

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ИММУННОГО ОТВЕТА В АНСАМБЛЯХ Т-КЛЕТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОРОВ

Д.Ю. Зорин, М.В. Иванченко

Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского
laonden@gmail.com, ivanchenko@rf.unn.ru

Исследован процесс формирования иммунного ответа в математической модели многокомпонентных ансамблей пулов эффекторных и наивных Т-клеток. Изучены различные стратегии иммунопротеасомной нарезки пептидов, изменения динамики численности инфицированных клеток в зависимости от параметров модели и выбранной стратегии. Применена технология параллельных вычислений на графических процессорах.

Введение

В настоящее время математическое моделирование динамики клеточных популяций приобретает все больший вес в теоретических и прикладных биомедицинских задачах. Это связано с тем, что постановка прямых экспериментов *in vitro* и *in vivo* зачастую крайне затруднительна, если вообще возможна. В полной мере это относится к исследованиям в области иммунологии, в частности, динамики иммунного ответа, где широко применяются эксперименты *in silico* [1].

Ранее мы исследовали сложную переходную динамику установления равновесия в отсутствие инфекции [2, 3]. Сейчас мы обратимся к переходной динамике иммунного ответа. Здесь особый интерес вызывает вопрос контекстно-зависимого производства пептидов и, соответственно, презентации антигенов, универсальным инструментом которых является протеасома – белковый комплекс. Существует несколько видов протеасом, среди которых: конституционная – доминирует в отсутствие инфекции, и иммунная – при появлении инфекции.

Цель данной работы – моделирование различных возможных способов иммунопротеасомной «нарезки» белков на пептиды, проверка состоятельности гипотезы об усилении эффективности иммунного ответа в рамках математического анализа динамики многокомпонентной популяции.

Математическая модель

Была сформулирована математическая модель, которая описывает конкурентную динамику наивных и эффекторных клеток в отсутствие и в присутствии инфекции и представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений [4, 5]:

$$\frac{dN_i}{dt} = H_i + (2\phi - 1)\rho_N \sum_{j=1}^{N_{\text{rep}}} K_{ij} F_j N_i - \delta_N N_i, \quad (1)$$

$$\frac{dE_i}{dt} = 2(1 - \phi)\rho_N \sum_{j=1}^{N_{\text{rep}}} K_{ij} F_j N_i + \rho_E \sum_{j=1}^{N_{\text{rep}}} K_{ij} F_j E_i - \delta_E E_i, \quad (2)$$

$$F_j = \frac{M_T P_j}{1 + \sum_{i=1}^{N_{\text{cine}}} K_{ij} (N_i + E_i)}, \quad (3)$$

где N_i – количество клеток в i -м клонотипе пула наивных клеток; E_i – количество клеток в i -м клонотипе пула эффекторных клеток; F – количество свободного места на АПК; P – пептидная концентрация (доля пептида); K – матрица силы связей i -го клонотипа с j -м пептидом (часть которых может быть патогенна, а остальная – нейтральна); δ_N, δ_E – скорость вымирания наивных и эффекторных клеток соответственно; ρ_N, ρ_E – коэффициенты пролиферации; φ – доля обновления наивных клеток.

Чужеродный патогенный пептид представлен в модели только тогда, когда появляется инфекция и, соответственно, инфицированные клетки. При больших количествах инфицированных клеток доля патогенного пептида достигает максимальной величины: $P_v(t) = \frac{P_0 I(t)}{I(t) + \theta}$, здесь θ – чувствительность презентации патогенов. Предполагается наличие только одного патогенного пептида.

Динамика количества инфицированных клеток I описана стандартной моделью [4, 5]: $\frac{dI}{dt} = r(1 - cI)I - D(\sum_{i=1}^{N_{clone}} K_{ip} E_i)I$, где r – коэффициент репликация патогена; c – объем патогена; D – скорость удаления инфицированных клеток.

Моделирование механизма иммунопротеасомной «нарезки»

Мы выдвинули гипотезу, что именно степенной, негауссов закон распределения пептидных концентраций объясняет эффективность перераспределения пептидных концентраций для большого числа клонов.

Мы проанализировали несколько возможных сценариев иммунопротеасомного регуляторного механизма для более реалистичного случая с количеством клонотипов и пептидов по 10^3 . Поскольку моделирование подобных систем с большим количеством взаимодействующих элементов требует больших вычислительных ресурсов, мы использовали технологию параллельных вычислений на графических процессорах (CUDA).

Начальные значения численностей клонотипов эффекторных и наивных клеток, а так же начальные пептидные концентрации во всех реализациях модели задавались одинаковым набором данных. Появление инфекции моделировалось только при достижении системой гомеостаза.

Посредством численных экспериментов установлено, что аппроксимация случайного изменения концентраций пептидов, которые производят различные виды протеасом, позволяет получить увеличение численности эффекторных клеток, распознающий патогенный пептид и вместе с тем увеличение эффективности иммунного ответа (рис.1, 2). Впервые показано, что ключевым элементом этого механизма является степенное (негауссово) распределение пептидных концентраций и размеров клонов.

Дальнейшее исследование предполагает создание модели предсказания продуктов иммунопротеасомной нарезки и сплайсинга.

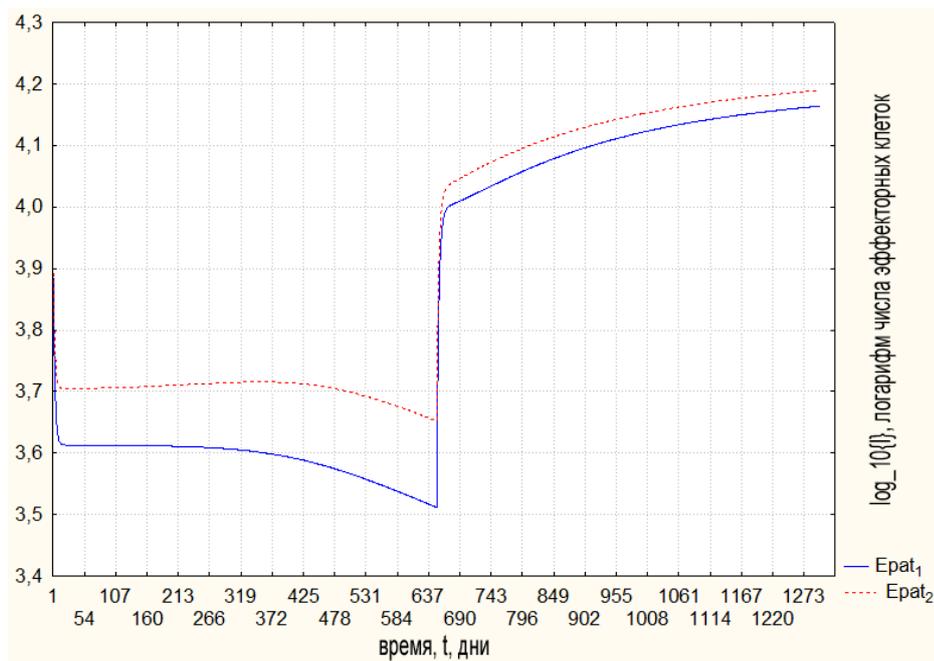


Рис. 1. Динамика численности эффекторных клеток, распознающих патогенный пептид. Время появления инфекции – 650. Оба случая имеют одинаковые начальные условия, кроме матрицы пептидных связей K

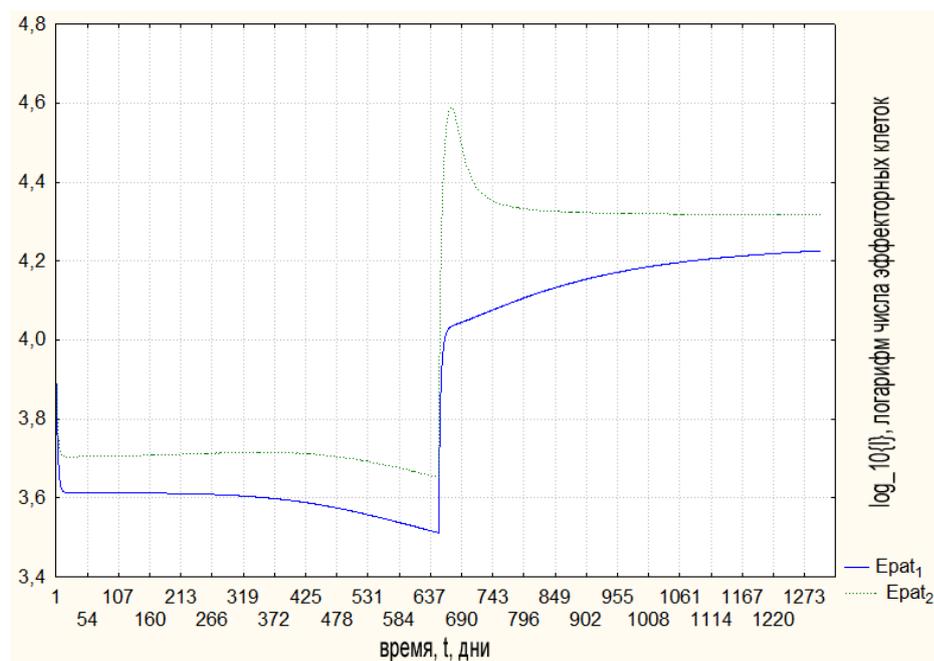


Рис. 2. Динамика численности эффекторных клеток, распознающих патогенный пептид. Время появления инфекции – 650. Во втором случае во время появления инфекции концентрации пептидов случайным образом изменялись

Литература

1. Perelson A., Weisbuch G. Immunology for physicists // Reviews of Modern Physics. 1997. V. 69. P. 1219.
2. Иванченко М.В. Конкуренция и селекция клонотипов в больших ансамблях иммунных Т-клеток // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2010. Т. 6. С. 38.

3. Ivanchenko M.V. Transient selection in multi-cellular immune networks // JETP Letters. 2011. V. 93. P. 35-40.
4. De Boer R., Perelson A. Competitive control of self-renewing T cell repertoire // International Immunology. 1997. V. 9. P. 779.
5. Or-Guil M. et al. Clonal expansion of cytotoxic T cell clones: the role of the immunoproteasome // Proceedings of the International Symposium on Mathematical and Computational Biology. 2005. P. 199.