

Jednoduchý model imunitní odpovědi

Tento notebook by vám měl přiblížit, jak funguje náš jednoduchý model imunity. Naším cílem bylo výrazně zjednodušit komponenty a parametry složitějšího imunitního systému na ty nejjednodušší, ale stále vypovídající jednotky. Těmi jsou dvě entity – patogeny, značené T (targety) a imunitní buňky, značené E (efektory). Pomocí nich jsme simulovali známé imunologické situace – alergie, anafylaktický šok nebo třeba chronický zánět.

Vycházeli jsme ze článku "A basic mathematical model of the immune response".

Chaos 5, 155 (1995); <https://doi.org/10.1063/1.166098>

Rovnice

Model je popisován dvěma diferenciálními rovnicemi. Obě rovnice popisují změnu populací buněk v čase.

- Změna T je dána: jejich množením – koeficient r , zabitím E – pravděpodobnost zabití k

$$\frac{dT}{dt} = rT - kTE$$

- Změna E: složena ze dvou funkcí – f a g a umíráním E samovolně, koeficient d

$$\frac{dE}{dt} = f(T) + g(E) - dE$$

$f(T)$ – do těla se dostane nákaza a spustí imunitní systém, imunitní buňky se množí, protože se potkaly s T => posilování imunity pomocí T

$$f(T) = p \frac{T^u}{m^v + T^v} (T \geq 0)$$

- parametry f : p , m , u , v

$g(E)$ – signalizace imunitního systému ostatním imunitním buňkám aby tam přišly a/nebo se množily

$$g(E) = s \frac{E^n}{c^n + E^n}$$

- parametry g: s, n, c

Model

Simulace jsou psané v jazyce Julia. Náš model používá 2 funkce - simulující a vykreslující.

Funkce

Simulující funkce - sim

- definujeme si defaultní hodnoty parametrů
- nadefinujeme entity simulované modelem: u nás T, E
- nastavíme pravidla – popisují dynamiku systému
- vytvoříme pool (multi-pool) používající entity z našeho vytvořeného světa
- na něj aplikujeme pravidla
- udáme počáteční hodnotu entit a časové rozpětí simulace

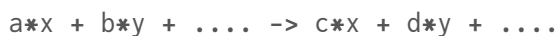
Vykreslující – sim-n-draw

- zavolá si simulující funkci
- můžeme změnit barvy, popisky, legendu,..

Pravidla

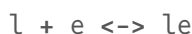
Pro popis modelu používáme pravidla, která společně popíší dříve zmíněné rovnice. Pravidla mají na levé straně entity, které vstupují do reakcí a na straně pravé pak entity, které z reakcí vystupují. Poslední součástí pravidel je jejich dynamika, která popisuje konkrétní typ procesu.

1. Pravidlo s reakčně kinetickou dynamikou (RKD), popisující klasickou dynamiku chemických reakcí, kde do reakce vstupuje několik látek, které spolu interagují a vytvářejí nové látky



popis dynamiky lze nalézt na https://en.wikipedia.org/wiki/Reaction_rate

2. Pravidlo s dynamikou hill funkce (HILLF), pravidlo popisující saturovanou dynamiku chemických reakcí (např. interakce s enzymem)



popis dynamiky lze nalézt na [https://en.wikipedia.org/wiki/Hill-equation\(biochemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Hill-equation(biochemistry))

3. Pravidlo s dynamikou přidání látky do prostředí (INJ)



Konkrétní pravidla modelu

Každé pravidlo má jméno, typ dynamiky (například rule hill dynamika), parametry. Když jsou na levé straně pravidla 2 entity, je pro proběhnutí nutné, aby byly přítomny obě.

- t_{repro} – množení t

$t \rightarrow r*t$, dynamika RKD

- t_{destr} – zabíjení t imunitním systémem

$t + e \rightarrow (1-k)*t+e$, dynamika RKD

- e_{stimul} – stimulace imunitního systému při setkání s patogenem – funkce f

$t \rightarrow e$, dynamika HILLF s parametry (u,v,p,m)

- e_{coop} – stimulace imunitního systému ostatními buňkami imunitního systému – funkce g

$e \rightarrow e$, dynamika HILLF s parametry (n,n,s,c)

- e_{inact} – umírání imunitních buněk

$e \rightarrow (1-d)*e$, dynamika RKD

- inj_t – injekce T

$t \rightarrow t$, s dynamikou INJ a parametry dvojice (čas, kolik látky)

- $inje$ – injekce E

$e \rightarrow e$, s dynamikou INJ a parametry dvojice (čas, kolik látky)

Injekce

Léčba – přidávání imunitních buněk, odebrání targetů

Vakcína

Přidání další rovnice. Nová entita - T_i jsou oslabené/inaktivované patogeny přítomné díky očkování.

Na první rovnici pro T to nemá vliv. V druhé pro E se změní to, že i T_i musí spustit odpověď

imunitního systému, tedy T_i je přidáno v $f(T + T_i)$

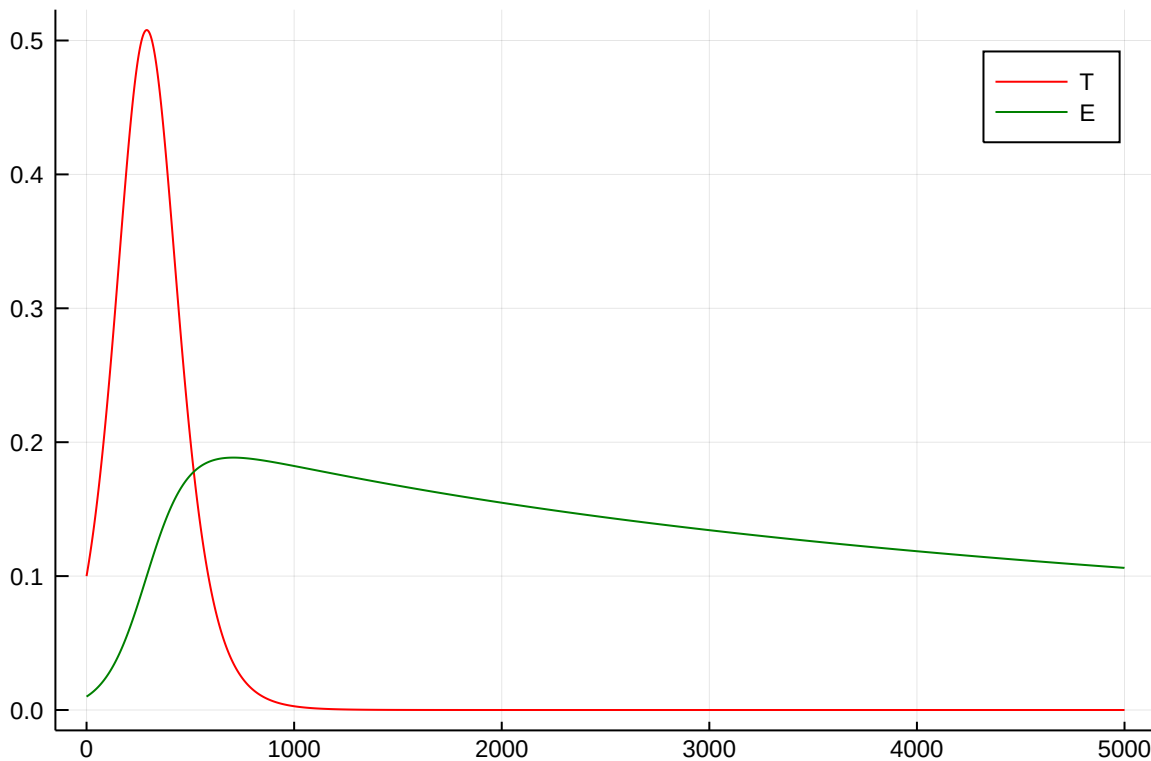
- $$\frac{dE}{dt} = f(T + T_i) + g(E) - E$$

Nová rovnice pro T_i – ty umírají časem a jsou likvidovány imunitním systémem

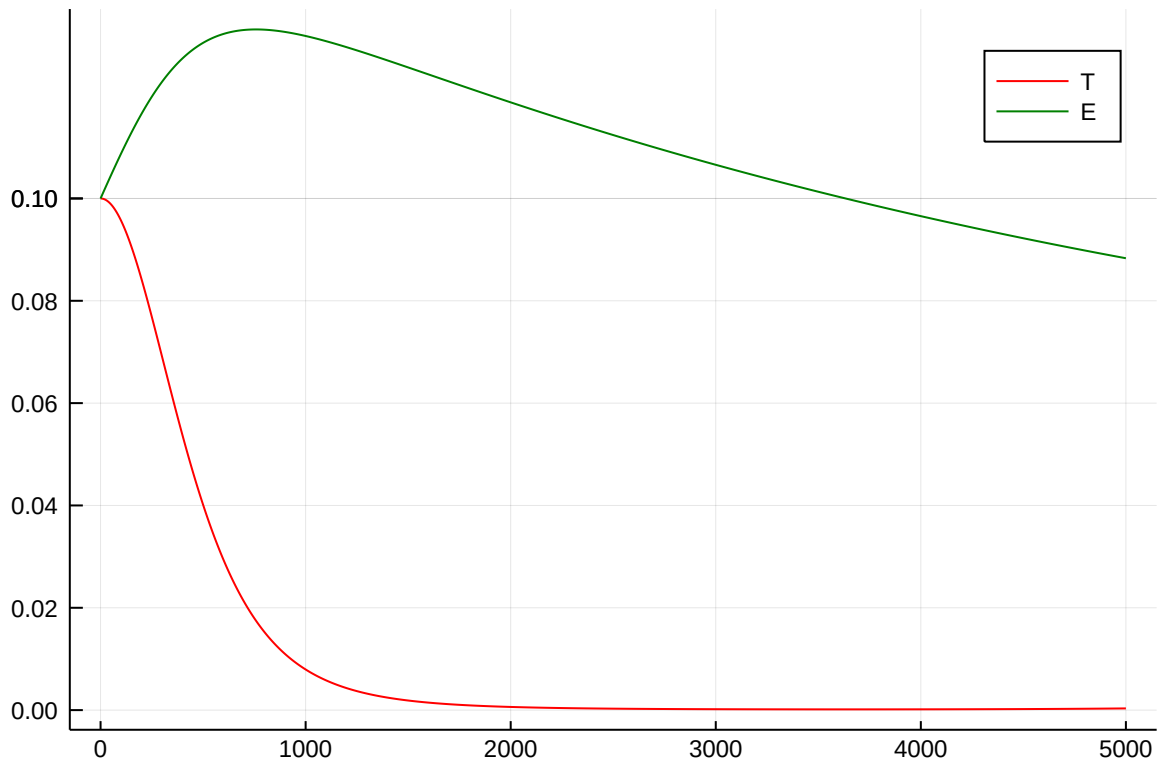
- $$\frac{dT_i}{dt} = -d_i T_i - k T_i E$$

Výsledky simulací

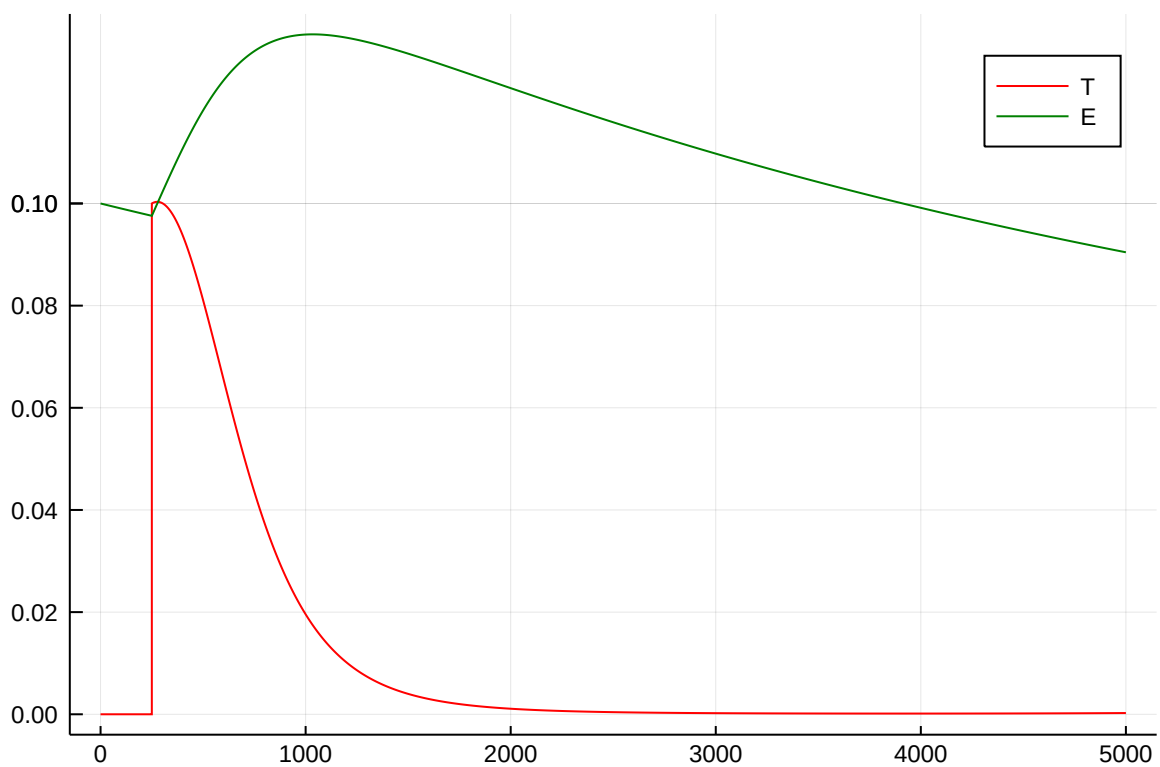
první infekce - organismus se prvně setkává s daným patogenem, vymýtí jej a vytvoří si paměťové buňky



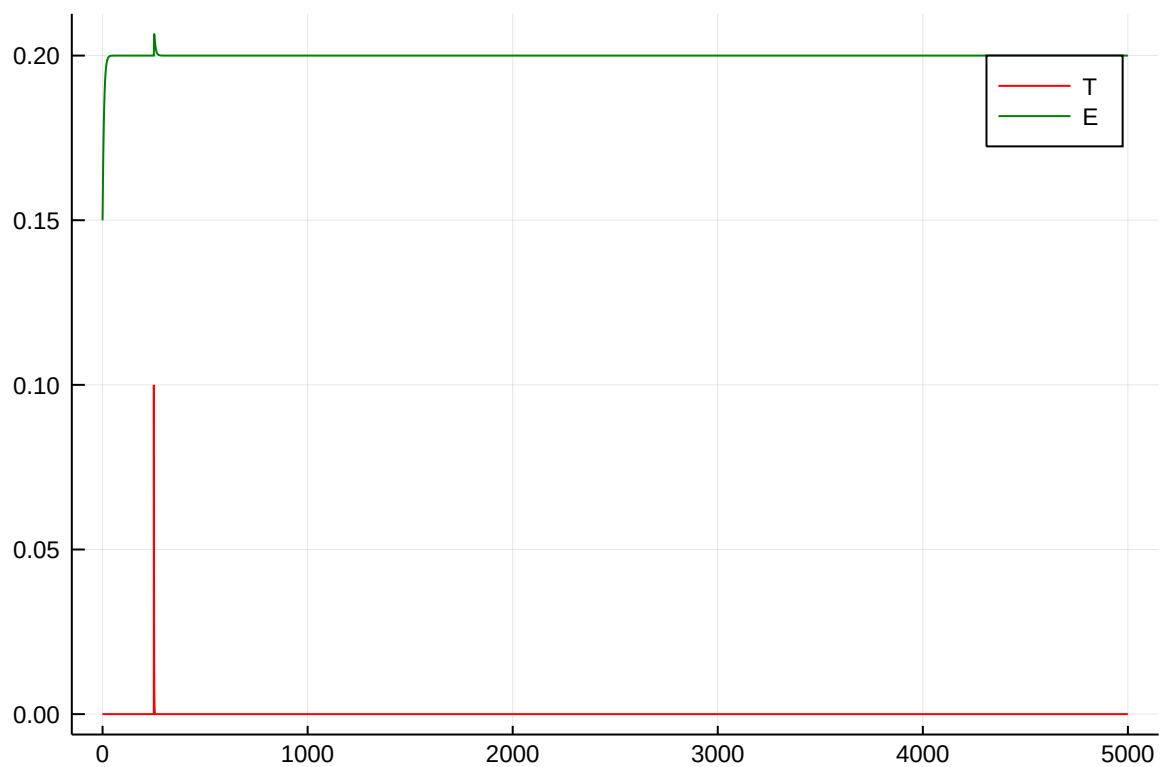
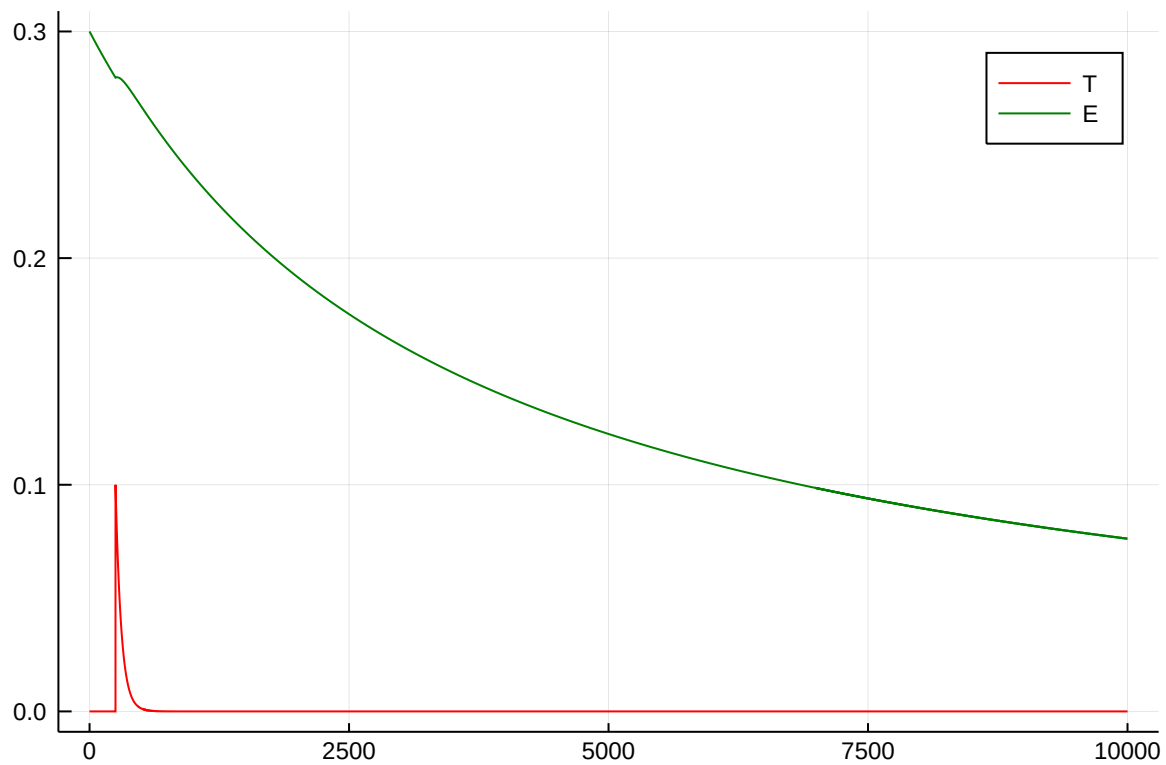
druhá infekce - organismus se s patogenem setkává podruhé, díky paměťovým buňkám z předchozího setkání zareaguje rychleji a průběh je mírnější



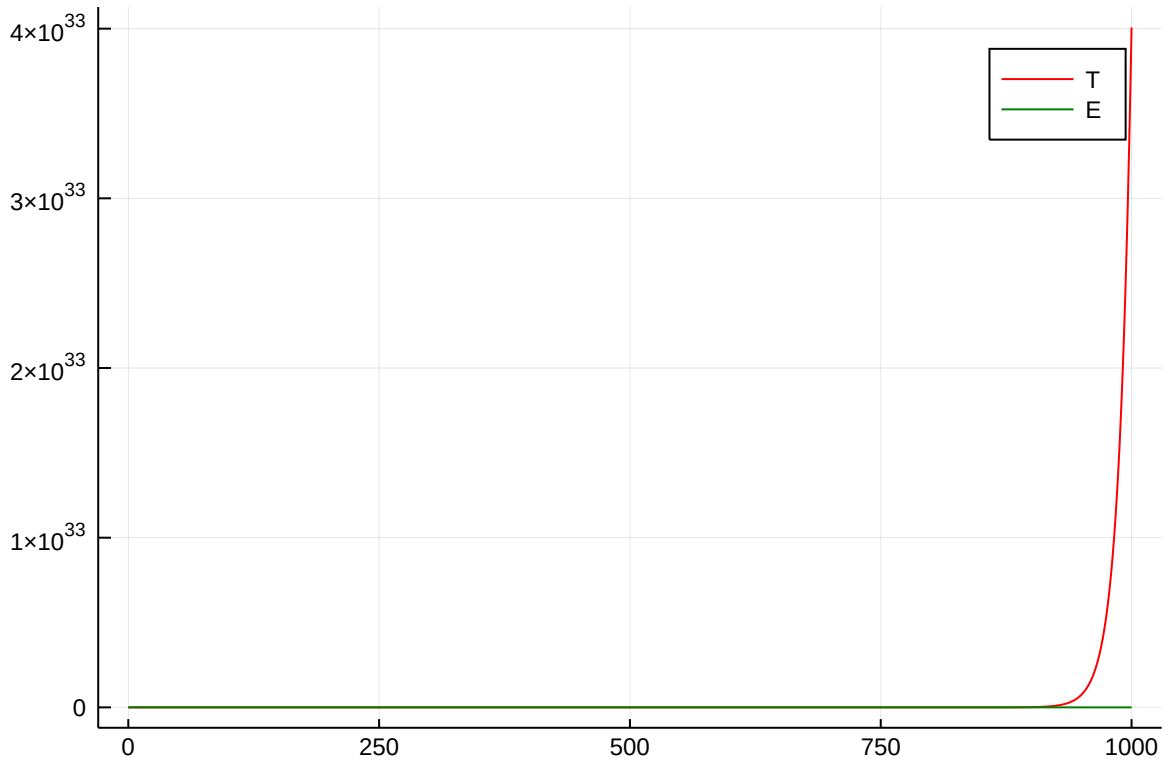
druhá infekce znázorněna jinak (nejdřív jsou v systému jen paměťové buňky a až pak přijde T)



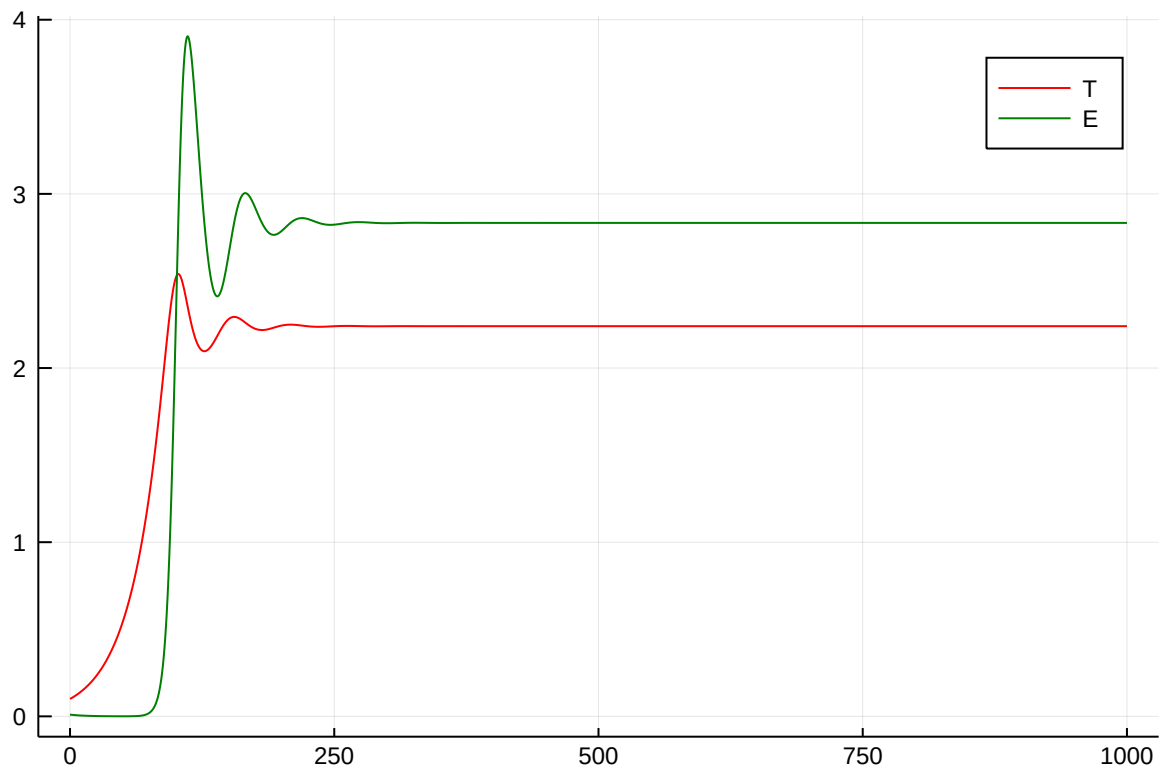
při druhé infekci se může stát, že si organismus ani "nevšimne", že k nákaze došlo, jelikož je okamžitě potlačena

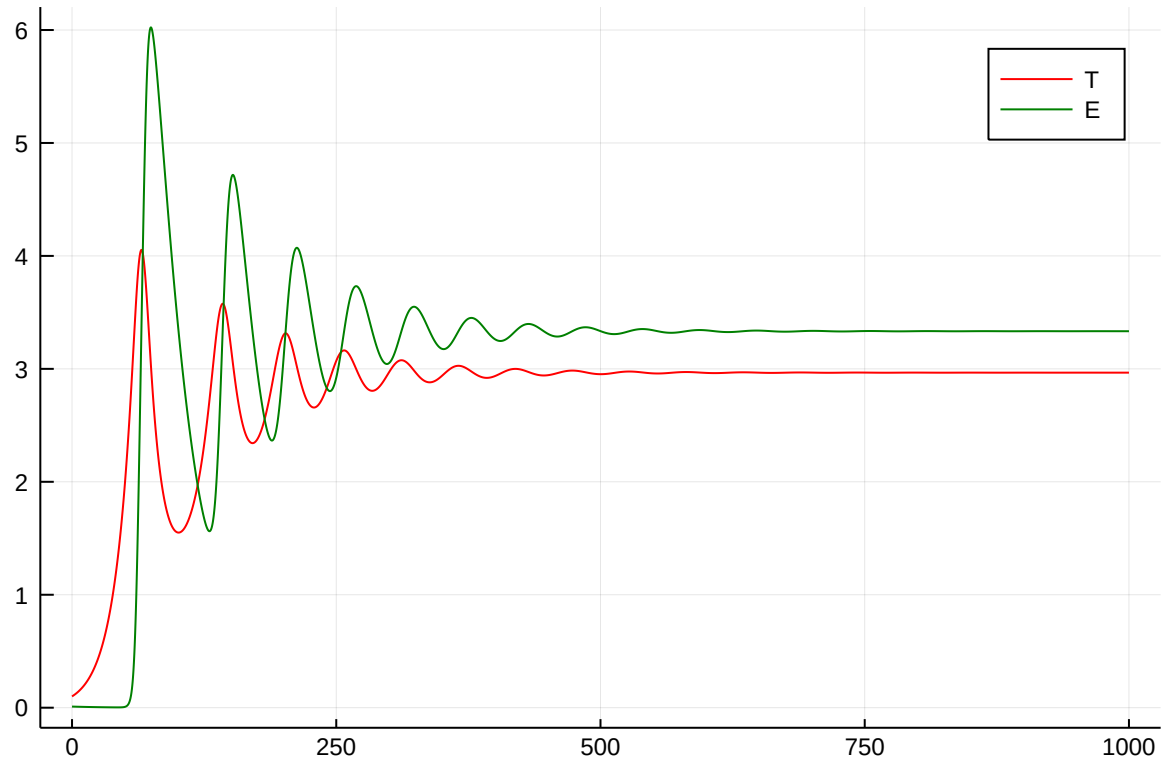


smrt T - imunitní systém nezvládl patogeny zlikvidovat a ty se přemnožily, což vede ke smrti organismu

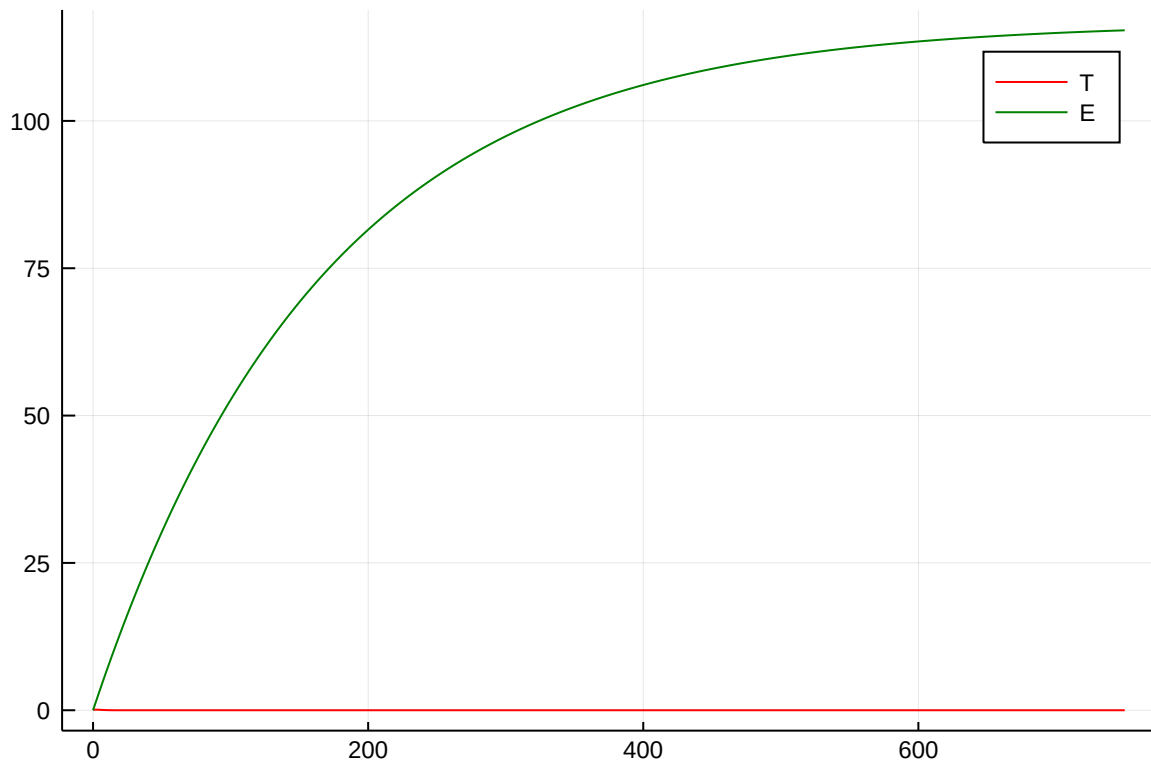


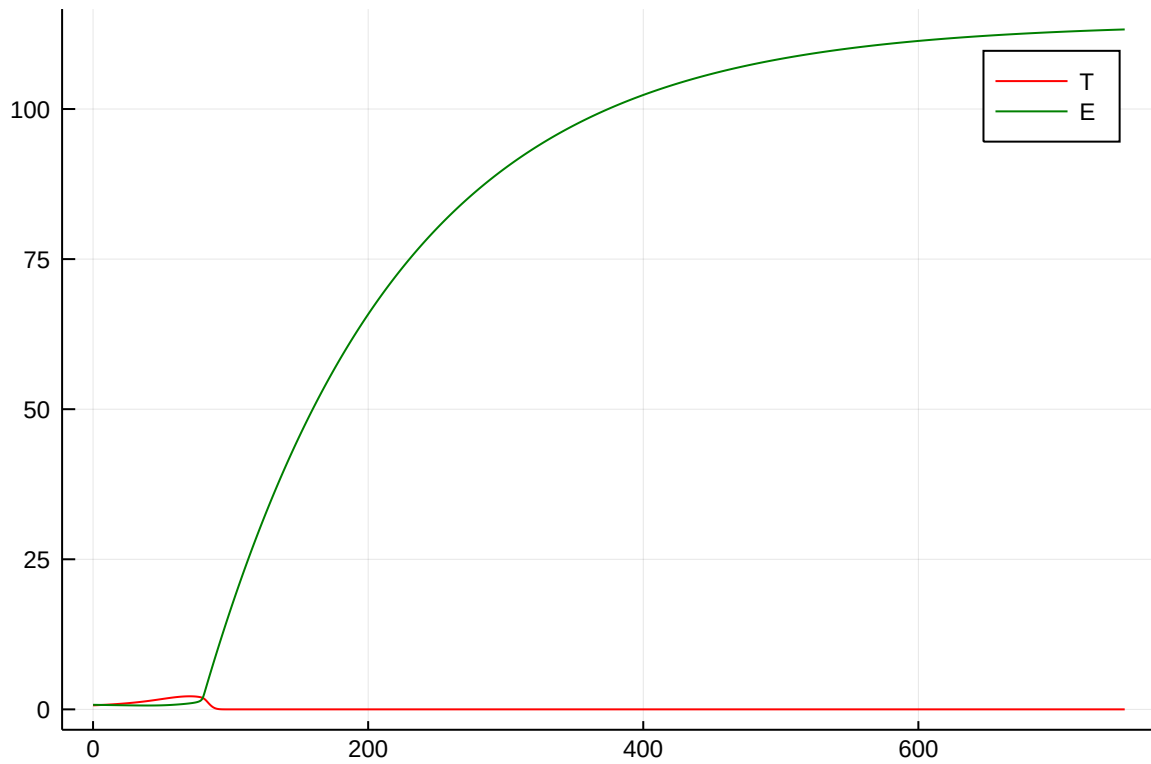
chronický zánět - ustálený stav, kdy jsou obě složky stále aktivní, ale imunitní odpověď má navrch (projevuje se jako zánět)



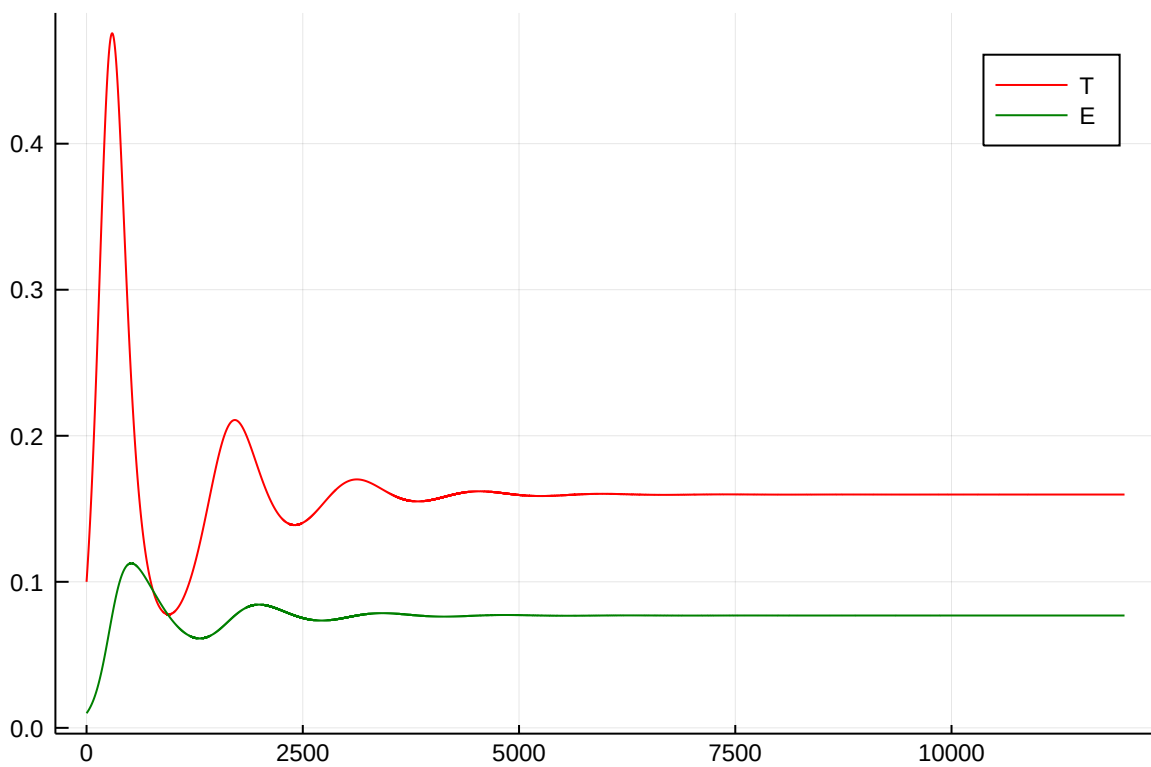


anafylaktický šok/alergie/cytokinová bouře

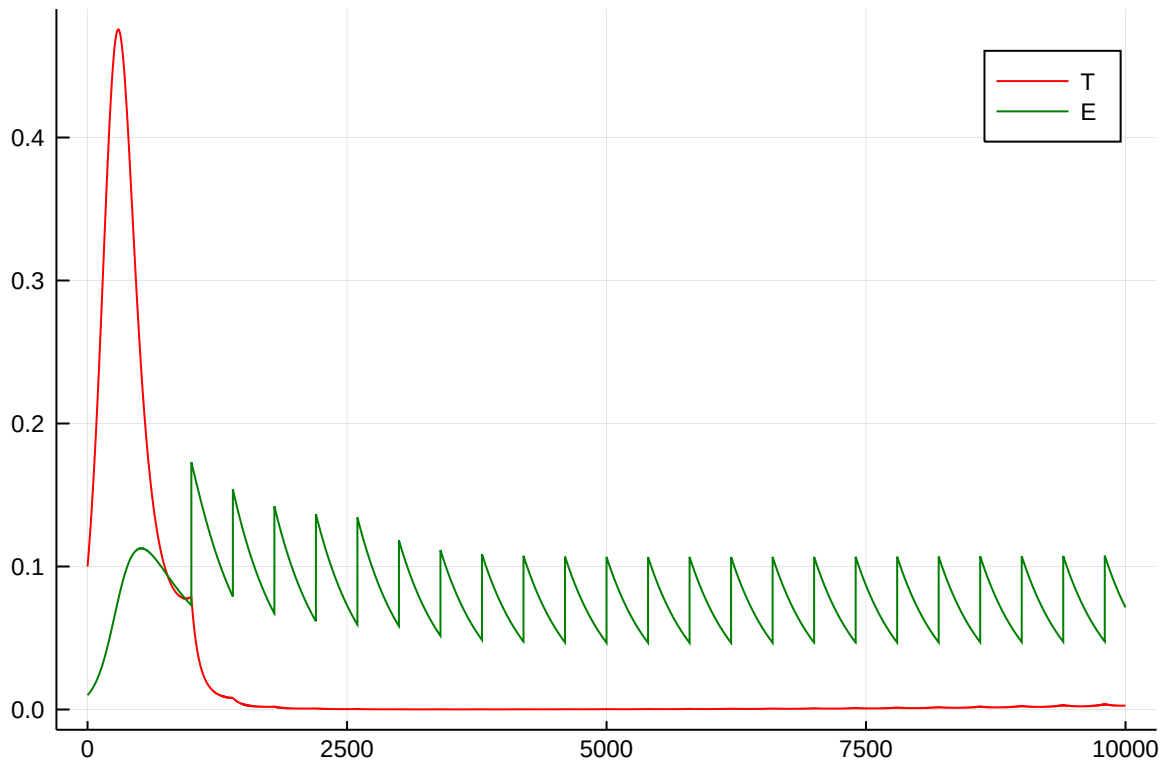




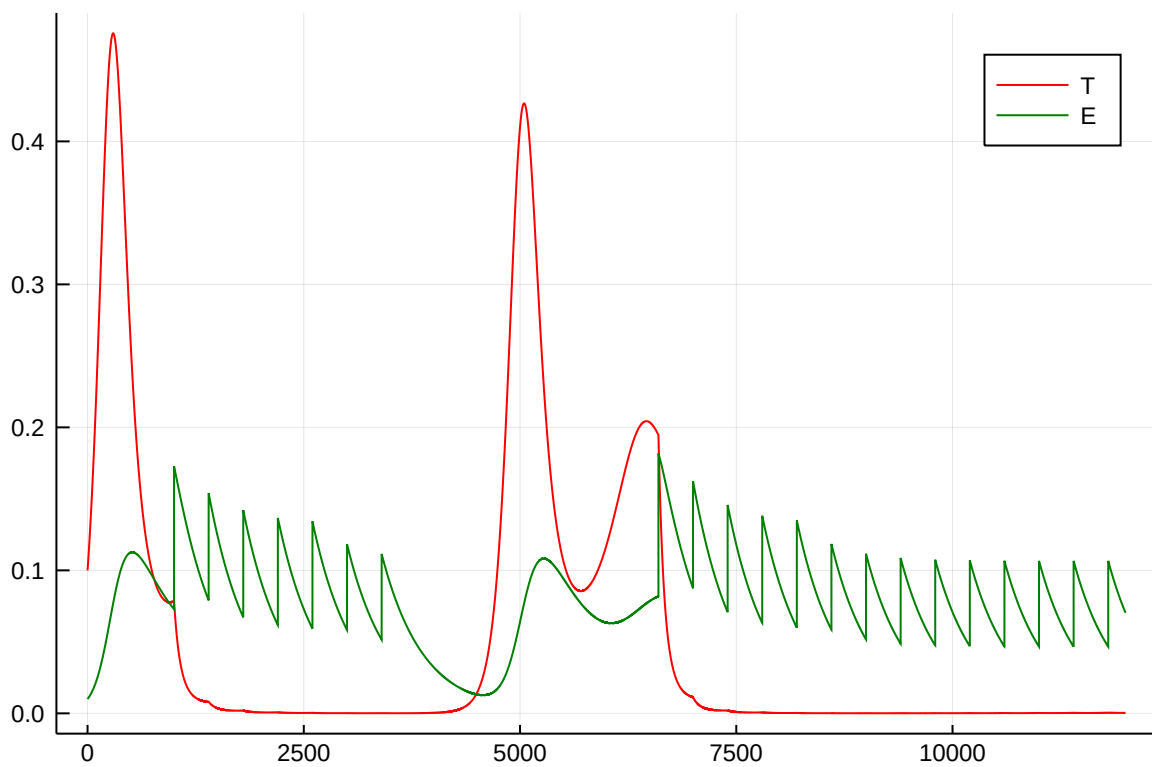
chronická nemoc



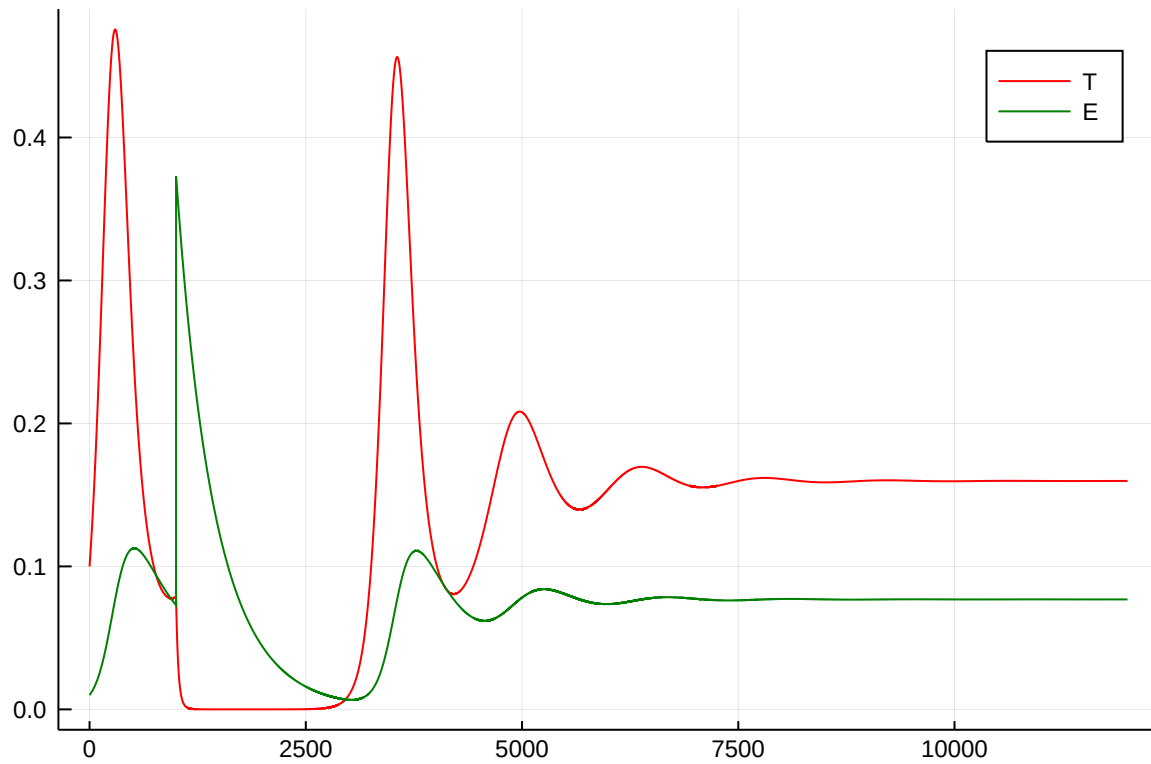
chronická nemoc - léčba (s počátečním zaléčením, pak vyšší dávky v konstantním intervalu)



chronická nemoc - léčba (po vysazení léků lze nemoc dostat opět pod kontrolu)



chronická nemoc nejde vyléčit jednorázovým podáním léku



```
sim (generic function with 1 method)
```

```
sim_n_draw (generic function with 1 method)
```

```
plot_traces (generic function with 1 method)
```

```
mk_agent_with_system_n_shape (generic function with 1 method)
```