbasi A., Forsberg K., Bischof F. // *Front. Mol. Neurosci.* 2015. **8** P. 21.
37. Hinojosa C.A., Suresh Babu R.A., Rahman Md M. et al. // *Exp. Gerontol.* 2014. **0**. P. 58.
38. Fallahi-Sichani M., Schaller M.A., Kirschner D.E. et al. // *PLOS Computational Biology*. 2010. **6**, N.5. e1000778.
39. Riviere B., Epshteyn Y., Swigon D., Vodovotz Y. // *Math. Biosci.* 2009. **217**, N 1. P. 19.
40. Riviere B., Epshteyn Y., Swigon D. et al. // *Mathematical Biosciences*. 2008. **217**. P. 19.

### Model of Cell Activation through TLR4 and TNFR2 Receptors

V. A. Beloshapko<sup>1,a</sup>, E. A. Generalov<sup>2,b</sup>, L. V. Yakovenko<sup>2,c</sup>

<sup>1</sup>Department of Mathematical Modeling and Computer Science, <sup>2</sup>Department of Biophysics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.  
E-mail: <sup>a</sup>postvab@yandex.ru, <sup>b</sup>generals1179@gmail.com, <sup>c</sup>yakovenko.lv@physics.msu.ru.

A mathematical model is suggested for description of translation of the cell activation signals generated by interactions of TLR4 and TNFR2 receptors with ligands. The theoretical background to the construction of the model is offered and the main simulation results are presented. The model takes into account the possibility of self-activation of the cell induced by polymerization of receptors, intersection of signal cascades that may result in depletion of substrates of translating proteins and binding sites on the DNA. The probability of the activation event has a local maximum at the last layer of the reaction graph. The process of cell activation is described by use nonlinear system of singularly perturbed differential equations. All requirements on solution existence have been satisfied and approximate solution has been derived. The boundary conditions type is of importance. Suitably, the probability density of signal transmission from TNFR2 to the cell's DNA has been specified on the membrane, and flow through the membrane has been set for the probability density of signal transmission from TLR4 to the cell's DNA. These obstacles necessitate the use of a special algorithm for analyzing nonlinear differential systems with a small parameter for different boundary conditions. The probability densities are qualitatively different themselves, have distinctive structure, emphasizing different ways of cell activation. The density functions of the

probability of cell activation make it possible to determine approximately the distribution of the effectiveness of activation inhibitors over the reaction graph layers.

*Keywords:* cell activation, TNFR2, TLR4, mathematical modeling, nonlinear system of differential equations, singular perturbation, probability density.

PACS: 87.15.Aa, 87.17.-d, 87.17.-d.

*Received 03 July 2019.*

English version: *Moscow University Physics Bulletin*. 2019. **74**, No. 6. Pp. 662–668.

#### **Сведения об авторах**

1. Белошапка Вера Александровна — мл. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-13-32, e-mail: [postvab@yandex.ru](mailto:postvab@yandex.ru).
2. Генералов Евгений Александрович — канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник; тел.: (966) 058-20-28, e-mail: [generals1179@gmail.com](mailto:generals1179@gmail.com).
3. Яковенко Леонид Владимирович — доктор физ.-мат. наук, профессор; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: [yakovenko.lv@physics.msu.ru](mailto:yakovenko.lv@physics.msu.ru).