

# Вестник МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

№ 5 — 1971

УДК 62—50:007:57

О. А. СМИРНОВА, Н. В. СТЕПАНОВА

## ЭЛЕКТРОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ

В работе построена математическая модель системы управления иммунной реакцией организма на клеточном уровне. Полученные кинетические кривые для концентраций антител по форме хорошо совпадают с экспериментальными кривыми. Предлагаемая модель описывает усиленный и ускоренный иммунный ответ на вторичное введение антигена, а также зависимость максимальной концентрации антител от дозы антигена.

Иммунитет — система защиты организма от чужеродных веществ — в некотором смысле является системой автоматического управления на клеточном уровне. В ответ на поступление «внешнего сигнала» (антигена) <sup>1</sup> определенная группа лимфатических клеток начинает вырабатывать «сигнал обратного знака» — антитела, нейтрализующие данные антигены. Такая система, естественно, работает с запаздыванием, при этом примечательной особенностью ее является «обучаемость» — уменьшение запаздывания при повторном стимулировании.

В настоящей работе приводится замкнутая динамическая модель системы управления иммунной реакцией. При этом предполагается, что явление иммунитета происходит целиком на клеточном уровне и не управляется организмом с помощью нервной или гормональной системы. В основу модели положена гипотеза об образовании особой группы «памятных» клеток [2]. Однако мы считаем, что предлагаемая модель обладает более общими свойствами, не зависящими от первоначальной гипотезы. Так если считать, что хранителями антигенной информации являются не специальные клетки, а некоторые комплексы антиген-РНК [12], то законы образования и распада комплекса запишутся с помощью подобных же уравнений.

### § 1. Постановка задачи

При внутривенном введении чужеродных белков — антигенов в крови животного появляются антитела — белки, обладающие способ-

<sup>1</sup> Антигены — вещества, которые несут признаки генетически чужеродной информации [1]. Это могут быть и отдельные белковые молекулы (сывоточный альбумин, яичный альбумин и т. п.) и целые клетки, содержащие большое количество отдельных антигенных веществ (эритроциты).

ностью специфически взаимодействовать с данным антигеном. При этом в лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах, костном мозге и т. д.) происходят клеточные сдвиги, а именно наблюдается интенсивное клеточное деление, сопровождающееся дифференцировкой клеток в формы, богатые цитоплазмой, с развитым аппаратом белкового синтеза. Клетки, образовавшиеся в результате дифференцировки, и являются продуцентами специфических иммунных белков — антител. Динамика накопления антител в крови не одинакова у различных видов животных; она зависит от антигена, которым произведена иммунизация, от дозы антигена, а при прочих равных условиях от того, первично или вторично контактирует организм с данным антигеном. На рис. 1 представлена кривая, показывающая изменение во времени количества антител, циркулирующих в крови после первого (I) и второго (II) антигенного стимула. Видно, что вторичный иммунный ответ отличается укороченным латентным периодом<sup>1</sup>, большей скоростью поступления антител в кровь, большим значением максимума количества антител. Способность усиленно реагировать на данный антиген сохраняется у организма месяцы и годы и называется иммунологической памятью.

В настоящей работе исследуется математическая модель, отражающая основные закономерности динамики антителогенеза и учитывающая иммунологическую память. В основу модели положена гипотеза Серкарца и Кунса [2] о модификациях популяций антителокомпетентных клеток. Согласно гипотезе эти клетки можно условно разделить на три типа:  $X$  — клетки предшественники (ретикулярные клетки),  $Y$  — незрелые плазматциты,  $Z$  — зрелые плазматические клетки. Клетка типа  $X$  восприимчива к первичной антигенной стимуляции. Антиген вызывает изменения в такой клетке, превращая ее в быстроделющуюся клетку  $Y$ , которая в свою очередь при взаимодействии с антигеном превращается в клетку типа  $Z$ . Последняя вырабатывает антитела в течение определенного промежутка времени, а затем погибает или превращается в другой тип клеток. Клетки  $Y$ , не прореагировавшие с антигеном в течение первичного иммунного ответа, остаются в организме в качестве «памятных» клеток. Их число поддерживается постоянным до второго поступления антигена в кровь, после которого они быстро превращаются в антителосинтезирующие клетки  $Z$ , что и обеспечивает ускорение и интенсификацию иммунного ответа организма на второй антигенный стимул.

Для построения модели по изложенной гипотезе необходимы экспериментальные данные о динамике роста антителокомпетентных клеток, о скоростях вывода антигена из крови и поступления антител в кровь. К сожалению, мы не нашли работ, в которых одновременно рассматривались бы все эти закономерности. Поэтому используемые нами данные взяты из разных работ [3—7].

При составлении модели иммунной реакции были введены некоторые упрощающие предположения.

Все антитела образуются в селезенке. В случае внутривенной инъекции чужеродного белка синтез антител другими лимфоидными органами пренебрежимо мал.

Антитела мгновенно переходят из селезенки в кровь. Это подтверждается отсутствием заметного времени запаздывания между максимумом числа антителосинтезирующих клеток и максимумом концентрации антител в крови [8].

Все антитела циркулируют в крови. (Не учитывается диффузия антител во вневенное пространство.)

<sup>1</sup> Латентный период — время от начала антигенного стимула до момента появления первых определяемых количеств антител.

При встрече одной молекулы антигена с одним антителом образуется необратимый комплекс. Образование более сложных комплексов не рассматривается.

## § 2. Кинетические уравнения

В качестве переменных в настоящей модели будут использованы концентрации специфических белков и количества антителокомпетентных клеток. Предположим  $A(t)$  и  $G(t)$  — концентрация антител и антигена в мг белка/мл сыворотки,  $x(t)$ ,  $y(t)$ ,  $z(t)$  — количество клеток соответствующих типов в селезенке, в граммах.

Изменение концентрации антител в крови вызывается тремя причинами.

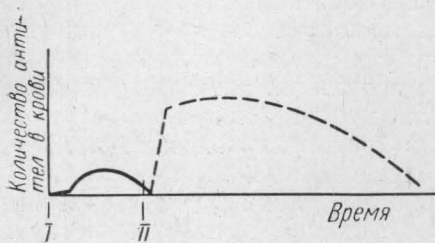


Рис. 1. Динамика антителеобразования после первого (I) и второго (II) антигенного стимула (из работы [1])

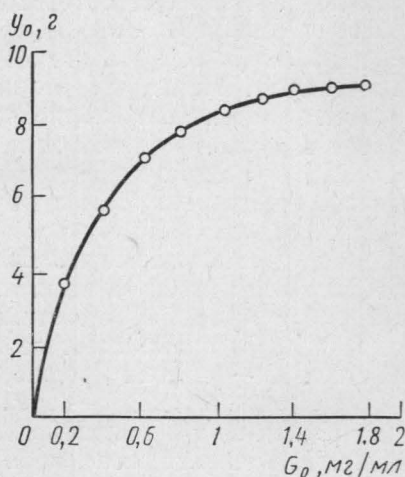


Рис. 2. Зависимость количества памятных клеток от дозы антигена

1. Поступление новых синтезированных антител из селезенки; скорость синтеза должна быть пропорциональна количеству антителообразующих клеток типа  $Z$ :  $\left(\frac{dA}{dt}\right)_I = hz$ .

2. Образование необратимого комплекса антиген—антитело; скорость образования комплекса (и убыли свободных антител) пропорциональна вероятности встречи молекулы антигена с антителом, т. е. пропорциональна произведению их концентраций  $\left(\frac{dA}{dt}\right)_{II} = -l_1GA$ .

3. Вывод антител из крови за счет естественного распада; скорость распада пропорциональна концентрации антител, циркулирующих в крови  $\left(\frac{dA}{dt}\right)_{III} = -k_1A$ . Коэффициент  $k_1$  определяется из экспериментальных кривых по времени жизни антитела  $T_{1/2}$  в конце иммунного ответа, когда синтез антител и взаимодействие с антигеном практически отсутствуют:  $k_1 = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$ .

Таким образом, кинетическое уравнение для концентрации антигена содержит три члена:

$$\frac{dA}{dt} = hz - l_1GA - k_1A. \quad (1)$$

Изменение концентрации антигена в крови вызывается двумя причинами: взаимодействием с антителами и естественным распадом<sup>1</sup>

$$\frac{dG}{dt} = -l_2GA - k_2G. \quad (2)$$

Если молекулярные веса антитела и антигена примерно одинаковы, то соответствующие коэффициенты можно считать равными:  $l_1 \simeq l_2 \simeq l$ ,  $k_1 \simeq k_2 \simeq k$ .

Запишем уравнения динамики клеточной популяции в присутствии антигена.

Не существует единой точки зрения на вопрос о том, сколько в организме клеток, восприимчивых к первому антигенному стимулу (типа  $X$ ). Мы остановимся на гипотезе К. Ландштейнера, который предполагает, что количество клеток  $X$  достаточно велико и его можно считать постоянным в течение иммунной реакции.

Изменение количества клеток типа  $Y$  происходит при взаимодействии клеток  $X$  с антигеном, клеток  $Y$  с антигеном, а также в результате размножения клеток  $Y$  и их естественного распада:

$$\frac{dy}{dt} = a_1xG - b_1yG + \mu y - cy. \quad (3)$$

Из экспериментальных данных известно, что скорость деления незрелых плазматиков (клеток  $Y$ ) увеличивается в присутствии антигена. Поэтому в первом приближении полагаем, что коэффициент репродукции  $\mu$  зависит линейно от концентрации антигена  $\mu \simeq b_2G + c'$ .

Коэффициент  $c'$  — скорость репродукции клеток  $Y$  в отсутствие антигена. В равновесии число «памятных» клеток  $Y$  длительное время остается постоянным, т. е. прирост их уравнивается естественным распадом ( $c = c'$ ).

Окончательно уравнение (3) примет вид

$$\frac{dy}{dt} = aG - byG \quad (4)$$

( $a_1x \equiv a$ ,  $b = b_1 - b_2$ ). Аналогично можно записать уравнение для скорости изменения количества антителосинтезирующих клеток  $Z$ :

$$\frac{dz}{dt} = b_1yG - cz. \quad (5)$$

Здесь  $b_1yG$  — скорость перехода клеток  $Y$  в клетки типа  $Z$ ,  $cz$  — скорость, с которой клетки  $Z$  погибают. Клетки  $Z$ , как полагает большинство исследователей, не размножаются.

Уравнения (1—5) составляют замкнутую систему дифференциальных уравнений, описывающих динамику иммунной реакции:

$$\frac{dy}{dt} = aG - byG, \quad \frac{dz}{dt} = b_1yG - cz, \quad (6)$$

$$\frac{dA}{dt} = hz - lGA - kA, \quad \frac{dG}{dt} = -lGA - kG.$$

### § 3. Анализ решений динамических уравнений

Система нелинейных дифференциальных уравнений (6) решалась на электронной аналоговой машине МН-7. При этом лишь часть коэф-

<sup>1</sup> Вирусную или бактериальную инфекции, при которых происходит размножение антигена в организме хозяина, мы не рассматриваем.



коэффициентов известна (и то по порядку величины) из экспериментальных данных [5—8]:  $c \approx k = 0,1$  1/сутки,  $h \approx 0,1$  мг/мл в сутки. Остальные коэффициенты подбирались в процессе решения, исходя из правдоподобного совпадения модельных и экспериментальных динамических кривых. Наилучшие результаты были получены при  $l = 0,1$  мл/мг сутки;  $b \approx b_1 = 1$  мл/мг сутки;  $a = 10$  мл/мг.

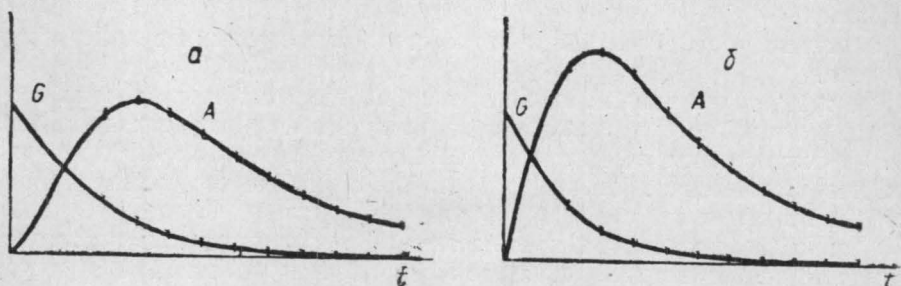


Рис. 3. Динамика изменения концентраций антигена и антител в крови: а — первый иммунный ответ, б — второй иммунный ответ

При решении задачи о первом иммунном ответе начальные концентрации клеток типа  $Y$  и  $Z$  задаются нулевыми  $y(0) = 0$  и  $Z(0) = 0$ ; концентрация антител  $A(0) = 0$  отлична от нуля только концентрация антигена  $G(0) = G_0$ . По прошествии некоторого времени от начала решения в системе устанавливается стационарное состояние, при котором  $Z = 0$ ,  $y = y_0$ ,  $A = 0$  и  $G = 0$ . Это состояние мы отождествляем с состоянием организма в промежутке между двумя антигенными стимулами ( $y_0$  — количество «памятных» клеток). Поэтому задача о втором иммунном ответе решается при начальных условиях  $y(0) = y_0$ ,  $z(0) = 0$ ;  $A(0) = 0$  и  $G(0) = G_0$ .

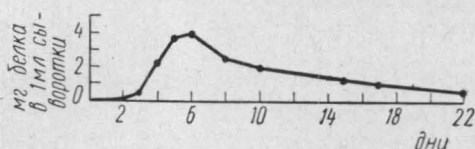


Рис. 4. Изменение содержания антител в крови кролика после иммунизации

Стационарное значение  $y_0$  зависит от дозы антигена при первом стимуле (от начального условия  $G_0$ ). Оно растет с увеличением  $G_0$ , но не беспредельно (рис. 2). Максимальное значение  $y_m$ , как видно из анализа первого уравнения системы (6), будет  $y_m = a/b$ . (Константа  $a$  определяет скорость образования клеток  $Y$  из клеток-предшественников,  $yb$  — скорость перехода клеток  $Y$  в  $Z$  в случае, когда количество антигена велико.) Если же доза антигена мала, процесс образования клеток  $Y$  останавливается раньше, чем концентрация  $y$  достигает максимального значения.

Число клеток  $Z$  растет до тех пор, пока концентрация антигена не обратится в нуль, после этого  $z(t)$  начинает медленно падать. Значение  $z_{\max}$ , очевидно, также возрастает при увеличении дозы.

Наибольший интерес представляют динамические кривые для концентрации антител, так как их легче всего сравнивать с экспериментальными данными. На рис. 3 представлены нестационарные процессы, идущие в модели сразу же после «пуска». Эти копии фотографий, снятых с экрана осциллографа. Отклонение луча по вертикали пропорционально концентрации антигена (кривая  $G$ ) и концентрации антител

(кривая А) в крови. Точки на кривых — метки времени. Расстояние между двумя соседними метками соответствует двум суткам. Кривую А (рис. 3,а) можно сравнить с экспериментальной зависимостью, полученной при иммунизации кролика яичным альбумином курицы [4] (см. рис. 4). Форма кривых удовлетворительно совпадает, за исключением латентного периода, который не описывается данной моделью.

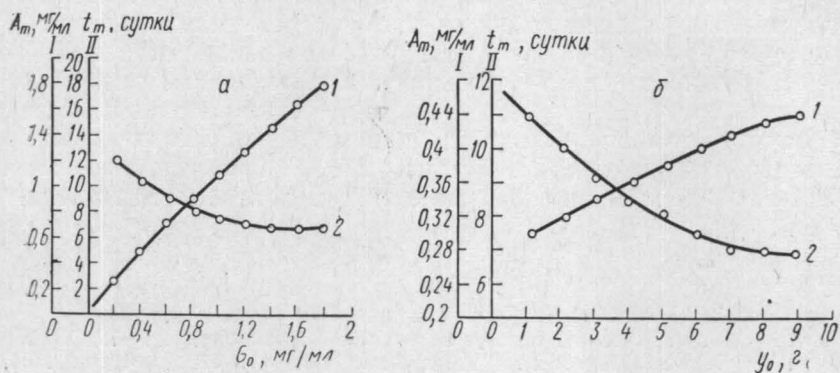


Рис. 5. Зависимости максимальной концентрации антител  $A_m$  и времени достижения максимума  $t_m$  от дозы антигена (а) и количества «памятных» клеток (б)

Из сравнения кривых А на рис. 3 следует, что второй иммунный ответ отличается большим значением максимума концентрации антител ( $A_m$ ), меньшим временем достижения этого максимума ( $t_m$ ), большей скоростью вывода антигена из крови. Так как на электронной модели можно задавать разные начальные условия, была специально исследована зависимость  $A_m$  и  $t_m$  от количества «памятных» клеток  $y_0$ , оставшихся после первой иммунной реакции (рис. 5,б) и дозы антигена  $G_0$  (рис. 5,а). Последние зависимости соответствуют экспериментальным данным, полученным в работе [9].

Таким образом, исследование решений системы уравнений (6) показало пригодность предложенной математической модели для описания некоторых закономерностей иммунного ответа организмов на «импульсное» введение чужеродного белка. Рассчитанные динамические кривые по форме близки к экспериментальным, получены также разумные результаты относительно зависимости максимальной концентрации антител от дозы антигена.

Заметим, что модель может быть легко распространена также на случаи непрерывного или периодического поступления антигена в организм, а также самовоспроизведения антигена при инфекционном иммунитете. Для этого в последнем уравнении системы (6) надо записать член, учитывающий прирост концентрации антигена.

Отметим, что в работе [10] описана динамика антителогенеза с помощью одного кинетического уравнения. В наших обозначениях это уравнение запишется следующим образом:

$$\frac{dA}{dt} = h(t)z(t) - kA. \quad (7)$$

Поскольку модель не содержит уравнения для числа антителопродуцирующих клеток  $Z$ , то в это уравнение вводится заданная из эксперимента функция  $z(t)$ . Результаты такого моделирования носят, естественно, частный характер.

В книге [11] модель антителигенеза описывается одной реакцией автокатализа. Динамической переменной при этом является сумма числа плазматических клеток и продуцируемых ими антител. Очевидно, что такое формальное описание не может служить кинетической моделью явления иммунитета.

Предлагаемая в настоящей работе модель, содержащая замкнутую систему кинетических уравнений, обладает тем преимуществом, что все зависимости концентраций от времени получаются в результате решения уравнений; из эксперимента нужно определять только постоянные коэффициенты и начальные условия. При этом различные иммунные реакции (у разных животных, при разных антигенных стимулах и т. п.) будут отличаться лишь значениями некоторых коэффициентов.

Авторы благодарят Р. В. Петрова и В. Г. Галактионова за предоставленный экспериментальный материал и полезные дискуссии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Петров Р. В. Введение в неинфекционную иммунологию. 1968.
2. Nossal G. J. V. *Internat. Rev. of Experimental Pathology*, **1**, 1—72, 1962.
3. Talmage D. W., Dixon F. J. et al. *J. Immunology*, **67**, No. 4, 243, 1951.
4. Гуревич Н. Е., Смирнова Н. П. «Биохимия», **22**, вып. 4, 626, 1957.
5. Sterzl J. et al. *Molec. und cellul. basis of antibody formation*, 1965, p. 463.
6. Albright, Makinoda. *Molec. und cellul basis of antibody formation*, 1965, p. 427.
7. Незлин Р. С. Биохимия антител, 1966.
8. Hegl J. S., Cole L. J. *Immunology*, **96**, 559, 1966.
9. Галактионов В. Г. Реферат кандид. диссертации, 1969.
10. Hegl J. S., Cole L. J. *Immunology*, **97**, No. 1, 1966.
11. Воробьев А. А., Васильев Н. Н. Адьюванты. М., «Медицина», 1969.
12. Спейерс Р. Сб. «Молекулы и клетки». М., «Мир», 1966, стр. 106—114.

Поступила в редакцию  
29.7 1970 г.

Кафедра  
общей физики для мехмата