

О. А. СМИРНОВА

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

Иммунологическая реакция является одной из защитных реакций млекопитающих и позвоночных на чужеродные вещества (антигены). Она состоит в выработке определенными клетками специфических белков (антител), которые связывают антиген и ускоряют его вывод из организма. Иммуитет в некотором смысле является системой автоматического управления на клеточном уровне, при этом антиген можно рассматривать как «внешний сигнал», а антитела — как «сигнал обратного знака». Примечательной особенностью данной системы является ее «обучаемость» — при повторной встрече с тем же антигеном «ответный сигнал» вырабатывается быстрее и он больше по амплитуде. Это явление получило название иммунологической памяти. Исключение составляют случаи, когда первичные дозы или слишком велики или слишком малы. Тогда вторичный ответ на обычную дозу антигена не наблюдается. Наступает состояние невосприимчивости к данному антигену.

В настоящей работе предлагается модель иммунитета, которая не только качественно, но и количественно описывает основные закономерности динамики иммунной реакции на белковые антигены, а также воспроизводит явление иммунологической памяти и невосприимчивости к антигену.

В модели рассматривались четыре типа иммунокомпетентных клеток X , Y , Z , Y_{II} . Клетки-предшественники X способны узнавать определенный антиген и трансформироваться под его действием в клетки Y . Последние в присутствии антигена активно делятся и дифференцируются в формы с развитым аппаратом белкового синтеза. Уже на первых этапах дифференцировки клетки Y способны вырабатывать некоторое количество антител. Однако настоящей «фабрикой» антител является конечная фаза дифференцировки клеток — плазматическая клетка Z , которая не размножается и через определенное время погибает или переходит в другой тип клеток. В соответствии с гипотезой Серкарца и Кунса [1] считалось, что для перехода Y в Z требуется дополнительная антигенная стимуляция, а те клетки Y , которые не получили ее, остаются в организме в качестве «памятных» Y_{II} . При повторной встрече с тем же антигеном Y_{II} быстро превращаются в клетки Z , что обеспечивает ускорение и усиление вторичного иммунного ответа.

Согласно предположениям, сделанным в работе [2], изменения молярных концентраций иммунокомпетентных клеток (x , y , z), антител (A) и антигена (G) можно описать кинетическими уравнениями

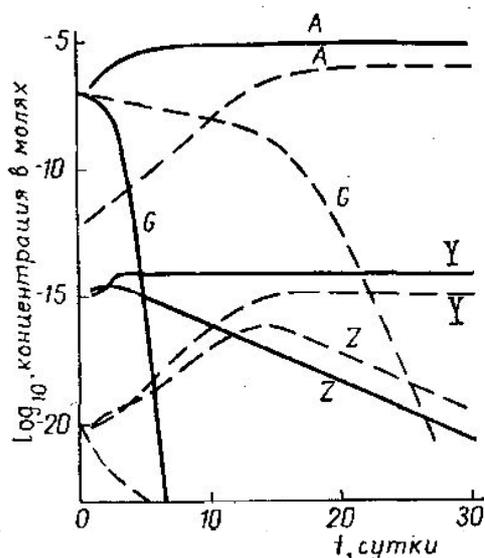
$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -axG, \\ \frac{dy}{dt} &= axG + \mu(G)y - byG - k_y y, \\ \frac{dz}{dt} &= byG - k_z z, \\ \frac{dA}{dt} &= h_z z + h_y y - l_a GA - k_a A, \\ \frac{dG}{dt} &= -l_g GA - k_g G. \end{aligned} \quad (1)$$

Константы a и b определяют скорости перехода клеток X в Y и Y в Z под действием антигена; l_a , l_g — скорости уменьшения концентраций молекул антител и антигена за счет образования и вывода из организма комплексов антиген — антитело. Коэффициенты k_y , k_z описывают время жизни клеток Y и Z , а k_a , k_g — время естественного вывода из организма молекул антител и антигена. Постоянные h_z и h_y — это скорости синтеза антител клетками Z и Y . Функция $\mu(G)$, описывающая скорость размножения Y -клеток, была выбрана таким образом, чтобы время удвоения было постоянно при средних и больших концентрациях антигена, а при нулевой концентрации антигена клетки Y не размножались:

$$\mu(G) = cG/(m + G).$$

Для определения параметров системы (1) были использованы экспериментальные данные по внутривенной иммунизации кроликов бычьим γ -глобулином с присоединенными группами динитрофенола, а также результаты, полученные при исследовании иммунных реакций на других системах и *in vitro*, согласно которым $k_g = 0,24 \text{ сут}^{-1}$, $k_a = 0,12 \text{ сут}^{-1}$, $k_z = 0,48 \text{ сут}^{-1}$, $k_y = 2 \times 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$, $h_z = h_y = 1,75 \times 10^8 \text{ сут}^{-1}$, $c = 2,4 \text{ сут}^{-1}$, $m = 10^{-8} M$, $l_a = 2,4 \times 10^7 M^{-1} \text{ сут}^{-1}$, $l_g = 0,48 \times 10^7 M^{-1} \text{ сут}^{-1}$, $a = b = 2,4 \times 10^7 M^{-1} \text{ сут}^{-1}$ [3].

При моделировании первичного иммунного ответа отличными от нуля задавались начальные условия для концентраций антигена и клеток-предшественников.



0,18 мг/мл, а при вторичном 1,8 мг/мл. Концентрация антителообразующих клеток Z достигает своего максимального значения на 14-е сутки при первичном ответе и на 3-и сутки при вторичном. Полученные количественные оценки, а также характер динамических кривых соответствуют экспериментальным данным [4], что подтверждает правильность основных посылок модели и разумность полученного на модели количества памятных клеток (10^8 кл).

Задача о первичном ответе решалась при различных начальных концентрациях антигена. Из полученных данных следует, что организм интенсивно отвечает на определенную область доз и удаление от ее границ приводит к ослаблению ответа антителами. При этом изменяется также количество клеток X и Y_p , оставшихся в организме после выведения антигена. При малых $G(0)$ памятных клеток практически не образуется, а все клетки X остаются нестимулированными. Поэтому вторичное «введение» средней дозы антигена приводит к ответу по первичному типу. При больших дозах антигена происходит быстрый переход всех клеток Y в Z . В системе не остается ни клеток памяти, ни клеток предшественников, поэтому вторичный ответ не наблюдается. Таким образом, предложенная модель описывает явление невосприимчивости, которое образуется при введении слишком больших доз антигена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернет Ф. Клеточная иммунология. М., 1971.
2. Смирнова О. А., Степанова Н. В. «Вестн. Моск. ун-та», физ., астрон., 12, № 5, 520, 1971.
3. Davis B. D., Dulbесо R. Microbiology. N. Y., 1967.
4. Бабичев В. А., Утешев Б. С., Пинегин Б. В. «Успехи современной биологии», 78, 122, 1974.

Поступила в редакцию
21.1 1974 г.

Кафедра общей физики
для мехмата