

Кузнецов С. Р., Лыкосов В. М., Орехов А. В.,
Шихин В. И.

Процесс формирования иммунной памяти Т-лимфоцитов и его зависимость от числа пройденных клетками делений

Введение. В ряде исследований было показано, что многие функциональные параметры активированных Т-лимфоцитов, например, скорость пролиферации и апоптоза, динамика синтеза цитокинов и т. д., зависят от числа пройденных клетками делений. В исследовании Бухгольца и соавт. показано, что это характерно для процесса формирования иммунной памяти: делящиеся CD8+ Т-лимфоциты последовательно дифференцируются в клетки центральной памяти (CD27+CD62L+), затем в клетки эффекторной памяти (CD27+CD62L-), и, наконец, в эффекторные клетки (CD27-CD62L-) [1]. В данной работе строится модель, с помощью которой определяется среднее число делений, которые необходимо пройти лимфоциту для дифференцировки в соответствующие фенотипы.

Описание модели. На основании предложенных ранее моделей [2, 3] была построена следующая система дифференциальных уравнений:

$$\frac{\partial C(t, x)}{\partial t} = -p(x) \frac{\partial C(t, x)}{\partial x} - m \left(\int_0^l 2^x C(t, \chi) d\chi - w(x) \right) C(t, x), \quad (1)$$

$$\frac{\partial C_m(t, x)}{\partial t} = m C(t, x) \int_0^l 2^x C(t, \chi) d\chi - w(x) C_m(t, x), \quad (2)$$

Кузнецов Сергей Романович – аспирант, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: abxy01@yandex.ru, тел.: +7(921)896-76-12

Лыкосов Виктор Михайлович – доцент, Санкт-Петербургский государственный университет

Орехов Андрей Владимирович – ст. преподаватель, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: a_v_orehov@mail.ru, тел.: +7(921)357-33-23

Шихин Виктор Иванович – профессор, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: visvi@mail.ru, тел.: +7(911)913-96-17

с начальными условиями $C(0, x) = 0$, $C_m(0, x) = 0$ и граничными условиями $C(t, 0) = 100ke^{-(k+w(0))t}/p(0)$, $C_m(t, 0) = 0$.

Уравнения (1–2) характеризуют пролиферацию Т-лимфоцитов в лимфоузле и выход клеток на периферию (аналогично моделям [2, 3]). Значения коэффициентов k , l , m и вид функций $p(x)$ и $w(x)$ устанавливались по экспериментальным данным, доступным в литературе. Число клеток памяти каждого фенотипа определялось с помощью интеграла $\int_a^b 2^x C(t, x) + 2^x C_m(t, x) dx$, где пределы a и b указывают минимальное и максимальное число делений для клеток соответствующего фенотипа. Параметры a и b для каждого фенотипа определялись с помощью метода Монте-Карло на основании экспериментальных данных, полученных Бухгольцем и соавт. [1].

Результаты. С помощью модели удалось уточнить неизвестные ранее параметры процесса формирования иммунной памяти CD8+ Т-лимфоцитов. Было установлено, что фенотип клеток центральной памяти приобретает уже при первом делении, клеток эффекторной памяти — после 4–5 делений, и, собственно, эффекторные клетки возникают после 10–11 делений.

Литература

1. Buchholz V. R., Flossdorf M., Hensel I., Kretschmer L., Weissbrich B., Graf P., Verschoor A., Schiemann M., Hofer T., Busch D. H. Disparate individual fates compose robust CD8+ T cell immunity // *Science*. 2013. Vol. 340, No 6132. P. 630–635.
2. Кузнецов С. Р. Математическая модель активации, пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов при их взаимодействии в лимфоузле с описанием переключения синтеза изотипов иммуноглобулинов IgM и IgG // *Процессы управления и устойчивость: Труды 44-й международной научной конференции аспирантов и студентов / под ред. Н. В. Смирнова, Т. Е. Смирновой. СПб.: Издат. Дом С.-Петерб. гос. ун-та, 2013. С. 339–344.*
3. Кузнецов С. Р., Лыкосов В. М., Орехов А. В., Шишкин В. И. Модель пролиферации и дифференцировки неоднородной клеточной популяции // *Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии: III Международная научная Интернет-конференция: материалы конф. (Казань, 25 сентября 2014 г.) / сост. Синяев Д. Н. Казань: ИП Синяев Д. Н., 2014. С. 95–103.*