

Лекция 13

Вирусқа және бактерияға қарсы иммундық жауаптың математикалық моделі

Мақсаты: иммуногенетикалық сипаттамаға сүйене отырып, вирусқа қарсы иммундық жауаптың математикалық модель құруды түсіндіру

Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.

вирусқа қарсы иммундық жауаптың иммуногенетикалық сипаттамасы

Вирустық инфекциялардың (тұмау, қызылша, полиомиелит, вирустық гепатит және т.б.) қоздырғыштарына қарсы иммундық жауап -иммундық жауаптың екі түрін де қамтиды - лимфоциттердің В-жүйесімен антиденелер түзетін гуморальды түрі және цитотоксикалық Т – эффлекторлы- лимфоциттер жинақтайған – жасушалық түрі.

Денені қорғайтын иммундық жауаптың негізгі түрі - **жасушалық** реакция.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Антиденелер қанда айналатын вирустық бөлшектерді бейтараптайды, бірақ организмнің инфекциялық қоздырғыштан босатылуын қамтамасыз ете алмайды, өйткені вибриондар тіндердің осы вирусына сезімтал жасушалардың ішінде көбейеді. Антиденелерге келетін болсақ, олар жасушаларға ене алмайды. Иммундық жауап нәтижесінде жинақталған цитотоксикалық Т-лимфоциттер-эффекторлар қабықтағы рецепторлар арқылы вирус жұқтырған жасушаларды анықтап, оларды жойып, өз денелерінің жасушаларының өлтірушілері (өлтірушілері) ретінде әрекет етеді. Осылайша, вирусқа қарсы иммундық жауаптың жасушалық түріне аутоиммунды.

Антивирустық иммунитеттің көмегімен киллер лимфоциттері вирус әсер еткен өз денесінің жасушаларын жояды. Және бұл, әрине, вирус әсер еткен жасушалардың жасушаішілік қорғаныс механизмдері (интерферон, нуклеин қышқылдарының репликациясын басқаратын ферменттер), денені вирустардан тазартудың жалғыз әдісі.

Тану процестері, яғни пролиферацияға Т-лимфоциттер-эффекторларының қосылуы және жинақталған Т-киллердің цитотоксикалық әсері, вирустық антигенмен емес, вирус-трансплантацияланған антиген кешені арқылы болатыны дәлелденді. Қос тану деген термин бар.(двойное распознавание)

«Қос тану» термині лимфоциттердің танушы рецепторлық құрылымдары вирустық бөлшектермен емес, вирус-трансплантацияланған антигендер кешенімен толықтырылатындығын көрсетеді.

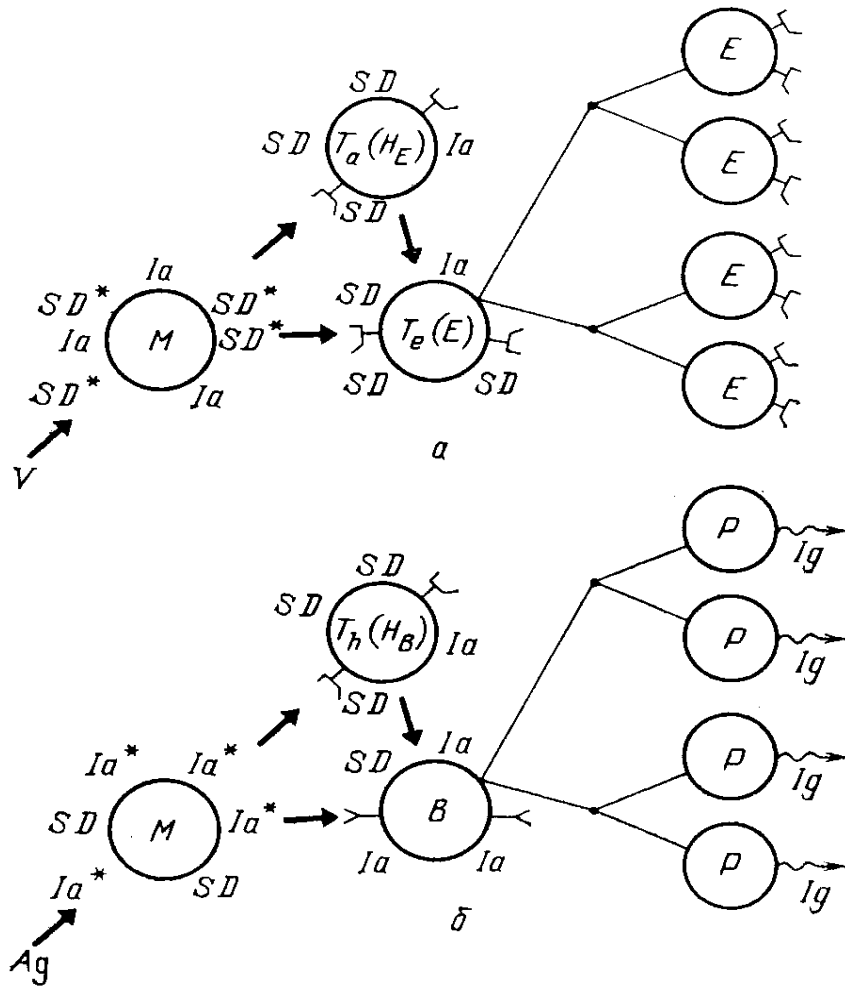
Антигендерді Т-көмекші лимфоциттерге тану үшін жеткізетін негізгі жасушалар - антигенді ұсынатын жасушалар - **макрофагтар**

Антителогенез қосылған кезде көмекші лимфоциттер *Th* (helper), ал жасушалық реакция қосылған кезде *Ta* (amplifier) деп белгіленеді. Эффлекторлы лимфоциттер тиісінше *Te* (effector) деп белгіленеді. Триггер сигналы ретінде антиген - макрофагты трансплантациялауға арналған антиген кешені, ол Т-көмекшіге немесе Т-күшейткішке беріледі. Организмді вирустардан босатудың негізгі факторлары ретінде вирусқа қарсы антиденелерді және вирустың әсерінен өзгерген организмнің жасушаларына қарсы бағытталған -эффлекторлы жасушаларды алу керек.

1 суретте иммундық реакцияны ынталандыру процесінде жасушалардың өзара әрекеттесу вирустарға қарсы жасушалық жауап (а) және, кез-келген вирусқа (вирустық антигендерді қоса) қарсы гуморальдық иммундық жауап (б) диаграммасы көрсетілген. Макрофагтар М деп белгіленеді; бөлінген Те және В-ден цитотоксикалық Те эффлекторларының клоны және плазма жасушалары Р - арнайы иммуноглобулиндер (Ig) - антиденелердің өндірушілері пайда болады. Өзара әрекеттесетін жасушалардың негізгі гистосәйкестік жүйесінің антигендері Ia және SD *), Ia комплекстері - вирустық антиген және SD-вирус Ia * және SD * деп белгіленеді.

Қос тану рецепторлары келесі таңбамен көрсетілген: ψ

бір антигенді детерминанттың немесе бос антигеннің қарапайым тану рецепторлары: Υ



Сурет. 1. *a* — Эффорторлы Т лимфоциттердің көбеюі және вирус жұқтырған жасушаларға қарсы цитотоксикалық Т лимфоциттердің (өлтіруші жасушалар) клонының жинақталуы.
б — В-лимфоциттердің көбеюі және вирустық антигендерге қарсы антиденелерді синтездейтін плазма жасушаларының клонының жинақталуы

**Биомедицинадағы математикалық
 моделдеу, қауымдастырылған
 профессор Маусымбекова С.Д.**

Вирусқа қарсы иммундық жауаптың математикалық моделін құру

келесі болжамдар жасалды :

1. V вирусының антигендерін (SD молекулаларының көмегімен) ұсынатын M макрофагтары M_V деп белгіленеді. Олар Ta -хелпер лимфоциттерін ынталандырады, біз оны H_E белгілейміз, ал Te -эффektorлы лимфоциттерді біз E деп белгілейміз. Жиналған цитотоксикалық эффektorлар (E) осы вирусқа (C) сезімтал тіндердің вирус жұқтырған C_V жасушаларын өлтіреді.

2. Организмдегі M макрофагтарының саны вирустар санына пропорционалды мөлшерде M_V пайда болуы үшін жеткілікті деп есептеледі.

Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.

3. T-

хелперлерді ынталандыру (n_e) берілген спецификаның алдыңғы клонының мөлшеріне байланысты (яғни, берілген вируспен Ia комплексіне қарсы рецепторлар), сондай-ақ M_V мөлшеріне байланысты.

4. M_V арқылы стимуляцияланған H_E бөлінеді деп есептеледі, яғни олардың саны көбейеді. M_V жеткілікті мөлшерде болған кезде H_E бөлінуі қайта ынталандырылады.

Е жасушаларымен өзара әрекеттесу актісі жүзеге асырылғаннан кейін көмекші жасуша (H_E) өзінің өмірлік циклін аяқтайды *). Басқаша айтқанда, көмекші лимфоциттердің моногамиясы туралы гипотеза қабылданды.

5. E клеткасы екі сигналдың әсерінен - M_V және H_E - C_V клеткаларына цитотоксикалық (киллер) әсер ететін эффекторлы жасушалардың (E) клонын тудырады. Нәтижесінде, жаңадан пайда болатын E жасушаларының саны белгілі бір типтегі E клеткаларының алдыңғы клонына байланысты (яғни, SD * қарсы рецепторларды өткізетіндер), M_V санына және ынталандырылған H_E санына байланысты.

*) Т-хелперлердің шамадан тыс көп болуы Т-супрессорлардың жиналуына сигнал береді және қайталама иммундық реакцияны жүзеге асыруға арналған жад жасушалары ретінде қалады; бұл процестер қазіргі теңдеулер жүйесінде қарастырылмаған.

6. Вирусқа сезімтал тін жасушалары (дененің барлық ядролық жасушалары сияқты) бірдей SD кешендерін алып жүреді, олар вирус жұқтырған жасушаларда SD^* -ге айналады. Белгілі бір уақыт ішінде инфекцияланған жасушалар өздерінің қалыпты функцияларын орындайды. Олар қайтымсыз вирустық зақымданудың нәтижесінде немесе T эффекторларын (E) пайдаланып түйіндеме жасушаларын жою нәтижесінде өледі. Сондықтан вирусқа сезімтал тіннің зақымдалған массасы вирус өлтірген жасушалар санынан және эффекторлы лимфоциттер өлтірген жасушалар санынан тұрады.

Гуморальды типтегі иммундық жауаптың дамуын сипаттайтын теңдеулер құрған кезде (1, б сурет) келесі болжамдар жасалды.

7. Ia молекулаларымен кешенді вирустың антигендерін ұсынатын макрофагтар көмекші лимфоциттерді (H_B) және B жасушаларын ынталандырады.

8 Ia құрылымдары арқылы вирустық антигенмен кешендеуді вирустық бөлшектерді SD құрылымдары арқылы қосатын макрофагтар орындайды.

9. H_B көмекші лимфоциттердің ынталандырылуы берілген спецификаның алдыңғы клонының мөлшеріне байланысты (яғни, Ia комплексіне қарсы рецепторлармен), сондай-ақ M_V мөлшеріне байланысты.

10. H_B -де H_E -ге ұқсас етіп ынталанады деп болжанған (4-тармақты қараңыз), сонымен қатар B жасушаларына қатысты моногамиямен сипатталады.

11. B -клеткасы екі сигналмен — M_V және H_B — E -клеткасы тәрізді плазмалық клеткалардың клонына бастау береді.

12. Шығарылған антиденелер вирусты жұқтырған жасушалардан бөлінген жасушадан тыс вирустық бөлшектерді ғана байланыстырады және жояды. Мұндай вирустардың саны вирус өлтірген және эффекторлы лимфоциттер өлтірген жасушалар санына пропорционалды.

13. Бұл модельдегі барлық вирустар «еркін» болып саналады, яғни лимфа мен қан плазмасындағы жасушалардың сыртында еркін айналады, өйткені барлық жасушаішілік процестер феноменологиялық түрде вирустың плазмаға бөлінуімен көбейту коэффициенті арқылы сипатталады.

Өзін-өзі бақылауға арналған **сұрақтар:**

Гуморальды иммундық жауапты модельдеу кезіндегі негізгі болжамдар қандай?

Гуморальды және жасушалық иммундық жауаптың механизмін сипаттаңыз

Әдебиет: негізгі, қосымша.

1 Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии (изд. 2-е, испр. и дополн.) Издательство РХД, 2011 г. 560 стр. ISBN 978-5-93972-847-8.

2 Murry J.D. Mathematical Biology, New York, Springer-Verlag, 3d edition, vol. I, 2007, vol. II, 2008.

3. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. Москва, «Мир», 1983

4. Маусымбекова С.Д. Биомедицинадағы математикалық моделдеу. Қазақ университеті, 2018, Алматы.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**