

# Model Marczuka przebiegu infekcji.

Karolina Szymaniuk

27 maja 2013

## Substrat

Związek chemiczny, który ulega przemianie w wyniku reakcji chemicznej.

## Antygen

Ciało obce lub częściej substancja białkowa wywołująca produkcję przeciwciał w organizmie.

## Przeciwciało, immunoglobulina

Białka wydzielane przez komórki plazmatyczne (czyli pobudzone limfocyty B) w przebiegu odpowiedzi immunologicznej, które mają zdolność do swoistego rozpoznawania antygenów.

## Substrat

Związek chemiczny, który ulega przemianie w wyniku reakcji chemicznej.

## Antygen

Ciało obce lub częściej substancja białkowa wywołująca produkcję przeciwciał w organizmie.

## Przeciwciało, immunoglobulina

Białka wydzielane przez komórki plazmatyczne (czyli pobudzone limfocyty B) w przebiegu odpowiedzi immunologicznej, które mają zdolność do swoistego rozpoznawania antygenów.

## Substrat

Związek chemiczny, który ulega przemianie w wyniku reakcji chemicznej.

## Antygen

Ciało obce lub częściej substancja białkowa wywołująca produkcję przeciwciał w organizmie.

## Przeciwciało, immunoglobulina

Białka wydzielane przez komórki plazmatyczne (czyli pobudzone limfocyty B) w przebiegu odpowiedzi immunologicznej, które mają zdolność do swoistego rozpoznawania antygenów.

Większa część komórek odpornościowych powstaje z jednego substratu, który jest produkowany w szpiku kostnym. Po opuszczeniu szpiku, powstały substrat przekształca się w komórki spełniające różne funkcje.

## KOMÓRKI:

- 1 B - limfocyty (tworzą komórki plazmatyczne, które produkują przeciwciała)
- 2 T - limfocyty
  - $T_e$  - limfocyty efektywne (neutralizują i rozkładają antygeny)
  - $T_p$  - limfocyty pomocnicze (rozpoznają antygeny)
  - $T_s$  - supresory (regulują proces immunologiczny)

Większa część komórek odpornościowych powstaje z jednego substratu, który jest produkowany w szpiku kostnym. Po opuszczeniu szpiku, powstały substrat przekształca się w komórki spełniające różne funkcje.

## KOMÓRKI:

- 1 B - limfocyty (tworzą komórki plazmatyczne, które produkują przeciwciała)
- 2 T - limfocyty
  - $T_e$  - limfocyty efektywne (neutralizują i rozkładają antygeny)
  - $T_p$  - limfocyty pomocnicze (rozpoznają antygeny)
  - $T_s$  - supresory (regulują proces immunologiczny)

Większa część komórek odpornościowych powstaje z jednego substratu, który jest produkowany w szpiku kostnym. Po opuszczeniu szpiku, powstały substrat przekształca się w komórki spełniające różne funkcje.

## KOMÓRKI:

- 1 B - limfocyty (tworzą komórki plazmatyczne, które produkują przeciwciała)
- 2 T - limfocyty
  - $T_e$  - limfocyty efektywne (neutralizują i rozkładają antygeny)
  - $T_p$  - limfocyty pomocnicze (rozpoznają antygeny)
  - $T_s$  - supresory (regulują proces immunologiczny)

Większa część komórek odpornościowych powstaje z jednego substratu, który jest produkowany w szpiku kostnym. Po opuszczeniu szpiku, powstały substrat przekształca się w komórki spełniające różne funkcje.

## KOMÓRKI:

- 1 B - limfocyty (tworzą komórki plazmatyczne, które produkują przeciwciała)
- 2 T - limfocyty
  - $T_e$  - limfocyty efektywne (neutralizują i rozkładają antygeny)
  - $T_p$  - limfocyty pomocnicze (rozpoznają antygeny)
  - $T_s$  - supresory (regulują proces immunologiczny)



## Rodzaje antygenów obecnych w organizmie:

- 1 Antygen swobodny (krąży we krwi)
- 2 Antygen związany (atakuje komórki organizmu)

## Typy przebiegu infekcji:

- \* forma subkliniczna - antygen jest znany (np. ospa, odra)
- \* forma ostra - antygen jest nieznan i szybko się rozmnaża
- \* forma chroniczna - bakterie cały czas są w organizmie

## Rodzaje antygenów obecnych w organizmie:

- 1 Antygen swobodny (krąży we krwi)
- 2 Antygen związany (atakuje komórki organizmu)

## Typy przebiegu infekcji:

- \* forma subkliniczna - antygen jest znany (np. ospa, odra)
- \* forma ostra - antygen jest nieznan i szybko się rozmnaża
- \* forma chroniczna - bakterie cały czas są w organizmie

## Zmienne:

- $V(t)$  - gęstość antygeny w chwili  $t$  (stężenie antygeny aktywnego)
- $F(t)$  - gęstość przeciwciał w chwili  $t$  (przeciwciała to tutaj też T-limfocyty, które zwalczają dany antygen)
- $C(t)$  - gęstość komórek plazmatycznych (stężenie komórek produkujących przeciwciała)
- $C^*$  - stały fizjologiczny poziom przeciwciał
- $m(t)$  - charakterystyka porażenia zainfekowanego organu

## Jak liczyć porażenie zarażonego organu?

Niech:

$M$  - charakterystyka zdrowego organu (masa lub powierzchnia)

$M_1(t)$  - charakterystyka zdrowej części tego organu w chwili  $t$

$$m(t) = 1 - \frac{M_1(t)}{M}$$

Zatem  $m(t)$  oznacza udział części zainfekowanej w całości organizmu.

$$m(t) \in [0, 1]$$

$m = 0 \Rightarrow$  organizm jest całkowicie zdrowy

$m = 1 \Rightarrow$  organizm jest całkowicie zniszczony

## Jak liczyć porażenie zarażonego organu?

Niech:

$M$  - charakterystyka zdrowego organu (masa lub powierzchnia)

$M_1(t)$  - charakterystyka zdrowej części tego organu w chwili  $t$

$$m(t) = 1 - \frac{M_1(t)}{M}$$

Zatem  $m(t)$  oznacza udział części zainfekowanej w całości organizmu.

$$m(t) \in [0, 1]$$

$m = 0 \Rightarrow$  organizm jest całkowicie zdrowy

$m = 1 \Rightarrow$  organizm jest całkowicie zniszczony

Antygen rozmnaża się proporcjonalnie do swej liczebności i ginie w reakcji z przeciwciałami, a zatem proporcjonalnie do iloczynu  $V(t)F(t)$ . Komórki plazmatyczne są produkowane po wtargnięciu antygeny do organizmu i utworzeniu tzw. kompleksów VT. Stworzenie ich jest sygnałem do produkcji komórek plazmatycznych, co odbywa się z pewnym opóźnieniem potrzebnym na powstanie tych wiązań. Faza ta nazywa się rozpoznaniami antygeny. Produkcja komórek plazmatycznych jest w sposób automatyczny wyrównywana do poziomu normalnego dla danego organizmu, zwanego poziomem fizjologicznym i oznaczanego  $C^*$ .

Równanie opisujące procesy:

$$\dot{C}(t) = \alpha \xi(m) V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_c (C(t) - C^*)$$

Funkcja  $\xi(m)$  opisuje zmniejszenie produkcji komórek plazmatycznych spowodowane postępującym porażeniem zainfekowanego organu.

$$\xi(0) = 1 \quad \xi(1) = 0$$

Stężenie przeciwciał zależy od stężenia komórek plazmatycznych, przez które są produkowane. Przeciwciała ulegają procesowi naturalnego rozpadu lub są niszczone w reakcji z antygenami.

Zatem mamy równanie:

$$\dot{F}(t) = \rho C(t) - (\mu_f + \eta\gamma V(t))F(t)$$

Porażenie zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia antygeny i maleje dzięki naturalnym zdolnościom regeneracyjnym.

Zatem:

$$\dot{m}(t) = \sigma V(t) - \mu_m m(t)$$

$$m(t) < 1$$

Układ równań:

$$\begin{cases} \dot{V}(t) = (\beta - \gamma F(t))V(t) \\ \dot{C}(t) = \alpha \xi(m) V(t - \tau) F(t - \tau) - \mu_c (C(t) - C^*) \\ \dot{F}(t) = \rho C(t) - (\mu_f + \eta \gamma V(t)) F(t) \\ \dot{m}(t) = \sigma V(t) - \mu_m m(t) \end{cases}$$

gdzie:

$\beta$  - współczynnik reprodukcji antygeny

$\gamma$  - współczynnik wyrażający prawdopodobieństwo związania antygeny z przeciwciałem i siłę ich reakcji

$\alpha$  - współczynnik opisujący efektywność odpowiedzi odpornościowej

$\tau$  - średnie opóźnienie procesu produkcji komórek plazmatycznych w stosunku do powstania wiązań antygen-przeciwciało i kompleksów VT

$\mu_c$  - współczynnik śmiertelności komórek plazmatycznych

$\rho$  - współczynnik produkcji przeciwciał (liczba przeciwciał produkowanych przez jedną komórkę plazmatyczną)

$\eta$  - liczba przeciwciał potrzebna do związania jednego antygeny

$\mu_f$  - współczynnik rozpadu przeciwciał

$\sigma$  - współczynnik wyrażający siłę porażenia organu przez antygen

$\mu_m$  - współczynnik odnawiania się organu



**Warunek początkowy** odpowiada sytuacji zdrowego organizmu zarażonego w chwili  $t_0 = 0$  pewną dawką antygeny.

**Podstawowe własności układu:** rozwiązania istnieją, są jednoznaczne i nieujemne dla nieujemnego warunku początkowego.

W celu uproszczenia obliczeń założę, że porażenie zainfekowanego organu jest niewielkie, czyli  $\xi(m) = 1$ . Zatem trzy pierwsze równania układu są niezależne i można je zredukować do postaci:

$$\begin{cases} \dot{V}(t) = (\beta - \gamma F(t))V(t) \\ \dot{C}(t) = \alpha V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_c(C(t) - C^*) \\ \dot{F}(t) = \rho C(t) - (\mu_f + \eta\gamma V(t))F(t) \end{cases}$$

# Badanie podstawowych własności układu

**Lemat 1:** Dla dowolnego nieujemnego warunku początkowego  $V_0(t)$ ,  $C_0(t)$ ,  $F_0(t) \geq 0$  dla

$$t \in [-\tau, 0]$$

rozwiązania układu istnieją dla dowolnego  $t > 0$ , są nieujemne i jednoznaczne.

Dowód:

Pokażemy najpierw, że rozwiązanie to jest nieujemne:

$$\dot{V}(t) = (\beta - \gamma F(t))V(t)$$

$$\frac{\dot{V}}{V} = \beta - \gamma F \Rightarrow \ln \left| \frac{V}{V_0} \right| = \int_0^t (\beta - \gamma F(s)) ds \Rightarrow V(t) = V_0 \exp(\beta t - \int_0^t F(s) ds)$$

gdzie:  $V_0 = V_0(0)$ . Więc  $V(t) \geq 0$  dla  $V_0 \geq 0$ .

**Lemat 1:** Dla dowolnego nieujemnego warunku początkowego  $V_0(t)$ ,  $C_0(t)$ ,  $F_0(t) \geq 0$  dla

$$t \in [-\tau, 0]$$

rozwiązania układu istnieją dla dowolnego  $t > 0$ , są nieujemne i jednoznaczne.

Dowód:

Pokażemy najpierw, że rozwiązanie to jest nieujemne:

$$\dot{V}(t) = (\beta - \gamma F(t))V(t)$$

$$\frac{\dot{V}}{V} = \beta - \gamma F \Rightarrow \ln \left| \frac{V}{V_0} \right| = \int_0^t (\beta - \gamma F(s)) ds \Rightarrow V(t) = V_0 \exp(\beta t - \int_0^t F(s) ds)$$

gdzie:  $V_0 = V_0(0)$ . Więc  $V(t) \geq 0$  dla  $V_0 \geq 0$ .

Pokażę teraz, że rozwiązania istnieją dla wszystkich  $t > 0$ .

Dla pierwszej zmiennej mamy

$$\dot{V} \leq \beta V \Rightarrow V(t) \leq V_0 e^{\beta t}$$

Wobec tego dla dowolnego skończonego  $t^* > 0$  zmienna  $V$  jest ograniczona.  
Stąd:

$$\begin{cases} \dot{C}(t) \leq \alpha V_0(0) e^{\beta t^*} F(t - \tau) - \mu_c(C - C^*) \\ \dot{F}(t) \leq \rho C(t) \end{cases}$$

Z ograniczoności  $C(t)$  i  $V(t)$  wynika ograniczoność  $F(t)$  i  $m(t)$ . W taki sam sposób pokazuje się jednoznaczność i nieujemność rozwiązań pełnego układu.

Pokażę teraz, że rozwiązania istnieją dla wszystkich  $t > 0$ .  
Dla pierwszej zmiennej mamy

$$\dot{V} \leq \beta V \Rightarrow V(t) \leq V_0 e^{\beta t}$$

Wobec tego dla dowolnego skończonego  $t^* > 0$  zmienna  $V$  jest ograniczona.  
Stąd:

$$\begin{cases} \dot{C}(t) \leq \alpha V_0(0) e^{\beta t^*} F(t - \tau) - \mu_c(C - C^*) \\ \dot{F}(t) \leq \rho C(t) \end{cases}$$

Z ograniczoności  $C(t)$  i  $V(t)$  wynika ograniczoność  $F(t)$  i  $m(t)$ . W taki sam sposób pokazuje się jednoznaczność i nieujemność rozwiązań pełnego układu.

Szukamy teraz rozwiązań stacjonarnych  $\bar{X} = (\bar{V}, \bar{C}, \bar{F})$  , czyli rozwiązań układu:

$$\begin{cases} 0 = (\beta - \gamma \bar{F}) \bar{V} \\ 0 = \alpha \bar{V} \bar{F} - \mu_c (\bar{C} - C^*) \\ 0 = \rho \bar{C} - (\mu_f + \eta \gamma \bar{V}) \bar{F} \end{cases}$$

Układ ten ma rozwiązanie opisujące stan zdrowia, czyli  $V = 0$  i  $C = C^*$  . Wtedy:

$$F = \frac{\rho}{\mu_f} C^* = F^*$$

(  $F^*$  - poziom fizjologiczny przeciwciał)

A więc zawsze istnieje rozwiązanie stacjonarne:  $A = (0, C^*, F^*)$ .

Dla drugiego rozwiązania stacjonarnego: Jeśli  $V \neq 0$ , to z pierwszego równania układu mamy:

$$\bar{F} = \frac{\beta}{\gamma}$$

Wstawiamy do I i II równania i otrzymujemy:

$$\bar{V} = \frac{\mu_c(\mu_f\beta - \gamma\rho C^*)}{\beta(\alpha\rho - \eta\gamma\mu_c)} \quad \bar{C} = \frac{\alpha\mu_f\beta - \eta\gamma^2\mu_c C^*}{\gamma(\alpha\rho - \eta\gamma\mu_c)}$$

Rozwiązanie stacjonarne B odpowiada chorobie chronicznej organizmu.

Wynika, że jeśli rozwiązanie stacjonarne B istnieje to są spełnione nierówności:

$$\alpha\rho > \eta\gamma\mu_c \quad \beta > \gamma F^*$$

lub:

$$\alpha\rho < \eta\gamma\mu_c \quad \beta < \gamma F^*$$

Oznacza to, że choroba chroniczna może wystąpić tylko wtedy, gdy organizm jest silny (duże współczynniki  $\alpha$  i  $\rho$ ), ale jednocześnie antygen wykazuje wysoki współczynnik reprodukcji w stosunku do poziomu fizjologicznego przeciwciał lub odwrotnie: organizm jest słaby i antygen mało aktywny.

Podsumowując: **Korzystna jest stabilność rozwiązania A - większe szanse na wyzdrowienie.**

Dla drugiego rozwiązania stacjonarnego: Jeśli  $V \neq 0$ , to z pierwszego równania układu mamy:

$$\bar{F} = \frac{\beta}{\gamma}$$

Wstawiamy do I i II równania i otrzymujemy:

$$\bar{V} = \frac{\mu_c(\mu_f\beta - \gamma\rho C^*)}{\beta(\alpha\rho - \eta\gamma\mu_c)} \quad \bar{C} = \frac{\alpha\mu_f\beta - \eta\gamma^2\mu_c C^*}{\gamma(\alpha\rho - \eta\gamma\mu_c)}$$

Rozwiązanie stacjonarne B odpowiada chorobie chronicznej organizmu.

Wynika, że jeśli rozwiązanie stacjonarne B istnieje to są spełnione nierówności:

$$\alpha\rho > \eta\gamma\mu_c \quad \beta > \gamma F^*$$

lub:

$$\alpha\rho < \eta\gamma\mu_c \quad \beta < \gamma F^*$$

Oznacza to, że choroba chroniczna może wystąpić tylko wtedy, gdy organizm jest silny (duże współczynniki  $\alpha$  i  $\rho$ ), ale jednocześnie antygen wykazuje wysoki współczynnik reprodukcji w stosunku do poziomu fizjologicznego przeciwciał lub odwrotnie: organizm jest słaby i antygen mało aktywny.

Podsumowując: **Korzystna jest stabilność rozwiązania A - większe szanse na wyzdrowienie.**



# Szczególne przypadki działania systemu immunologicznego dla standardowego warunku początkowego

- **organizm nieodporny** - brak produkcji przeciwciał

$$F(t) \equiv 0 \text{ i stąd } V(t) = V_0 e^{\beta t} \quad m(t) = \frac{\sigma V_0}{\mu_m + \beta} (e^{\beta t} - e^{-\mu_m t})$$

Oznacza to, że w skończonym czasie następuje całkowite porażenie zainfekowanego organu i efekt letalny.

- **organizm bardzo odporny** ( $\beta \ll \gamma F^*$ )

$\beta \approx 0$  i stąd  $V(t) \approx V_0 e^{-\gamma F^* t}$  Rozwiązanie zawsze zbiega do rozwiązania stacjonarnego A.

# Zachowania rozwiązań w zależności od różnych parametrów modelu.

- W przypadku organizmu odpornego i dużego poziomu fizjologicznego przeciwciał, antygen jest eliminowany z organizmu.
- W przypadku organizmu odpornego i małego poziomu przeciwciał mamy do czynienia z chorobą chroniczną. (Ciekawym efektem, jaki uzyskuje się w symulacjach komputerowych jest możliwość wyzdrowienia z choroby chronicznej poprzez zwiększenie dawki antygeny.)
- W przypadku zwiększania się współczynnika reprodukcji  $\beta$ , przebieg reakcji jest bardziej intensywny i organizm szybciej zdrowieje. ( $\beta$  nie może być zbyt duża, nie może przekroczyć  $\gamma F^*$  )
- W przypadku immunodeficytu i maksymalnego stężenia antygeny w organizmie następuje efekt letalny, czyli śmierć organizmu.

Model Marczuka nie uwzględnia wielu efektów, np. efektu pamięci immunologicznej lub zmian poziomu fizjologicznego przeciwciał po przejściu infekcji.

# Zachowania rozwiązań w zależności od różnych parametrów modelu.

- W przypadku organizmu odpornego i dużego poziomu fizjologicznego przeciwciał, antygen jest eliminowany z organizmu.
- W przypadku organizmu odpornego i małego poziomu przeciwciał mamy do czynienia z chorobą chroniczną. (Ciekawym efektem, jaki uzyskuje się w symulacjach komputerowych jest możliwość wyzdrowienia z choroby chronicznej poprzez zwiększenie dawki antygeny.)
- W przypadku zwiększania się współczynnika reprodukcji  $\beta$ , przebieg reakcji jest bardziej intensywny i organizm szybciej zdrowieje. ( $\beta$  nie może być zbyt duża, nie może przekroczyć  $\gamma F^*$  )
- W przypadku immunodeficytu i maksymalnego stężenia antygeny w organizmie następuje efekt letalny, czyli śmierć organizmu.

Model Marczuka nie uwzględnia wielu efektów, np. efektu pamięci immunologicznej lub zmian poziomu fizjologicznego przeciwciał po przejściu infekcji.

**Dziękuję za uwagę.**