

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ИММУННЫХ
КЛЕТОК**

Гребенников Дмитрий Сергеевич

Студент

ФПФЭ МФТИ, Долгопрудный, Россия

E-mail: dmitry.ew@gmail.com

Во многих иммунологических процессах важную роль играет динамика пространственного распределения клеток. Так, эффективность клеточного иммунного ответа определяется частотой контактов цитотоксических Т-лимфоцитов $CD8^+$ с дендритными клетками, которые презентруют специфичные антигенные пептиды на своей поверхности. Процессы активации и ответа Т-клеток происходят во вторичных лимфоидных органах, например, в лимфоузлах. До начала специфического иммунного ответа концентрация специфичных к вирусу Т-клеток мала, поэтому для эффективного привлечения Т-клеток дендритные клетки секретируют хемокины. Моделирование хемотаксиса является ключевым моментом для описания динамики миграции клеток в лимфоузле [1, 2]. Для построения адекватной модели острой фазы специфического иммунного ответа необходимо также учитывать индивидуальную динамику Т-клеток и дендритных клеток, изменчивость форм клеток, стохастический характер движения клеток и сложную геометрическую структуру лимфоузла, плотно упакованного клетками, фибробластной ретикулярной сетью и системой кондуктивов.

Удачным балансом между непрерывными моделями среды и моделями одной клетки являются многоклеточные модели Поттса (Cellular Potts Model, СРМ) [3,4]. В них клетки представляют собой естественный уровень абстракции в моделировании тканей и органов. Большинство клеток могут совершать определенный набор действий, который можно моделировать, не вдаваясь в подробности внутриклеточной динамики: клетки могут двигаться, делиться, гибнуть, изменять форму, производить давление на другие клетки, секретировать и поглощать хемокины, менять пространственное распределение. [5]

Была программно реализована двумерная модель Поттса на гексагональной сетке (расчеты производились в среде MATLAB). Произведена начальная калибровка параметров модели для воспроизведения биологически адекватных сценариев динамики иммунных клеток. Ниже приведены иллюстрации реализации моделирования различных фаз иммунного ответа. В дальнейшем в модели можно учесть геометрическую структуру лимфоидных органов.

Иллюстрации

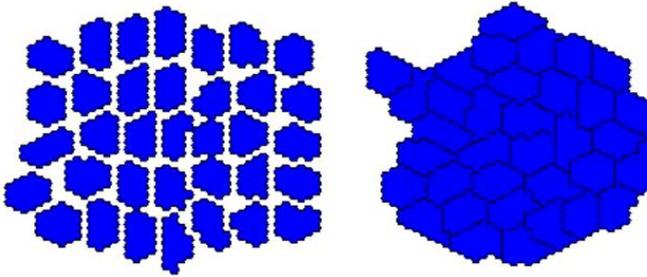


Рис. 1: Два режима динамики Т-лимфоцитов. Слева – движение Т-лимфоцитов в отсутствии АПК (режим случайного блуждания), справа – движение Т-лимфоцитов в присутствии АПК (режим кластеризации).

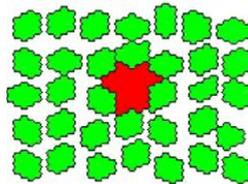


Рис. 2: Фаза стабильных контактов антигенпрезентирующей дендритной клетки и Т-лимфоцитов в процессе активации. Красным цветом обозначена дендритная клетка, зеленым цветом обозначены Т-лимфоциты.

В дальнейшем планируется реализация трехмерной модели для включения ее в общую интегративную модель ВИЧ-инфекции для описания острой фазы специфического иммунного ответа.

Выражаю благодарность моему научному руководителю Бочарову Геннадью Алексеевичу за поддержку и консультации, полученные в ходе выполнения работы. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ (№ 14-01-00477а) и Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине».

Литература

1. Цинкернагель Р. М. Основы иммунологии. Москва: Издательство «Мир», 2008, стр. 20–61.
2. Vroomans RMA, Maree AFM, de Boer R. J., Beltman J. B. Chemotactic Migration of T Cells towards Dendritic Cells Promotes the Detection of Rare Antigens. // PLoS Comput Biol 8(11), 2012, 1–12
3. Graner F, Glazier J. A. Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended Potts model. // Phys Rev Lett 69, 1992, 2013–2016.
4. Glazier J. A., Graner F Simulation of the differential adhesion driven rearrangement of biological cells. // Phys Rev E 47, 1993, 2128–2154.
5. Savill N. J., Hogeweg P. Modelling morphogenesis: from single cells to crawling slugs. // J. Theor. Biol. 184, 1997, 229–235.