

Моделирование миграции Т-клеток с учетом неоднородной структуры лимфатического узла при наличии фиброза разной степени тяжести

Автор: Савинков Ростислав Сергеевич, ИВМ РАН, ВМК МГУ
Научный руководитель: Бочаров Геннадий Алексеевич, д.ф.-м.н., ИВМ РАН

ИВМ РАН, 07.11.2018

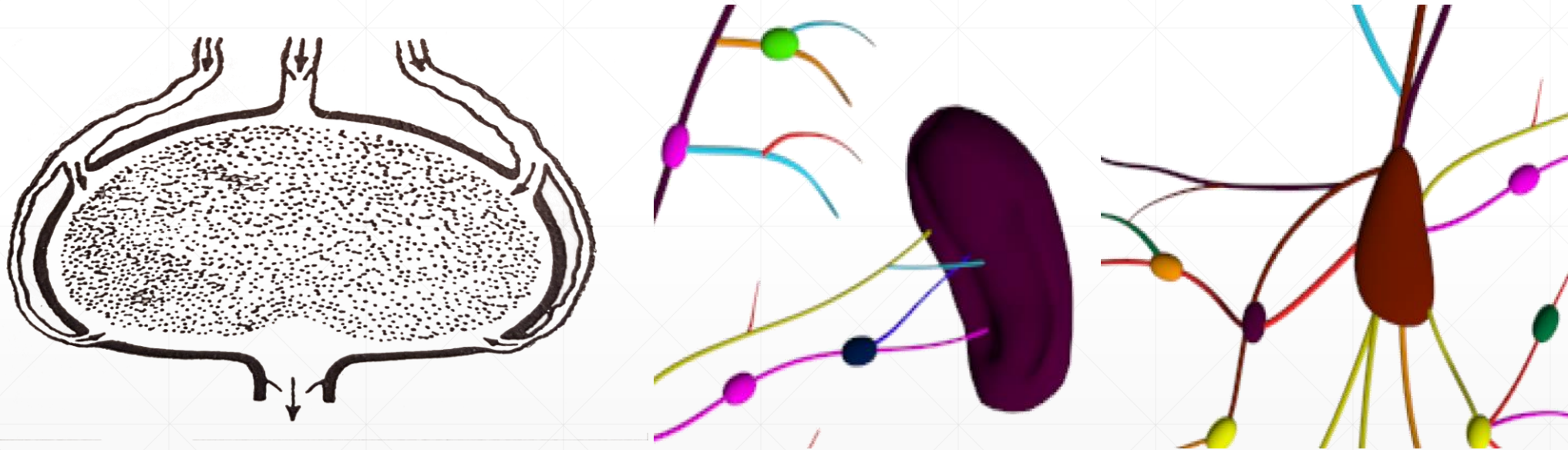
Введение

Лимфатический узел (*лимфоузел*) — периферический орган лимфатической системы, выполняющий функцию биологического фильтра, через который протекает лимфа, поступающая от органов и частей тела.



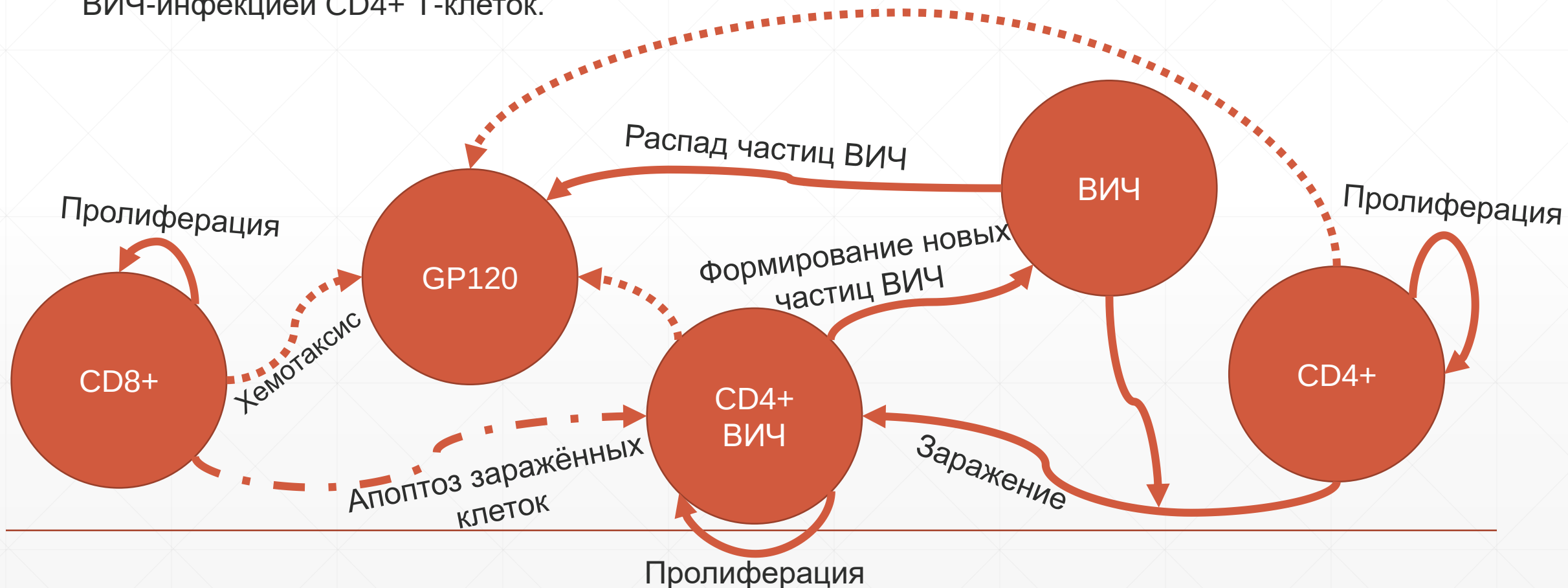
Разнообразие лимфатических узлов

Лимфатические узлы могут иметь различную форму (чаще – овальную, округлую или бобовидную) и размерами до 50 мм.



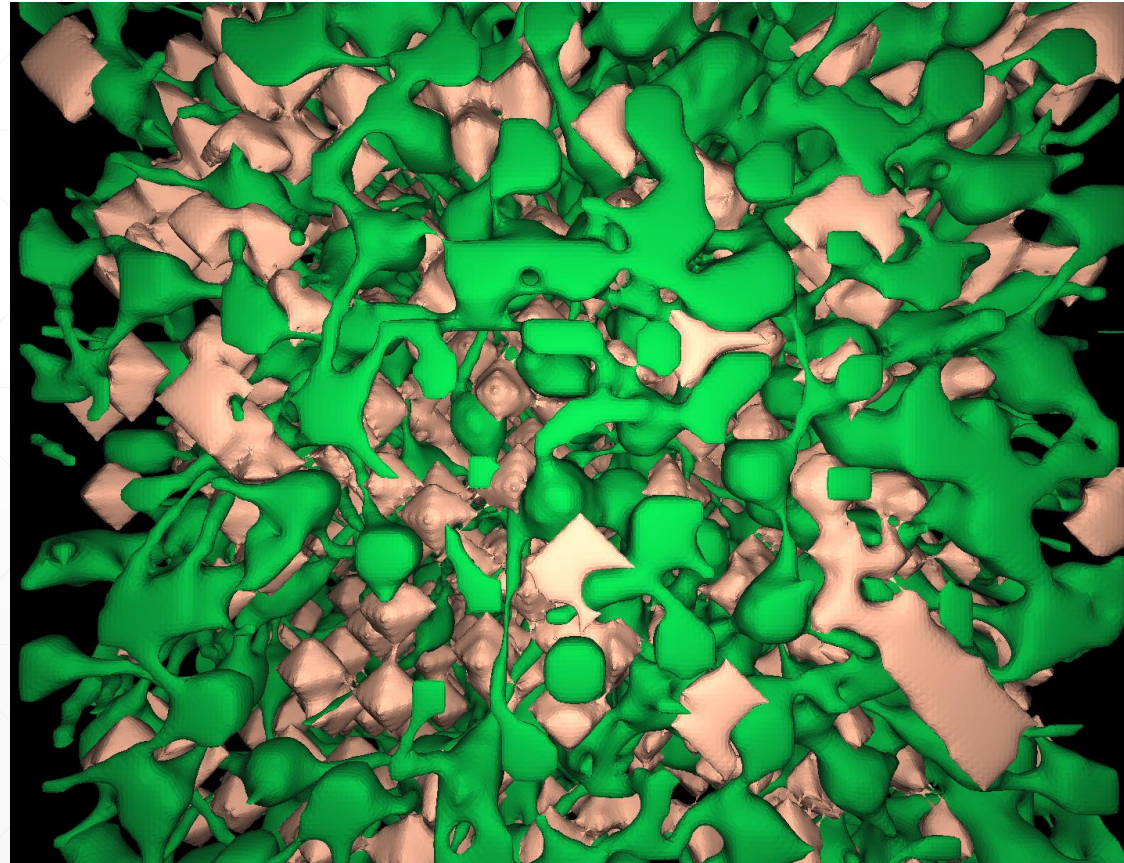
Т-клетки в лимфатическом узле

- В проведённой работе нас интересовали два типа Т-клеток, присутствующих в лимфатическом узле во время иммунного ответа:
 - CD4+ Т-клетки, или Т-хелперы: клетки, поражаемые ВИЧ-инфекцией;
 - CD8+ Т-клетки, или Т-эффекторы: клетки, отвечающие за уничтожение заражённых ВИЧ-инфекцией CD4+ Т-клеток.



Расчетная область

Расчетной областью модели является куб со стороной в 80 мкм, в который встроен фрагмент сети фибробластных ретикулярных клеток (ФРК, зелёная). В полостях перемещаются Т-клетки (телесные).



Параметры модели

В рамках модели были использованы следующие параметры:

- Скорость производства вирусных частиц заражёнными CD4+ Т-клетками (100 частиц/час) и скорость их распада в межклеточном веществе (0.069 1/минуту) с формированием белка gp120 (по 10 частиц на вирион, с той же скоростью распада).

Вещество/частица	Коэффициент диффузии D, мм ² /мин	Масса, кДа
ВИЧ	0.0000000048	358592
gp120	0.0000144	120

- Скорость миграции клеток: согласно данным наблюдений, инфицированные Т-клетки перемещаются со скоростью около 8 мкм/мин, клетки-эффекторы – около 12 мкм/мин. Реализация модели теоретически позволяет достигнуть скорости в 30 мкм/мин.
 - Также в модели представлены клетки, помеченные как «прочие». Эти клетки имеют свойства, аналогичные Т-эффекторам, однако ни с кем не взаимодействуют и совершают броуновское движение.
 - Моделирование было выполнено для 40%, 60% и 80% наполнения расчётной области клетками, для 0% и 10% фиброза (объём фибриновых частиц соответствует объёму удалённых из модели элементов сети ФРК).
-

Алгоритмы модели

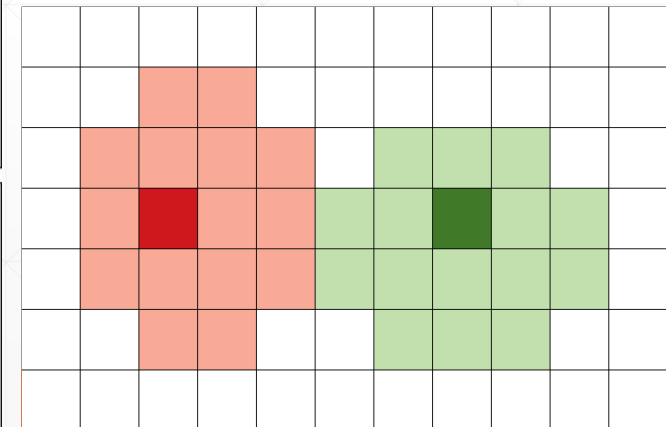
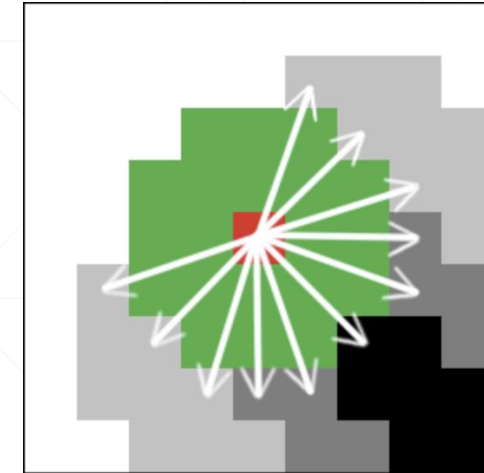
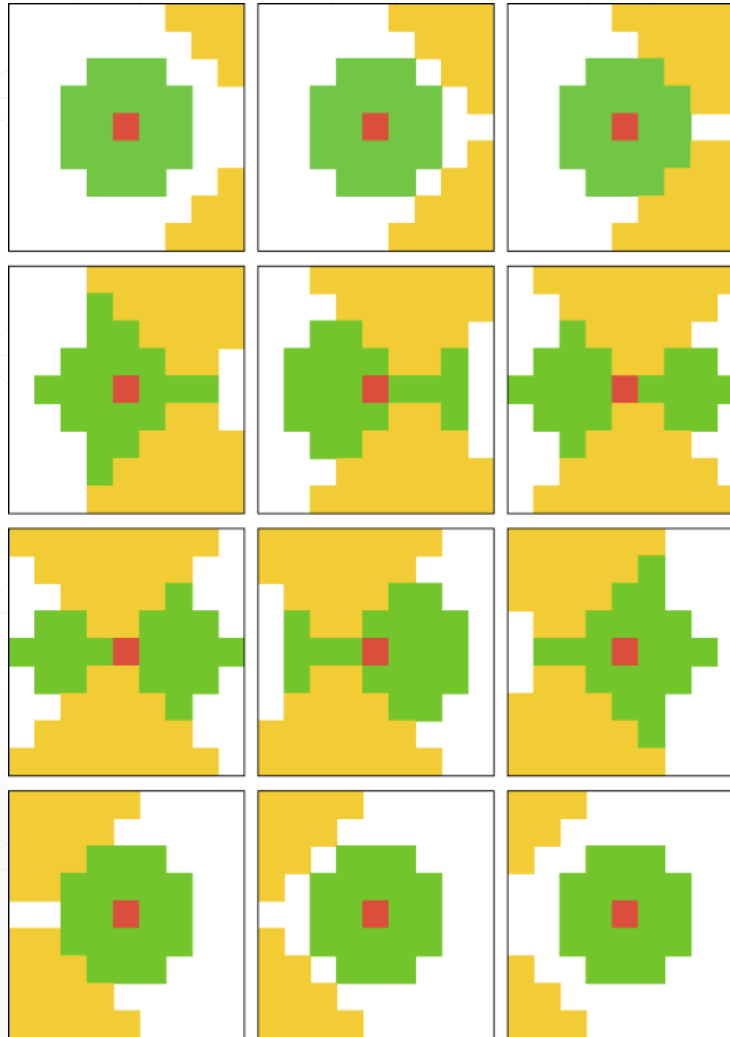
В рамках модели расчёты выполняются в несколько шагов:

- Размещение веществ, учитываемых моделью, вне тел клеток;
- Расчёт диффузии веществ в пространствах между клетками и сетью ФРК;
- Расчёт активности клеток, их перемещений, взаимодействий и выделения/поглощения веществ из прилегающего к ним пространства;

Для расчёта диффузии была использован пятиточечный шаблон разностной схемы, интегрирование по времени выполнялось с использованием метода Хойна;

Алгоритмы модели: взаимодействие клеток

	%									
	*									
*										
*										
*										
	*			*	#	/	#			
		*	*	#		/	#	/	%	
		#					#	%		
		#					#	%		
			#				#		%	
				#			#			
				#	#					



Условия остановки модели

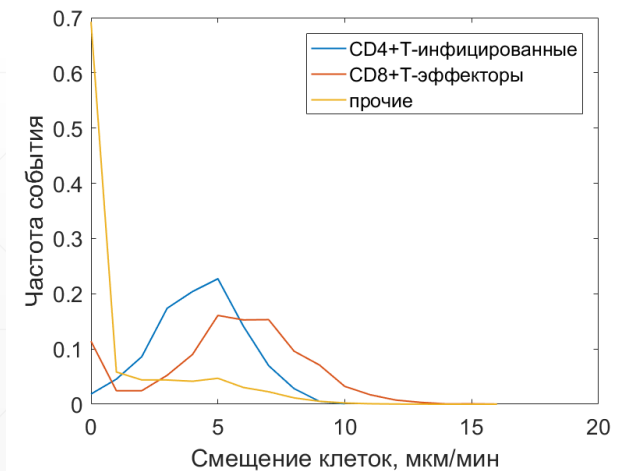
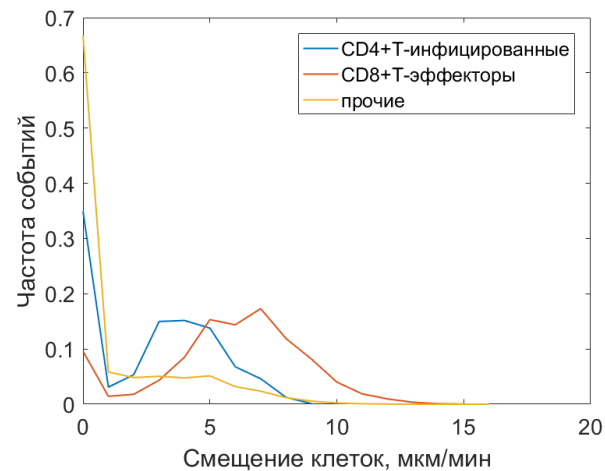
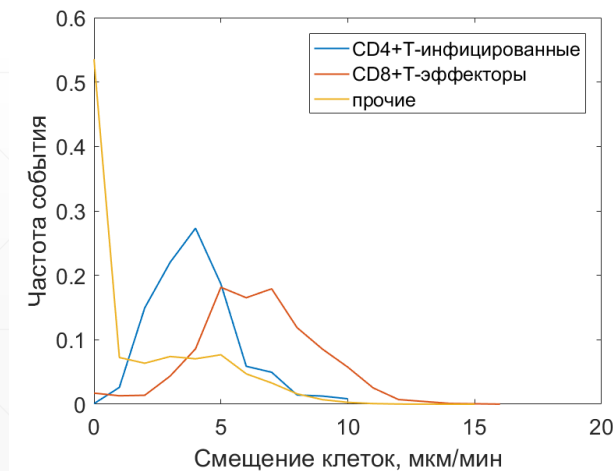
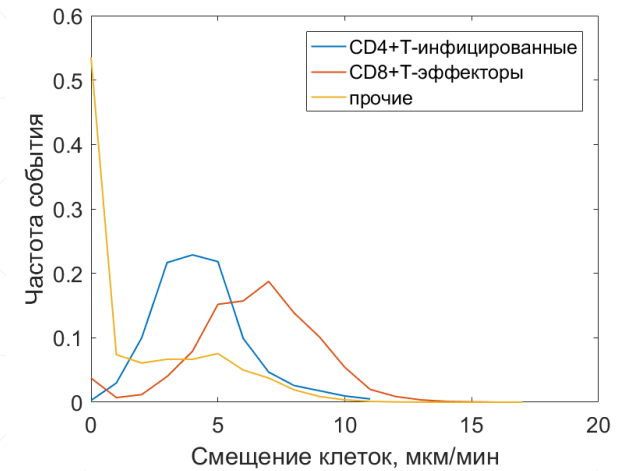
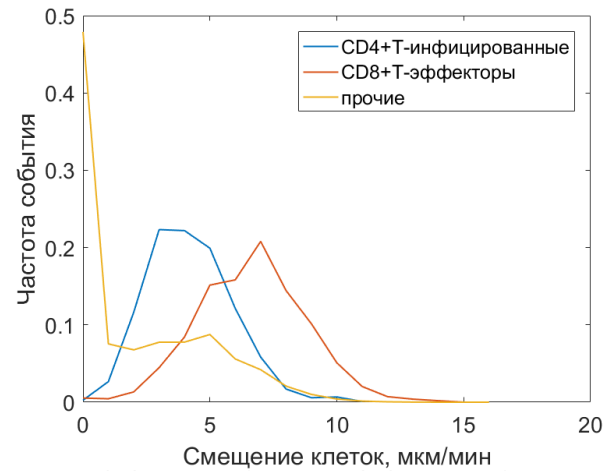
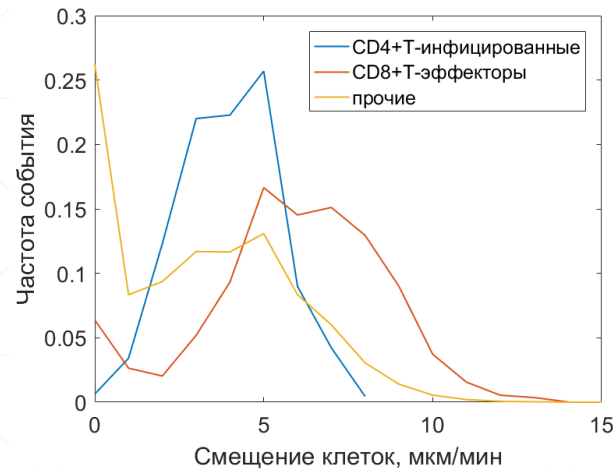
Моделирование останавливалось в двух случаях:

- Последняя из клеток-мишеней достигла грани расчётной области или была уничтожена CD8+ Т-эффектором;
 - Закончилось время моделирования (1 сутки);
-

Результаты моделирования

У
в
е
л
и
ч
е
н
и
е

ф
и
б
р
о
з
а

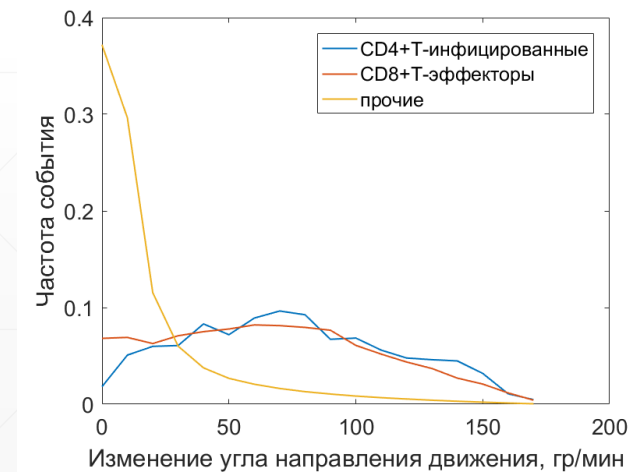
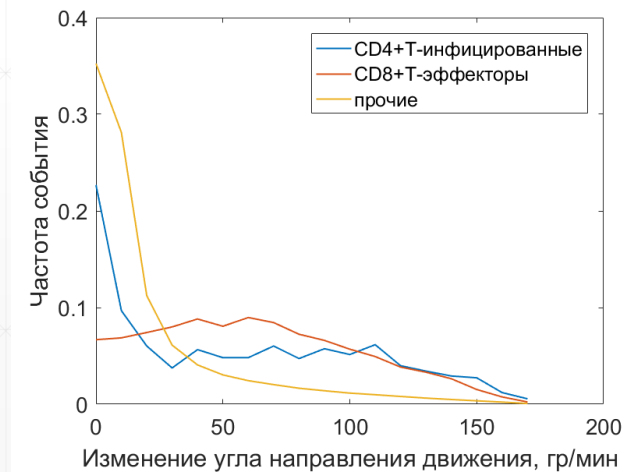
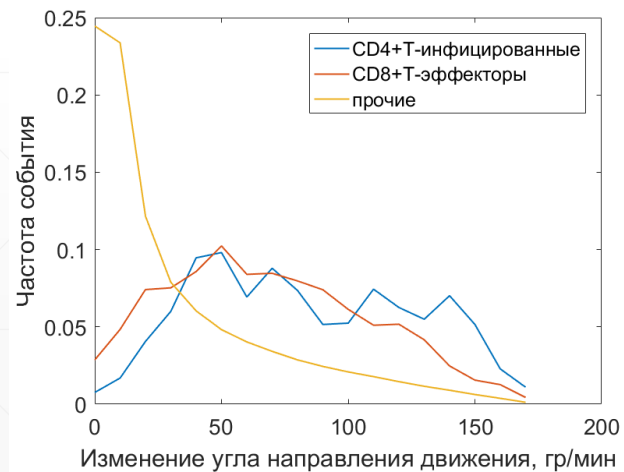
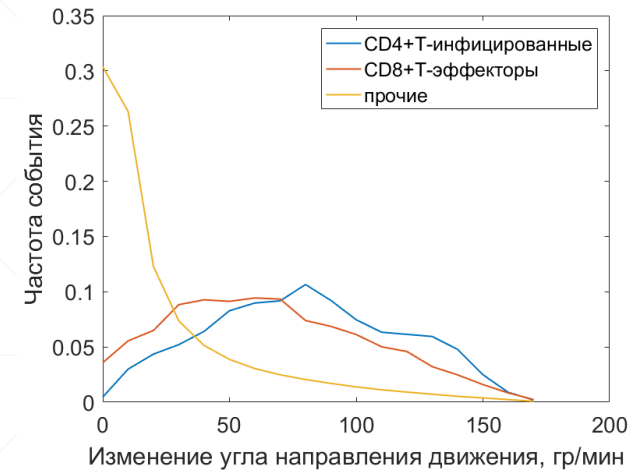
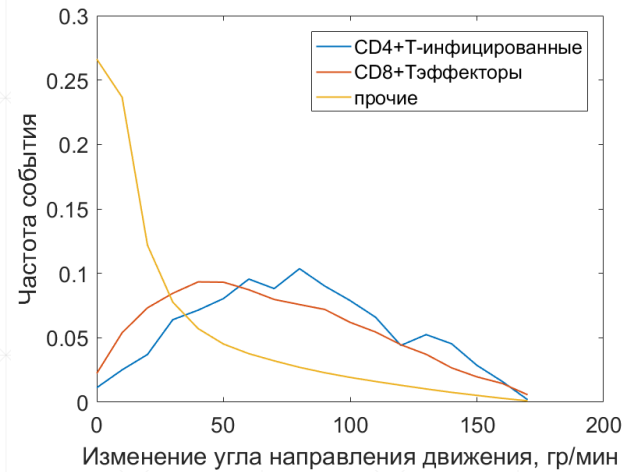
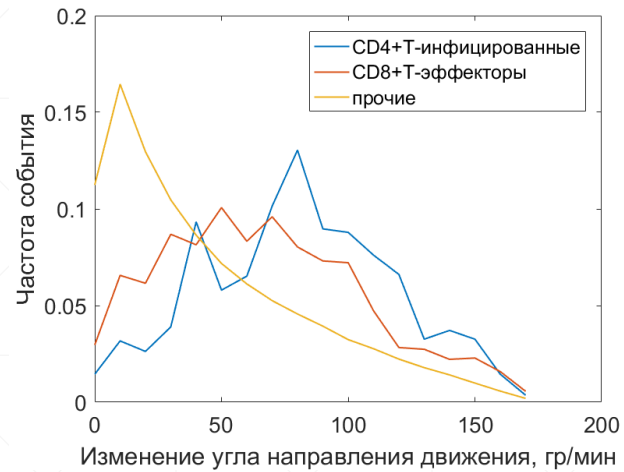


Увеличение плотности клеток в расчётной области

Результаты моделирования

У
в
е
л
и
ч
е
н
и
е

ф
и
б
р
о
з
а



Увеличение плотности клеток в расчётной области

Результаты моделирования

- В рамках данного моделирования мы пришли к выводу, что степень фиброза лимфатического узла и плотность упаковки клеток в нём в рамках рассмотренных вариантов несущественно влияет на распределение проходимых Т-клетками расстояний и изменения направлений движения.
 - Необходимо провести анализ для большей степени фиброза, а также в условиях отсутствия сети ФРК.
-

Спасибо за внимание

