

При $R_p \leq R_d$ пространственно-модулированное стационарное распределение $p(r)$ представляет собой регулярную ячеистую структуру. В случае $R_d \gg R_p$ реализуется нерегулярная пятнистая структура с размером пятен не меньше некоторого минимального промежутка между ними $l \geq R_d$.

Результаты анализа модели подтверждаются, в частности, данными о морфогенезе различных структур кожного покрова. Разметка этих структур определяется расположением зон морфологической поляризации клеток в эпидермисе зародыша. Наблюдаются гексагональные решетки (в случае червей) или нерегулярные распределения с ограниченными снизу промежутками (волосы, щетинки и т. п.).

Если размеры пласта $L < R_d$ и $R_p \ll L$, то исследование модели дает следующее.

Вычленение в изначально однородной группе неполяризованных клеток домена с выраженной поляризацией может возникать либо спонтанно (вследствие описанной неустойчивости), либо, при $\mu < 0$, при воздействии локализованного внешнего стимула.

Эффект подавления обеспечивается тангенциальными натяжениями пласта.

Таким образом, эмбриональная регуляция действительно может объясняться коллективной механохимической активностью клеток.

Физико-математическое моделирование онтогенеза находится в начальной стадии. Очевидно, что исследование онтогенеза относится к наиболее интересным и важным разделам биофизики.

§ 17.11. Иммунитет

Специфические процессы клеточной дифференцировки ответственны за иммунитет, в частности, за продукцию антител в органах позвоночных.

Строение и функции антител (АТ), их взаимодействие с антигенами (АГ) описаны в § 4.8. Рассмотрим возникновение иммунитета.

Иммунная система служит для борьбы с болезнетворными микроорганизмами. Этим, однако, дело не ограничивается — иммунитет обеспечивает контроль за генетическим постоянством клеток организма. Главной задачей иммунной системы является устранение мутантных (в частности, раковых) клеток из организма животного. В ответ на появление антигена организм вырабатывает специфические реактивные клетки (клеточный иммунный ответ) и специфические антитела (гуморальный иммунный ответ). И реактивные клетки, и АТ циркулируют в организме и специфически взаимодействуют с АГ. В результате чужеродный материал может быть инактивирован, разрушен или фагоцитирован клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Современные представления об иммунитете основываются на *клонально-селекционной теории* Бернета (1949). В организме производятся лимфоциты, каждый из которых чувствителен к одному АГ или к нескольким родственным АГ. Возникают лимфоциты, чувствительные практически к любым АГ, в том числе и к таким, с которыми организм никогда не встречался в биологических условиях. Это определяется наличием на мембранах лимфоцитов специ-

фических рецепторов, имеющих высокое сродство к определенному АГ. Антиген действует как фактор селекции, стимулирующий развитие клонов иммунологически активных клеток из лимфоцитов, имеющих рецепторы к данному антигену.

Антитела продуцируются зрелыми плазматическими клетками (z-клетками). Специфичность АТ совпадает со специфичностью рецепторов, находящихся на поверхности клеток-предшественников. Таковыми являются так называемые В-клетки, относящиеся к малым лимфоцитам и образующиеся в результате дифференцировки стволовых кроветворных клеток. Роль рецепторов в В-клетках играют иммуноглобулины ($10^4 - 10^5$ молекул на клетку). В-клетки обретают способность к делению, к пролиферации после трансформации в так называемые бласты (у-клетки) под действием АГ. Бласт-трансформация происходит по истечении латентного периода, длящегося 24—48 часов. У-клетки интенсивно пролиферируют. Часть у-клеток дает начало клонам плазматических z-клеток. Данный клон z-клеток вырабатывает антитела. Зрелые z-клетки не делятся, они существуют несколько десятков часов.

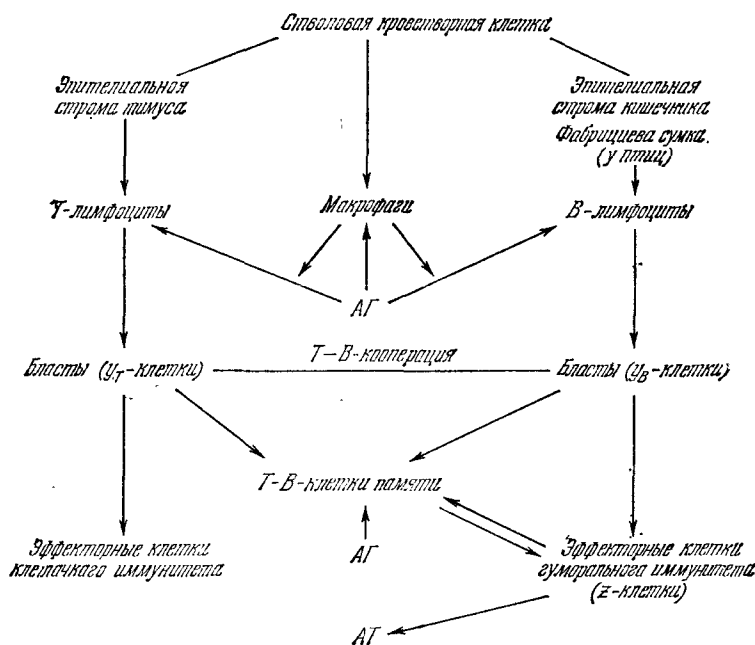


Рис. 17.13. Схема событий, вызываемых введением антигена

Стимулированные антигеном В-лимфоциты могут, наряду с образованием клона z-клеток, привести к образованию клеток иммунной памяти. Вторичный иммунный ответ организма на АГ, воздействию которого он подвергался ранее, обычно оказывается более быстрым и сильным, чем первичный ответ. Это явление на-

зывается *иммунной памятью*, оно связано с увеличением числа клеток, способных отвечать на повторный АГ-стимул аналогично первоначальным В-лимфоцитам.

Второй популяцией лимфоцитов, способных к специфическому распознаванию генетически чужеродного материала, являются так называемые Т-клетки. Как и В-клетки, они возникают из

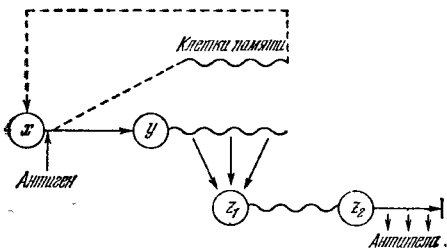


Рис. 17.14. Схема развития АТ-продуцирующих клеток. Волнистые линии означают пролиферацию

стволовых клеток, но в своем развитии обязательно проходят через тимус. Часть Т-клеток ответственна за клеточные иммунные реакции. В ответ на АГ-стимул они дифференцируются в специфические реактивные клетки — киллеры. Две другие субпопуляции Т-клеток — хелперы и супрессоры — играют регуляторную роль в развитии гуморального иммунитета. Существуют, однако, и тимус-независимые АТ, способные вызывать нормальный ответ без помощи Т-клеток.

На рис. 17.13 показана схема описанных событий.

В явлениях иммунитета мы встречаемся с рядом фундаментальных проблем биологии и биофизики. Это — проблемы клеточной дифференцировки молекулярного и клеточного узнавания. Явления иммунитета сравнительно хорошо изучены.

Остановимся на модельной теории гуморального иммунитета, развитой в работах Диброва, Лившица и Волькенштейна (1976—1978). В этой теории непосредственно учитывается запаздывание иммунного ответа, т. е. выработки АТ, по отношению к моменту стимуляции. Развитие z-клеток из В-лимфоцитов требует 3—4 дней. Для формирования клеток памяти нужно еще большее время. Схема развития клона АТ-продуцирующих клеток показана на рис. 17.14.

Математический анализ показывает, что продолжительность запаздывания может быть решающей для характера иммунной реакции.

Скорость выработки антител пропорциональна наличному количеству плазматических клеток, которое определяется числом В-лимфоцитов, АГ-стимулированных ранее, в момент времени, отстоящий от текущего на время запаздывания t_r . Аналогично, выработка клеток памяти определяется числом актов стимуляции В-лимфоцитов в момент, отстоящий от текущего на время запаздывания t_m .

Процесс описывается системой дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= J - \tau^{-1}x(t) - Px(t)g(t) + A_m x(t - t_m)g(t - t_m)\theta(t - t_m), \\ \dot{g} &= Kg(t) - Qh(t)g(t), \\ \dot{h} &= A_r x(t - t_r)g(t - t_r)\theta(t - t_r) - Rh(t)g(t) - Sh(t). \end{aligned} \quad (17.36)$$

Здесь x , g , h — соответственно количества В-лимфоцитов, антигена (скажем, размножающихся микроорганизмов) и антител;

$$\theta(t) = \begin{cases} 0, & \text{если } t < 0, \\ 1, & \text{если } t \geq 0. \end{cases}$$

J — скорость пополнения популяции В-лимфоцитов в результате дифференцировки стволовых клеток, τ — среднее время жизни В-лимфоцитов. Второй и третий члены правой части уравнения для \dot{x} описывают соответственно уменьшение числа В-клеток в результате контакта с АГ и его увеличение вследствие формирования клеток памяти, которые считаются идентичными первоначальному В-лимфоцитам. K — константа скорости репродукции АГ в организме, члены с Q и R описывают соответственно уменьшение количества АГ и АТ в результате их взаимодействия. Член с A_r описывает производство АТ, S характеризует скорость распада АТ. Параметры P, A_m, A_r, t_m, t_r могут зависеть от динамики численности регуляторных Т-клеток. Для титумезависимых АТ от этого можно отвлечься, равно как и при быстром достижении стационарного числа Т-клеток. Считаем эти параметры постоянными.

Для детального изучения иммунных реакций целесообразно упростить систему (17.36). АТ имеют высокое сродство к АГ. Поэтому до тех пор, пока количество АГ не слишком мало, появляющиеся АТ быстро реагируют с АГ. Действительно, заметные количества АТ наблюдаются лишь после удаления АГ. Это позволяет аппроксимировать систему (17.36) уравнениями

$$\begin{aligned} \dot{x} &= J - \tau^{-1}x(t) - Px(t)g(t) + A_m(t - t_m)g(t - t_m)\theta(t - t_m), \\ \dot{g} &= Kg(t) - A_r \frac{Q}{R} x(t - t_r)g(t - t_r)\theta(t - t_r). \end{aligned} \quad (17.37)$$

Эти уравнения сходны с уравнениями Вольтерра для системы «хищник — жертва» (см. § 15.3), если $A_m > P$. Отличие состоит в учете запаздывания в нелинейных членах.

Исследование уравнений (17.37) показывает, что характер стационарных точек на фазовых портретах существенно зависит от запаздывания. Для эффективного подавления быстро размножающегося АГ время t_m должно быть не слишком малым и не слишком большим. Можно было бы ожидать, что увеличение t_m должно всегда приводить к увеличению времени, требуемого для элиминации АГ. В действительности, однако, нарастание неустойчивости с ростом запаздывания может привести к сокращению времени реакции благодаря уменьшению числа обходов стационарной точки.

Учтем теперь конечную скорость реакции АТ и АГ, считая, что количество В-лимфоцитов мало меняется в ходе иммунной реакции, т. е. $x(t) \approx x(0)$. Уравнения (17.36) принимают форму

$$\begin{aligned} \dot{g} &= Kg(t) - Qh(t)g(t), \\ \dot{h} &= Ag(t - t_r)\theta(t - t_r) - Rg(t)h(t) - Sh(t), \end{aligned} \quad (17.38)$$

где $A = A_r x(0)$. Если $KR/AQ < 1$, система имеет две стационарные точки $(0, 0)$ и $h_0 = K/Q, g_0 = (S/R)(KR/AQ)/(1 - KR/AQ)$. Точка $(0, 0)$ неустойчива, характер второй точки зависит от параметров и, в частности, от запаздывания t_r . На рис. 17.15 показаны фазовые траектории системы (17.38) в безразмерных переменных $g/g_0, h/h_0$ для $KR/AQ = 0.5; S/R = 3$ и различных значений запаздывания $t_r K$. Стационарная точка на рис. 17.15, а — устойчивый фокус — соответствует такому течению болезни, когда, начиная с некоторого момента, болезнь не прогрессирует, а количество АГ в организме практически постоянно — организм становится носителем инфекции. Малое значение g_0 соответствует выздоровлению. На рис. 17.15, б — г фигурируют предельные циклы, что соответствует периодическому течению болезни. С увеличением запаздывания амплитуда колебаний увеличивается, а минимальное количество АГ уменьшается. При этом доля времени, в течение которого количество АГ близко к нулю, растет. Случай рис. 17.15, д отвечает неустойчивости и неограниченному возрастанию АГ, т. е. гибели организма.

При учете конечной скорости реакции АГ с АТ в рамках детерминистических уравнений (17.36) — (17.38) полная элиминация размножающихся АГ невозможна. Но при малых концентрациях АГ нужно рассматривать дискретный стохастический процесс (§ 15.6) и АГ могут быть уничтожены полностью.

Теория дает возможность обосновать тактику лечения инфекционного заболевания. Иммунную сыворотку, т. е. специфические АГ целесообразно вводить в момент максимального количества собственных АГ. Наибольший эффект от применения антибиотиков возможен, если начинать их введение в тот момент,

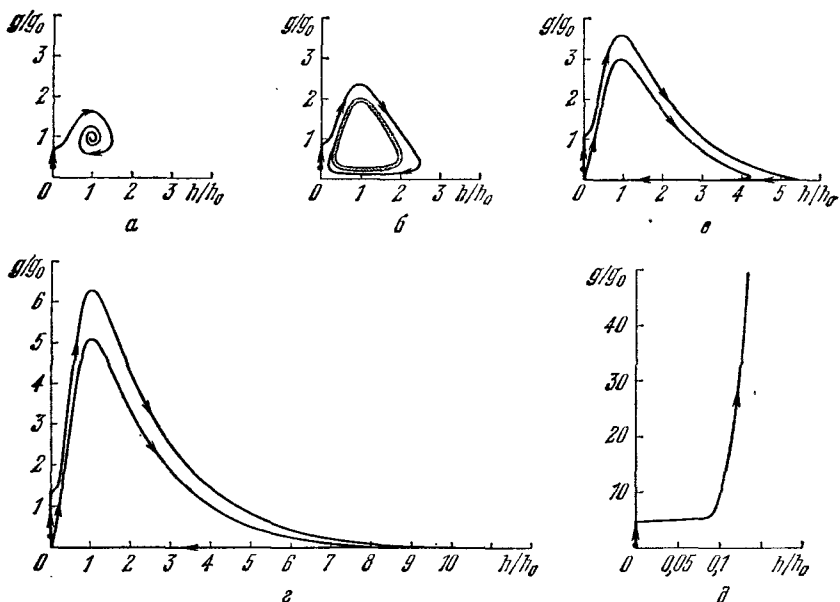


Рис. 17.15. Фазовые траектории системы (17.38) при значениях запаздывания $t_r K$, равных 1 (а), 1,25 (б), 1,75 (в), 2 (г) и 3 (д)

когда количество АГ максимально. Слишком раннее применение как антибиотиков, так и антител ослабляет собственный иммунный ответ организма, что увеличивает вероятность рецидива. В случае слабых хронических инфекций одним из приемов лечения может быть преднамеренный перевод заболевания в острую форму, что позволяет активировать иммунный ответ организма, и тем самым увеличить вероятность полного элиминирования АГ. Иная модель тех же явлений, также приводящая к практическим выводам, детально разработана Марчуком и его сотрудниками.

Проблемы возникновения иммунитета — проблемы развития. Можно думать, что принципы трактовки иммунитета, такие, как учет запаздывания, а также рассмотрение фазовых переходов в неравновесных мультистационарных системах помогут моделированию онтогенеза, канцерогенеза, биологической эволюции.