

способный резонатор, обеспечивающий устойчивость для нескольких направлений одновременно, что делает его применимым для создания многопучкового лазера.

Авторы выражают признательность профессору А. П. Хапалюку за участие в обсуждении результатов работы.

### Список литературы

1. Зенченко С. А., Портнягин А. И., Филиппов А. Е. // Тез. докл. XIII Междунар. конф. по когер. и нелинейной оптике. Мн., 1988. Ч. 2. С. 251.
  2. Зенченко С. А., Лешкевич С. В., Портнягин А. И. и др. // Квантовая электроника. 1990. Т. 17. № 7. С. 841.
  3. Зенченко С. А., Лешкевич С. В. // Оптика и спектроскопия. 1990. Т. 69. № 5. С. 1134.
  4. Foster J. D., Osterink L. M. // Journ. Appl. Phys. 1970. V. 41. № 9. P. 3656.
  5. Справочник по лазерам. Т2/Пер. с англ.; Под ред. А. М. Прохорова. М., 1978. С. 11.
- Поступила в редакцию 07.10.92.

УДК 577.3

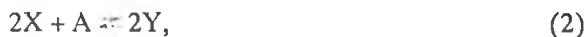
Г. В. ГРУШЕВСКАЯ, А. И. ХМЕЛЬНИЦКИЙ

### ПРОТЕКАНИЕ ДИФФУЗИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ПРОСТРАНСТВЕННО-РАСПРЕДЕЛЕННЫХ СИСТЕМАХ ТИПА АНТИГЕН—АНТИТЕЛО

The antigen-antibody interaction on the surface, taking into account the Brownian motion of reactants, is simulated. It is shown that during immunological reactions in the spaced system substances are spent nonuniformly. This causes oscillations of the reactant concentrations.

Эффективность протекания реакции «антиген – антитело» определяется пространственным расположением  $F_{ab}$ -субъединиц антитела, находящихся в постоянном броуновском движении [1, 2]. Целью данной работы является теоретическое рассмотрение кинетики протекания реакции «антиген – антитело» в пространственно-распределенной системе с учетом броуновского движения компонент реакции.

Используемая для расчетов модель предполагала, что взаимодействие антигена с антителом протекает по следующему механизму:



где  $X$  – свободная  $F_{ab}$ -субъединица антитела,  $A$  – антиген,  $Y$  – связанная с антигеном  $F_{ab}$ -субъединица антитела,  $Z$  – комплекс «антиген – антитело».

Для протекания реакций (1–3) существенно расположение субъединиц антитела и активных центров антигена в пространстве. Первая реакция описывает взаимодействие антигена  $A$  с одной из свободных  $F_{ab}$ -субъединиц антитела при условии, что в окрестности, доступной второму центру связывания антигена, не находится вторая свободная  $F_{ab}$ -субъединица. Вторая реакция характеризует взаимодействие антигена  $A$  одновременно с двумя  $F_{ab}$ -субъединицами данного антитела. В реакции (2) комплекс «антиген –  $F_{ab}$ -субъединица», образовавшийся в реакции (1), взаимодействует со второй свободной  $F_{ab}$ -субъединицей антитела. Третье уравнение описывает изменение конформации всего антитела после его связывания с антигеном [1, 2].

Пусть антитела расположены на пластине в плоскости  $z_0$  (рис. 1).

Реакция идет не на идеальной плоскости, а в тонком слое толщиной порядка  $2l_{F_{ab}}$ , где  $l_{F_{ab}}$  – размер  $F_{ab}$ -субъединицы вдоль большой полуоси. Тогда угол  $\Delta\nu$  между  $F_{ab}$ -субъединицами, при котором происходит их взаимодействие с антигеном, определяется выражением:

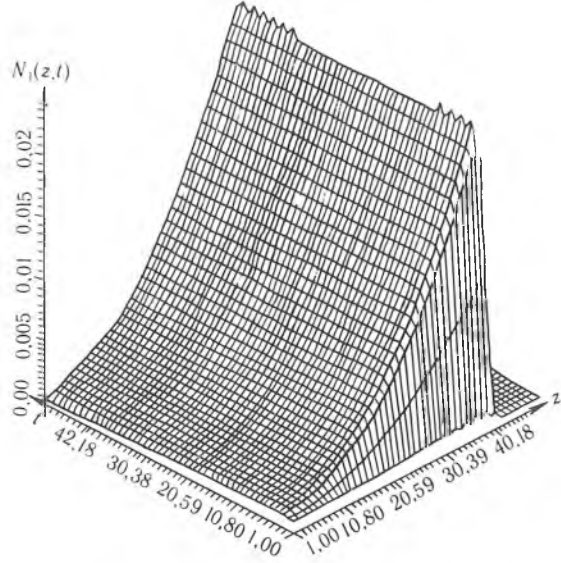
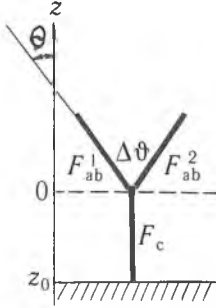
$$\sin(\Delta\nu/2) = l_{ant} / (2l_{F_{ab}}). \quad (4)$$

Здесь  $l_{ant}$  – длина антигена.

Реакции, протекающие в ограниченном объеме, определяются переносом субстрата в место протекания реакции [3]. Уравнения, описы-

Рис. 1. Схематическое изображение антитела на подложке.  $F_{ab}^1$ ,  $F_{ab}^2$  и  $F_c$  – субъединицы антитела

Рис. 2. Распределение  $N_1(z, t)$  связанных  $F_{ab}$ -субъединиц антитела



вающие функции распределения субстратов, для модели взаимодействия «антиген – антитело» запишем в виде:

$$\begin{aligned} \frac{\partial N_{ant}(z, z_0; t)}{\partial t} = & D_{ant} \nabla_z^2 N_{ant}(z, z_0; t) - k_0 \left( k_0 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_0(\nu, \nu_0; t) \sin \nu d\nu + 1 \right) \times \\ & \times N_{ant}(z, z_0; t) 2\pi N_0(\nu, \nu_0; t) \theta(l_{F_{ab}} - z) \theta(z - z_0) + \\ & + 2\pi k_1 \left( \left( k_1 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_1(\nu, \nu_0; t) + 1 \right) \sin \nu d\nu + 1 \right) N_1(\nu, \nu_0; t) \theta(l_{F_{ab}} - z) \theta(z - z_0); \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial N_0(\nu, \nu_0; t)}{\partial t} = & D_0 \nabla_\nu^2 N_0(\nu, \nu_0; t) - k_0 \left( k_0 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_0(\nu, \nu_0; t) \sin \nu d\nu + 1 \right) \times \\ & \times N_{ant}(z, z_0; t) 2\pi N_0(\nu, \nu_0; t) \theta(l_{F_{ab}} - z) \theta(z - z_0) + \\ & + k_1 \left( k_1 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_1(\nu, \nu_0; t) \sin \nu d\nu + 1 \right) N_1(\nu, \nu_0; t) - \\ & - k_0 N_0(\nu, \nu_0; t) \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_1(\nu, \nu_0; t) \sin \nu d\nu, \end{aligned} \quad (6)$$

где  $D_{ant}$ ,  $D_0$  – коэффициенты диффузии антигена и субъединицы X антитела соответственно;  $N_{ant}(z, z_0; t)$ ,  $N_0(g, g_0; t)$ ,  $N_1(g, g_0; t)$  – концентрации антигена, свободных  $F_{ab}$ -субъединиц и связанных  $F_{ab}$ -субъединиц антитела соответственно;  $k_0$ ,  $k_1$  – постоянные соответствующих химических реакций;  $t$  – время;  $g$ ,  $g_0$  – угловые переменные в сферических координатах,  $g = (\nu, \varphi)$ , причем по углу  $\varphi$  в системе уравнений (5, 6) проведено усреднение;  $\theta$  – тета-функция. Совокупность связанных  $F_{ab}$ -субъединиц

антител  $N_1$  состоит из  $F_{ab}$ -субъединиц антител  $N'_1$ , у которых лишь одна  $F_{ab}$ -субъединица связана с антигеном, и из  $F_{ab}$ -субъединиц антител  $N''_1$ , у которых связаны две  $F_{ab}$ -субъединицы:  $N_1 = N'_1 + N''_1$ .

Данные два типа  $F_{ab}$ -субъединиц отличаются значениями коэффициентов диффузии  $D'_1$ ,  $D''_1$  и их поведение описывается уравнениями:

$$\frac{\partial N'_1(\nu, \nu_0; t)}{\partial t} = D'_1 \nabla^2 N'_1(\nu, \nu_0; t) + k_0 N_{ant}(z, z_0; t) N_0(\nu, \nu_0; t) \times \theta(1_{F_{ab}} - z) \theta(z - z_0) - N'_1(\nu, \nu_0; t) \left( k_1 - k_0 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} \sin \nu d\nu N_0(\nu, \nu_0; t) \right); \quad (7)$$

$$\frac{\partial N''_1(\nu, \nu_0; t)}{\partial t} = D''_1 \nabla^2 N''_1(\nu, \nu_0; t) + k_0^2 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_0(\nu, \nu_0; t) \sin \nu d\nu \times N_{ant}(z, z_0; t) N_0(\nu, \nu_0; t) \theta(1_{F_{ab}} - z) \theta(z - z_0) - (k_1^2 + k_5) N''_1(\nu, \nu_0; t) \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_1(\nu, \nu_0; t) \sin \nu d\nu. \quad (8)$$

Концентрации специфически связанных антител  $N_2(g, g_0; t)$  можно найти из уравнения:

$$\frac{\partial N_2(\nu, \nu_0; t)}{\partial t} = k_5 N_1(\nu, \nu_0; t) \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_1(\nu, \nu_0; t) d\nu. \quad (9)$$

Тогда решение уравнений системы (5-8) имеет вид:

$$N_i(z, z_0; t, t_0) = N_i^{(0)} + \int N_i(z - z', t - t') j_i(z' - z_0, t' - t_0) dz' dt'; \quad (10)$$

$i = 0, 1, ant.$

Здесь  $N_i^{(0)}$ ;  $i = 0, 1, ant$  – свободное решение уравнений (5-8) без источников, равных

$$j_{ant} = 2\pi k_1 \left( \left( k_1 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_1(\nu, \nu_0; t) + 1 \right) \sin \nu d\nu + 1 \right) N_1(\nu, \nu_0; t) \theta(1_{F_{ab}} - z) \theta(z - z_0);$$

$$j_0 = k_1 \left( k_1 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_1(\nu, \nu_0; t) \sin \nu d\nu + 1 \right) N_1(\nu, \nu_0; t);$$

$$j_1 = j'_1 + j''_1 = k_0 N_{ant}(z, z_0; t) N_0(\nu, \nu_0; t) \theta(1_{F_{ab}} - z) \theta(z - z_0) \times \left( \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_0(\nu, \nu_0; t) \sin \nu d\nu + 1 \right).$$

$N_i^{(0)}$  имеют вид:

$$\langle N_i^{(0)}(g, g_0; t_0 + dt) \rangle_{\nu} = \sum_k \exp(-m_{ik}^2 dt) \sum_{l, m, n} \langle n_{ik} \rangle \exp(-D_{mn}^{l(ik)} |l + 1| dt) \langle \bar{T}(g_0) T(g) \rangle_{\nu} \times \theta(1_{F_{ab}} - z) \theta(z - z_0); \quad (11)$$

$i = 0, 1; k = 1', 1''$

$$m_0^2 = k_0 N_{\text{ant}}(z_0, z(t_0 - dt); t_0) +$$

$$+ k_3 N_1(\nu_0, \nu(t_0 - dt); t_0) \theta(l_{F_{\text{ab}}} - z) \theta(z - z_0);$$

$$m_1^2 = \left( k_1 - k_0 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} \sin\nu d\nu N_0(\nu, \nu_0; t) \right);$$

$$m_{1\nu}^2 = \left( k_1^2 + k_5 \right) \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_1(\nu, \nu_0; t) \sin\nu d\nu;$$

$$N_{\text{ant}}^{(0)}(z, z_0; t_0 + dt) = \langle n_{\text{ant}} \rangle \left( 1 / (4\pi D_{\text{ant}} t) \right)^{1/2} \exp(-m_{\text{ant}}^2 dt -$$

$$- (z - z_0)^2 / (4D_{\text{ant}} dt)); \quad (12)$$

$$m_{\text{ant}}^2 = k_0 \left( k_0 \int_{\nu - \Delta\nu}^{\nu + \Delta\nu} N_0(\nu, \nu_0; t) \sin\nu d\nu + 1 \right) \times$$

$$\times 2\pi N_0(\nu, \nu_0; t) \theta(l_{F_{\text{ab}}} - z) \theta(z - z_0),$$

где  $T(g)$ ,  $T(g_0)$  – функции Вигнера;  $D_{\text{mn}}^{1(\text{lk})}$  – тензор диффузии соответствующих субстратов.

Так как зависимость концентрации  $N_i(t)$  от угловых переменных определяет анизотропию системы, являющуюся тензором 2-го ранга, то в (11)  $l = 0, 2$ . Положим  $z_0 = -l_{F_{\text{ab}}}$ ,  $\nu_0 = 0$  и учтем:  $\cos\nu = z/l_{F_{\text{ab}}}$ .

Результаты численного расчета на основе полученного решения приведены на рис. 2. Если химические реакции в системе не протекают, то со временем начальное распределение антигена, выбранное в виде  $\sigma$ -функции, расплывается и приобретает гауссов вид по оси  $Z$ . Расчеты показывают, что реакции, протекающие в узком слое толщиной  $2l_{F_{\text{ab}}}$ , зависят от притока вещества в направлении  $Z$ . С течением времени  $t$  концентрация антигена непрерывно убывает. Концентрация связанной  $F_{\text{ab}}$ -субъединицы (см. рис. 2) вначале резко возрастает, а потом плавно убывает с небольшими пульсациями. Последнее связано с тем, что для реакций с диффузией, как показано в [4], возможны автоколебательные режимы. Из рис. (2) следует, что вещества в иммунохимических реакциях расходуются неравномерно. Это приводит к осцилляциям по оси  $Z$ . Реакция наиболее эффективно протекает в том случае, если моды концентраций антигена и  $F_{\text{ab}}$ -субъединиц совпадают.

### Список литературы

1. B u r t o n D. R. // Immunology Today. 1986. V. 7. № 6. P. 165.
2. M u r p h y R. M. et al // Biophys. Journ. 1988. V. 54. № 1. P. 45.
3. G a r d i n e r C. M. Handbook of stochastic method. Hamb., 1985.
4. Х а к е н Г. // Термодинамика и кинетика биологических процессов. М., 1980. С. 83.

Поступила в редакцию 09.11.92.