

Обзор подходов к математическому описанию динамики клеток тимуса

Кулеш В.С.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)

²ООО «Эм энд Эс десижанс»

Victoria.Kulesh@msdecisions.ru

Тимус является неотъемлемой частью функционирующей иммунной системы человека, отвечающий за созревание и развитие иммунных Т-клеток и обеспечивающий поступление Т-клеток в периферическую лимфатическую систему. К особенностям функционирования тимуса относится стадийность процессов тимопоэза и возрастная инволюция тимуса как часть «старения» иммунной системы. Данная работа посвящена обзору и систематизации подходов к математическому описанию динамики клеток тимуса, а также выделению ключевых компонентов моделирования с целью разработки системной механизменной модели функционирования иммунной системы. Разработку модели развития Т-клеток важно проводить в соответствии с данными о физиологии тимопоэза, с учётом пространственного разделения процессов и феномена уменьшения продукции клеток тимусом вследствие возрастной инволюции. Подходы к математическому моделированию динамики тимоцитов можно разделить на популяционные модели развития Т-клеток, основанные на системе линейных дифференциальных уравнений, и модели уменьшения функции тимуса с возрастом, включающие как эмпирические экспоненциальные зависимости, так и механизменное описание уменьшения объёма тимуса. Использование систем обыкновенных дифференциальных уравнений для каждой популяции тимоцитов, совместно с включением пространственных ограничений пролиферации в рамках физиологически-обоснованных ниш, зависящих от возраста, является наиболее перспективным инструментом для создания системной модели функционирования иммунной системы.

Ключевые слова: тимус, тимопоэз, возрастная инволюция тимуса, математическое моделирование, количественная системная фармакология.

Review of mathematical modeling of thymocytes dynamics approaches

Kulesh V.S.^{1,2}

¹First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

²"M&S Decisions", LLC

The thymus is an integral part of a functional immune system responsible for immune T-cells development and production to peripheral lymphatic tissue. Staging of thymopoiesis processes and age-related thymus involution as part of the immunosenescence are key characteristics of thymus. This work is devoted to a review and systematization of mathematical description of thymic cell dynamics approaches, as well as to the identification of key features of modeling in order to develop a systems mechanistic immune system model. The critical components of thymocytes dynamics modeling include physiological background of described processes, spatial separation of thymopoiesis processes and thymic involution quantification. Mathematical modeling approaches reflecting thymocytes dynamics can be divided into 2 categories: population models of T-cell development based on a system of linear ordinary differential equations and methods describing the thymic function regression with age, including both empirical exponential decay of thymic production and mechanistic description of a decrease in thymic volume. The most promising approach for creating a systems mechanistic mathematical model of thymocytes dynamics is a system of ordinary differential equations with an additional regulated logistic growth according to an age-dependent maximum carrying capacity in particular thymic niches.

Key words: thymus, thymopoiesis, thymus involution, mathematical modeling, quantitative systems pharmacology.

1. Введение

Тимус, или вилочковая железа, представляет собой первичный лимфоидный орган,

расположенный в передней части верхнего средостения и отвечающий за созревание Т-клеток иммунной системы (тимопоэз). По структуре тимус

состоит из множества долек, окруженных соединительнотканной капсулой [1]. Паренхима каждой из долек представляет собой центральное мозговое вещество, окруженное корковым веществом. В зависимости от происхождения клетки тимуса подразделяются на гемопоэтические (CD45+) и стромальные (CD45-). Функционально тимус включает истинное эпителиальное пространство тимуса, где происходит тимопоэз, и неэпителиальное нетимопоэтическое периваскулярное пространство [2].

Тимопоэз можно разделить на несколько стадий. Первая стадия представляет собой поступление в тимус клеток-предшественников из костного мозга с последующей детерминацией дифференцировки в сторону линии Т-клеток, рекомбинацией Т-клеточного рецептора и отбора функциональных β-цепей Т-клеточного рецептора (β-селекция). Тимоциты первой стадии тимопоэза называются двойными негативными клетками (double-negative), поскольку не экспрессируют на своей поверхности CD4 и CD8 ко-рецепторы. На второй стадии протекают процессы положительной и отрицательной селекции двойных позитивных CD4+CD8+ (double-positive) клеток с последующей дифференциацией в тимоциты, экспрессирующие только один из ко-рецепторов (single-positive). В рамках положительной селекции клеток происходит отбор тимоцитов с функциональным Т-клеточным рецептором, способным взаимодействовать с комплексами гистосовместимости клеток микроокружения тимуса. Негативная селекция приводит к апоптозу тимоцитов, которые распознают собственные антигены организма. Процессы тимопоэза имеют определенное пространственное разделение, в котором двойные негативные и двойные позитивные тимоциты созревают в корковом веществе тимуса, в то время как наиболее дифференцированные тимоциты, а именно клетки, экспрессирующие только один из ко-рецепторов – в мозговом веществе тимуса. После созревания тимоциты покидают тимус и мигрируют в периферические лимфоидные органы, где претерпевают заключительные стадии дифференцировки с образованием наивных Т-клеток [1].

С возрастом продукция Т-клеток тимусом падает, начиная с первого года жизни [3]. Данный процесс является следствием физиологической атрофии тимуса (возрастной инволюции тимуса), при которой уменьшается объем лимфоидной ткани органа. На сегодняшний день точный механизм возрастной инволюции тимуса не установлен, однако известно, что с возрастом паренхима тимуса замещается жировой тканью, что ведёт к увеличению периваскулярного пространства и уменьшению истинного эпителиального пространства тимуса [4]. Согласно экспериментальным данным, объем коркового вещества тимуса уменьшается с возрастом быстрее, чем мозгового [5].

Количественное описание динамики тимоцитов крайне необходимо для исследования функции тимуса в случае наличия патологий иммунной системы, а также при действии инфекционных агентов. Для эффективного решения данной задачи необходимо использовать методы количественной системной фармакологии по построению математических моделей, основанных на механизмах функционирования иммунной системы. Такие системные механизменные модели позволяют описывать многомасштабные и многоуровневые процессы, а также проводить комплексный анализ с возможностью воспроизведения конкретных сценариев патологий.

2. Ключевые компоненты математического описания динамики тимоцитов

Динамика тимоцитов может быть описана как эмпирическими моделями, так и механистическими. Эмпирические модели имеют ограничения в экстраполяции результатов, а также с помощью эмпирических зависимостей невозможно объяснить механизмы возникновения наблюдаемых результатов. Следовательно, с целью построения системных моделей функционирования иммунной системы необходимо сконцентрироваться на механистическом подходе. Таким образом, для наиболее точного воспроизведения функции тимуса необходимо учитывать как физиологические особенности течения тимопоэза на каждой стадии, так и возрастные изменения тимуса совместно с пространственной компартментализацией процессов.

Первой ключевой компонентой математического моделирования динамики тимоцитов является наличие биологической основы, стоящей за структурой построенной модели. В частности, выбранные популяции тимоцитов в модели должны быть определены фенотипически и быть сопоставимы с реальными популяциями тимоцитов. Важным аспектом является учёт особенностей развития тимоцитов, а именно факт и характер пролиферации клеток, существование процессов, приводящих к гибели клеток, последовательность дифференцировки.

Второй ключевой компонентой является учёт пространственного разделения процессов тимопоэза и определение перехода из одного компартмента в другой. В тимусе можно выделить две функциональные ниши – корковое вещество, в котором развиваются двойные негативные и двойные позитивные клетки, и мозговое вещество, включающее в себя наиболее зрелые CD4+ и CD8+ тимоциты.

Третьей компонентой служит учёт возрастной инволюции, а именно включение возрастных особенностей морфологии тимуса для описания изменения продукции Т-клеток и значений

квазистационарных концентраций популяций тимоцитов.

Одной из сложностей моделирования динамики тимоцитов человека является калибровка модели. Калибровка модели должна производиться с использованием клинических данных при минимизации использования данных, полученных из экспериментов на животных. Однако клинические данные динамики каждой популяции тимоцитов отсутствуют ввиду невозможности получения измерений *in vivo*. Несмотря на наличие большого количества данных динамики тимоцитов на мышах и других животных моделях, клинические данные функционирования тимуса представлены в меньшем количестве и ограничиваются данными, полученными после аутопсии [6]. В случае невозможности использования данных человека должны быть исследованы возможные различия функционирования тимуса между животными и человеком, а также чётко прописаны механизмы шкалирования.

3. Типы математических моделей динамики тимоцитов

Популяционные модели развития Т-клеток можно разделить на 3 категории [7].

Первая категория включает в себя линейные модели, в которых динамика каждой выбранной популяции тимоцитов описывается отдельным обыкновенным дифференциальным уравнением (ОДУ) [8]. Модели данной категории позволяют описать основные процессы, происходящие с Т-клетками на этапе их развития в тимусе – поступление клеток-предшественников из костного мозга, пролиферацию, дифференцировку и гибель в результате селекций. Одним из недостатков данного типа моделей является отсутствие учёта пространственной структуры тимуса, а именно пространственных ниш, в пределах которых те или иные популяции тимоцитов могут пролиферировать. Это приводит к появлению нефизиологических концентраций тимоцитов и ведёт к ограниченной экстраполяции результатов в случае усложнения модели посредством введения в модель факторов, изменяющих работу тимуса (например, действие инфекционных агентов).

Ко второй категории моделей относят системы ОДУ с включением уравнений логистического роста для учёта максимальной пропускной способности выбранной пространственной ниши для определенной популяции тимоцитов [9]. Контроль роста клеток является одним из важных физиологических компонентов математического моделирования, поскольку он ограничивает чрезмерную и нефизиологическую пролиферацию клеток, в отличие от моделей первой категории.

Третья категория моделей развития Т-клеток представляет собой модели клеточных поколений на основе ОДУ. Данный тип математических моделей учитывает динамику количества клеток на

каждой стадии деления, то есть содержит отдельное ОДУ для каждой стадии деления в рамках каждой популяции тимоцитов. Такие модели используются для определения точного количества делений клетки, находящейся на определенной стадии развития, а также длительность пребывания в данной стадии. Так в одной из первых работ по математическому описанию развития клеток тимуса удалось определить количество делений для каждой популяции клеток с помощью линейной модели клеточных поколений с фиксированным количеством делений [10].

Существующие модели развития Т-клеток, основанные на описанных выше модельных структурах, имеют определенные ограничения и не содержат все ключевые компоненты точного механизменного описания динамики тимоцитов. Не во всех моделях учитываются физиологические особенности развития конкретных популяций, в частности наличие или отсутствие пролиферации и гибели определенных клеток, а также обоснованность использования пространственной ниши с биологической точки зрения.

В дополнении к описанию тимопоэза для построения системной модели необходимо учесть феномен возрастных изменений тимуса. Известны несколько способов учёта являющийся возрастной инволюции тимуса. Первый способ заключается в эмпирическом описании уменьшения продукции клеток тимусом. Сложность данного метода заключается в трудности количественной оценки экспорта клеток из тимуса. Поскольку тимоциты после выхода из тимуса не являются полностью функциональными клетками, способными к запуску иммунной реакции, и проходят ряд дополнительных стадий дифференцировки, прежде чем стать наивными клетками, количество наивных Т-клеток в организме не отражает функцию тимуса. Для количественной оценки продукции тимуса используют суррогатные измерения содержания эксцизионных колец Т-клеточного рецептора, а также скорости пролиферации клеток, оцениваемой по экспрессии маркера пролиферации Ki-67 [11]. В одной из работ инволюция тимуса была описана с помощью экспоненциальной функции для продукции тимуса на основании предположения, что функция тимуса пропорциональна объёму истинного эпителиального пространства [12].

Второй подход заключается в механизменном описании уменьшения объёма тимуса с возрастом. Так в фундаментальном труде по исследованию старения тимуса была применена модифицированная экспоненциальная функция затухания для описания возрастного изменения объёма истинного эпителиального пространства [3]. Аналогичный подход был применен в популяционной модели развития Т-клеток путем включения описания изменения истинного эпителиального пространства в качестве максимальной ёмкости тимуса [13].

Третий способ описания возрастной инволюции тимуса состоит во введении экспоненциально уменьшающихся скоростей пролиферации клеток с возрастом для каждой популяции клеток [14]. Данный способ не имеет под собой биологической основы функционирования тимуса, поскольку данные экспериментального снижения пролиферативной активности с возрастом доступны только для тимоцитов, находящихся на поздних стадиях дифференцировки [15].

4. Заключение

Перечисленные варианты популяционных моделей развития Т-клеток в тимусе и модели возрастной инволюции тимуса имеют ряд достоинств и недостатков. Популяционная математическая модель на основе системы линейных ОДУ с включением максимальной ёмкости пространственных ниш является наиболее подходящей для целей системного описания динамики тимоцитов, поскольку включает в себя ключевые механизмы процессов развития Т-клеток. Из перечисленных выше способов описания возрастной инволюции тимуса наиболее механистическим является способ учёта пространственных изменений, например изменения объёма истинного эпителиального пространства. Разделение истинного эпителиального пространства тимуса отдельно на корковое и мозговое вещество совместно с использованием ограничения на пролиферацию клеток в рамках данных пространственных ниш является вариантом, отвечающим выделенным ключевым компонентам математического моделирования динамики тимоцитов.

5. Благодарности

Выражаю благодарность Пескову К.В. и Бочарову Г.А. за научное консультирование.

6. Список литературы

1. Kindt T.J., Goldsby R.A., Osborne B.A., et al. *Kuby Immunology*. Ed. W.H. Freeman. 2007.
2. Rodewald H.-R. Thymus Organogenesis. *Annu. Rev. Immunol. Annual Reviews*. 2008. V. 26. P. 355–388. doi: [10.1146/annurev.immunol.26.021607.090408](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090408)
3. Steinmann G.G., Klaus B., Müller-Hermelink H.-K. The Involution of the Ageing Human Thymic Epithelium is Independent of Puberty. *Scand. J. Immunol.* 1985. V. 22. P. 563–575. doi: [10.1111/j.1365-3083.1985.tb01916.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1985.tb01916.x)
4. Palmer D. The Effect of Age on Thymic Function. *Frontiers in Immunology*. 2013. V. 4. P. 316. doi: [10.3389/fimmu.2013.00316](https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00316)
5. Tosi P., Kraft R., Luzi P., et al. Involution patterns of the human thymus. I Size of the cortical area as a function of age. *Clin. Exp. Immunol.* 1982. V. 47. P. 497–504.

6. Steinmann G.G. Changes in the Human Thymus During Aging. In: *The Human Thymus: Histophysiology and Pathology*. Ed. Müller-Hermelink H.K. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1986. P. 43–88.
7. Robert P.A., Kunze-Schumacher H., Greiff V., et al. Modeling the Dynamics of T-Cell Development in the Thymus. *Entropy*. 2021. V. 23. P. 437. doi: [10.3390/e23040437](https://doi.org/10.3390/e23040437)
8. Sawicka M., Stritesky G., Reynolds J., et al. From pre-DP, post-DP, SP4, and SP8 Thymocyte Cell Counts to a Dynamical Model of Cortical and Medullary Selection. *Frontiers in Immunology*. 2014. V. 5. P. 19. doi: [10.3389/fimmu.2014.00019](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00019)
9. Moleriu R.D., Zaharie D., Moatar-Moleriu L.C., et al. Insights into the mechanisms of thymus involution and regeneration by modeling the glucocorticoid-induced perturbation of thymocyte populations dynamics. *J. Theor. Biol.* 2014. V. 348. P. 80–99. doi: [10.1016/j.jtbi.2014.01.020](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.01.020)
10. Thomas-Vaslin V., Altes H.K., de Boer R.J., et al. Comprehensive Assessment and Mathematical Modeling of T Cell Population Dynamics and Homeostasis. *The Journal of Immunology*. 2008. V. 180. P. 2240–2250. doi: [10.4049/jimmunol.180.4.2240](https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2240)
11. Bains I., Thiébaud R., Yates A.J., et al. Quantifying Thymic Export: Combining Models of Naive T Cell Proliferation and TCR Excision Circle Dynamics Gives an Explicit Measure of Thymic Output. *The Journal of Immunology*. 2009. V. 183. P. 4329–4336. doi: [10.4049/jimmunol.0900743](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900743)
12. Bains I., Antia R., Callard R., et al. Quantifying the development of the peripheral naive CD4+ T-cell pool in humans. *Blood*. 2009. V. 113. P. 5480–5487. doi: [10.1182/blood-2008-10-184184](https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-184184)
13. Ye P., Kirschner D.E. Reevaluation of T Cell Receptor Excision Circles as a Measure of Human Recent Thymic Emigrants. *The Journal of Immunology*. 2002. V. 168. P. 4968–4979. doi: [10.4049/jimmunol.168.10.4968](https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.10.4968)
14. Zaharie D., Moleriu R.D., Mic F.A. Modeling the development of the post-natal mouse thymus in the absence of bone marrow progenitors. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 36159. doi: [10.1038/srep36159](https://doi.org/10.1038/srep36159)
15. Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Is thymocyte development functional in the aged? *Aging*. 2009. V. 1. P. 146–153. doi: [10.18632/aging.100027](https://doi.org/10.18632/aging.100027)