



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

A multi-scale approach for deciphering HIV infection

Ertaylan, G.

Publication date
2011

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Ertaylan, G. (2011). *A multi-scale approach for deciphering HIV infection*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam]. Ipskamp Drukkers B.V.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

In de natuur komen complexe macroscopische gedragingen voort uit onderliggende microscopische processen. De mogelijkheid om macroscopische gedragingen van de natuur te begrijpen, kwantificeren en voorspellen, is afhankelijk van ons vermogen om de microscopische processen te relateren aan, en verbinden met, zowel grotere ruimteschalen als tijdschalen. Echter, de inherente complexiteit en het bereik van de ruimtelijke en temporele schalen in de natuur, vormen een uitdaging voor elk bestaand mathematisch model en rekencapaciteit.

Een van de prominente problemen is ‘het probleem van de schalen’. Deze schalen variëren van nanometers en nanoseconden in moleculaire interacties, tot honderden kilometers en decennia in de infectieziekten pandemieën.

Zelfs de meest recente ontwikkelingen van computationele technieken en de voortdurende exponentiële groei in rekenkracht zijn niet afdoende om alle processen in de natuur op nauwkeurige spatio-temporele schalen te kunnen volgen. Het enige alternatief is een holistische benadering, waarbij gegevens en modellen op alle niveaus zijn geconvergeerd.

Het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift, is ingegeven door dezelfde fundamentele benadering; de percolatie van het virus (informatie) door middel van zijn levenscyclus en het belang van kleine veranderingen in dit proces te vertalen naar klinische waarnemingen. Deze benadering vormt een leidraad in dit gehele proefschrift.

In Hoofdstuk 1 hebben we de volgende onderzoeksvragen geformuleerd die in dit proefschrift worden beantwoord: Hoe infiltreert HIV de cellulaire machinerie; Zijn er cruciale pathways of proteïnen van het virus; Kunnen we voorspellen wat de aard is van cellen die interacteren met HIV, door analyse van HIV-menselijke proteïne interacties; wat kunnen we, door modelleren van interacties tussen HIV en soorten verschillende cellen van het immuunsysteem, leren over de evolutionaire dynamiek van HIV; tenslotte, hebben deze interacties van HIV met de verschillende celtypen effect op het ziekteverloop?

In dit proefschrift hebben we deze vragen systematisch benaderd vanuit een Computational Science perspectief. Als vertrekpunt richtten we ons op het proteïne interactieniveau en daarbinnen richtten we ons op het ontrafelen van de interactie tussen HIV en verschillende celtypen van het menselijk immuunsysteem.

Na een korte introductie in hoofdstuk 1 van het menselijk immuunsysteem, HIV en andere kernconcepten, wordt in hoofdstuk 2 een aantal problemen aangaande HIV-infectie uiteengezet en wordt de huidige stand van zaken in het onderzoeksveld beschreven.

Het belang van computational science in HIV-onderzoek wordt getoond in verschillende onderdelen van het experimentele platform ViroLab. We laten bijvoorbeeld zien hoe moleculaire dynamica simulaties worden gebruikt voor het voorspellen van mogelijke resistente mutaties en

hoe populatieniveau complex-netwerk simulaties kunnen worden gebruikt om de epidemiologische resultaten van de infectie te bepalen.

In hoofdstuk 3 hebben we ons gericht op proteïne interacties tussen HIV en menselijke proteïnen en op het onderliggende HIV-1 menselijke proteïne interactie netwerk. We analyseerden dit netwerk voor netwerkcentraliteit, connectiviteit en oververtegenwoordigde significante netwerk motieven.

Onze resultaten op de netwerkanalyse gaven aan dat een infectie met HIV leidt tot een herprioritering van cellulaire processen. Dit komt tot uiting in een toename van het relatieve belang van de transcriptie machinerie en proteasoomvorming. We beargumenteren dat tijdens de evolutie van HIV, sommige interactie patronen waren gunstig voor het virus en daarmee zijn geconserveerd. Dit resulteerde in een systeem waar virusproteïnen interacteren met centrale gastproteïnen voor directe controle, en met proteasomale proteïnen voor indirecte controle over de cellulaire processen.

Proteasomen zijn van cruciaal belang voor het overleven van gastcellen, aangezien zij in staat zijn om HIV proteïnen af te breken aan het begin van de infectie. Daarnaast spelen proteasomen een belangrijke rol vanwege hun rol in de regulatie van de concentratie van de aangeboren antivirale gastcellen zoals APOBEC3G/F en CD317 (Interactie doelen van HIV-proteïnen VPU en Vif).

Met behulp van het netwerkmotieven hebben we terugkerende patronen geïdentificeerd die gevolgen hebben voor de virus-gast dynamiek. Voorspelde netwerkmotieven duiden op een significante oververtegenwoordiging van positieve en negatieve feedbackpatronen tussen het virus en gast, die niet eerder in een virus-gast-systeem vermeld werden.

In hoofdstuk 4 bespreken we het HIV-1 menselijke proteïne interactienetwerk met een focus op surface membrane proteins interactie met HIV.

In een later stadium hebben we een domein onafhankelijk algoritme, gebaseerd op functionele overeenkomstigheden en graph theory, voor het ontdekken van mogelijke interactiepartners ingevoerd en gevalideerd.

We hebben dit algoritme toegepast voor het voorspellen van "potentiële ontbrekende schakels in onze proteïnen interactienetwerk" op basis van hun functionele gelijkenissen met de beschikbare proteïnen. Dit resulteerde in de identificatie van 21 mogelijk surface membrane proteins die in potentie HIV infectie in verschillende cel en weefsel typen (in HIV-geïnfecteerde individuen) toestaan, gelijk houden of bevorderen.

Van deze 21 surface membrane proteins, waren er tien betrokken bij een reeks van opeenvolgende gebeurtenissen in de HIV-infectie, variërend van het functioneren als co-receptoren voor celinvoer (CCR1 en CCR2), als instrument voor transinfectie (DARC), tot het activeren van immuuncellen (CD97) voor inductie van virale productie van latent geïnfecteerde cellen (CSF3R, TNFRSF3 en CD2). Vervolgens presenteerden wij ook elf originele voorspellingen van potentiële HIV interactiefactoren. Glycoproteïne Ib (GPIb) is een surface membrane protein van bloedplaatjes. Daarnaast komen de relaxin receptoren RXFP1 en RXFP2 tot uiting in de acrosome van langwerpige spermatozoa. De relatie van deze receptoren met HIV zou de verschillende niveaus van evolutie, zoals waargenomen in seminaal versus bloed-plasma van geïnfecteerde patiënten kunnen verklaren. Bovendien zou een of beide receptoren betrokken kunnen zijn bij het gebruik van spermatozoa in virale transmissie. Concluderend kunnen we stellen dat onze bevindingen uit hoofdstuk 4 de noodzakelijke achtergrond vormen voor toekomstig onderzoek naar de rol van surface membrane proteins bij HIV-infectie.

In hoofdstuk 5 hebben we ons gericht op twee van de co-receptoren van HIV-1 (CCR5 en CXCR4), welke reeds uitvoerig zijn beschreven in hoofdstuk 4. Daarnaast analyseerden we in detail een evolutionair model van de HIV-1 co-receptor tropisme. Het rekenmodel toonde een

duidelijke temporele schaal voor het bestuderen van de longitudinale dynamiek van HIV tropisme en voor de co-receptor-switch.

Een computationeel model is geïmplementeerd als een agent based model waarbij er speciale nadruk wordt gelegd op de ruimtelijke kenmerken van het virus / cel interacties in de lymfeklieren. Robuustheid van het rekenmodel is geverifieerd door middel van perturbatie-analyse van de belangrijkste modelparameters. Het model werd ontworpen om de geschiktheid van de virale quasispecies evalueren door het afstemmen van de co-receptor tropisme. Derhalve worden zowel het uitbraakpercentage van de X4 tropische varianten, als de factoren die hiertoe leiden en de nodige voorwaarden voor de co-receptor switch, onderzocht om accumulatie van mutaties van de co-receptor switch af te leiden.

Hiervoor hebben we een intuïtief simulatieplatform van HIV-1 tropisme voor het testen van potentiële hypothesen ontwikkeld en geverifieerd. We hebben aangetoond dat de natuurlijke evolutie van de virale populatie na verloop van tijd resulteerde in de co-receptor switch zonder inherente aanname van de X4-trope variant superioriteit. Bovendien blijkt uit onze studies dat er een optimale mutatieverhouding voor de co-receptor switch die samenvalt met de experimenteel gerapporteerde mutatieverhouding van HIV-1.

Daarnaast bleek de tijd van de co-receptor-switch afhankelijk te zijn van de fluctuaties in de grootte van de HIVpopulatie. Knelpunten in de populatie leidden duidelijk tot een toegenomen kans op een co-receptor-switch.

Een andere observatie uit dit onderzoek was dat de R5-troop varianten profijt hebben van de opkomst van de X4-tropische varianten. Deze twee varianten concurreren samen de dual-troop varianten weg. Dit leidt tot sympatrische soortvorming van HIV-1 in-vivo. Dit impliceert een sterke link naar in-vivo compartimentering van het virus dat zich tegelijkertijd aanpast aan de gast. Op basis van onze resultaten veronderstellen we dat de doelcel bereik grote invloed heeft op het bepalen van de dominante virale fenotype in termen van co-receptor tropisme. De grootte, de bestanddelen en homeostatische eigenschappen van verschillende immuunsysteem celtypen zijn mogelijk van fundamenteel belang voor het begrijpen van de longitudinale dynamiek van co-receptor tropisme van HIV-1.

Het hier gepresenteerde werk bevat zowel algemene aspecten die in het onderzoeksveld van computational science van belang zijn, waaronder het onderzoek naar het belang in de multi-scale aspecten van virus-gast interacties, als een gedetailleerde studie naar de spatio-temporele schalen in virus tropisme. Daarom slaat dit onderzoek een brug tussen proteïnen interactie data (zonder spatio-temporele schaal) van HIV en menselijke proteïnen, en klinische observaties van de co-receptor switch van HIV-infectie (waar zowel tijd en ruimte van groot belang zijn) met de focus op extra-cellulaire proteïnen.