

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR

ANTIGÉN - ANTITEST REAKCIÓK MODELLEZÉSE:
KÉT EPITÓP AZ ANTIGÉNEN

BSc Szakdolgozat

Készítette: *Nagy Viktória*

Matematika BSc, Matematikai elemző szakirány

Témavezető: *Pfeil Tamás*

Alkalmazott Analízis és Számításmatematikai Tanszék



Budapest, 2022

NYILATKOZAT

Név: Nagy Viktória

ELTE Természettudományi Kar, szak: Matematika, BSc

NEPTUN azonosító: N9ZCQ2

Szakdolgozat címe:

Antigén – antitest reakciók modellezése: két epitóp az antigéne

A **szakdolgozat** szerzőjeként fegyelmi felelősségem tudatában kijelentem, hogy a dolgozatom önálló szellemi alkotásom, abban a hivatkozások és idézések standard szabályait következetesen alkalmaztam, mások által írt részeket a megfelelő idézés nélkül nem használtam fel.

Budapest, 2022.12.16.

Nagy Viktória

a hallgató aláírása

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Pfeil Tamásnak, a rengeteg segítségéért és alapos munkájáért, amivel lehetővé tette a szakdolgozatom elkészülését. Hálásan köszönöm neki a belém fektetett idejét, türelmét és számos hasznos magyarázatát, amellyel segítette a munkámat.

Továbbá szeretném megköszönni Gustaf Söderlind professzornak, hogy az általa készített matlab-programot használhattam, valamint hálával tartozom Fedorszki Ádámnak a numerikus szimulációkban és L^AT_EX-ben nyújtott segítségéért.

Szeretném megköszönni a gimnáziumi matematika tanárainknak, hogy megszerettették velem a matematikát és támogattak az érettségire való felkészülés során.

Végezetül köszönöm családomnak, amiért mindig támogattak és ösztönöztek a tanulmányaim alatt.

TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés	4
1. Biológiai előismeretek	5
1.1. Immunológiai áttekintés	5
1.2. Reakciókinetikai fogalmak	7
2. Matematikai előismeretek	9
2.1. Differenciálszámítás	9
2.2. Differenciálegyenletek	11
3. Antigén - antitest reakció monoklonális oldat és két epitópot tartalmazó felszínre kinyomtatott antigén esetén	15
3.1. A modell felállítása felszínre kinyomtatott antigén esetén	16
3.2. Az egyensúlyi pont meghatározása	17
3.3. Az immunológiailag értelmes tartomány pozitív invarianciája	19
4. Antigén - antitest reakció monoklonális oldat és két epitópot tartalmazó oldott antigén esetén	21
4.1. A modell felállítása oldott antigén esetén	21
4.2. Az egyensúlyi pont meghatározása	22
4.3. Az immunológiailag értelmes tartomány pozitív invarianciája	26
5. Numerikus szimulációk	28
5.1. Numerikus szimulációk felszínre kinyomtatott antigén esetén	28
5.2. Numerikus szimulációk oldott antigén esetén	36
Irodalomjegyzék	42

BEVEZETÉS

Kezdetben a matematika gyakorlati alkalmazását a gabonaszétosztási és földterület-mérési problémák megoldása jelentette. Napjainkban számos tudományterületen, többek között a közgazdaságtanban, számítástechnikában, és a természettudományokban (mint kémia, fizika, vagy biológia) használnak matematikai modelleket. Ezek közé sorolhatóak a dinamikai rendszerek, a játékelméleti modellek és a differenciálegyenletek egyaránt, mely utóbbit én is felhasználok a szakdolgozatom során. Az immunkémiában különböző folyamatok vizsgálata, értelmezése is ezen modellek segítségével történik.

Szakdolgozatomban az immunkomplex képződés dinamikáját vizsgálom, abban az esetben, amikor az antigén két epitópot tartalmaz. A célom megvizsgálni, hogy két epitóp jelenléte milyen hatással van a szabad antigének, szabad antitestek és komplexek koncentrációjának időbeli változására.

1. FEJEZET

BIOLÓGIAI ELŐISMERETEK

Ebben a fejezetben a szakdolgozatom megértéséhez szükséges immunbiokémiai és reakciókinetikai fogalmakat ismertetem.

1.1. Immunológiai áttekintés

Az *immunológia* (immunbiológia) a biológia és alkalmazott területei egyik legdinamikusabban fejlődő ága, amely a szervezetben lejátszódó védekező folyamatok tanulmányozásával foglalkozik. A kifejezés a latin "immunitas" szóból származik, ami eredetileg közterhektől való mentességet, átvitt értelemben pedig védettséget jelent. Kezdetben az orvostudományban fertőzések elleni védettséget értettek rajta.

Az *immunrendszer* a szervezet védekező mechanizmusa, amelynek alapfeladata, hogy különbséget tegyen a saját, illetve az idegen struktúrák között és azokra eltérő módon reagáljon. Így értelmezve, az immunrendszer működése közben fontos felismerő, információ továbbító és effektor (végrehajtó) funkciókat ellátó rendszer.

Azokat az anyagokat, amelyeket a szervezetbe jutva az immunrendszer idegenként azonosít, *antigén*nek nevezzük. A sajátjaként felismert struktúrákat az immunrendszer megtűri, azaz velük szemben tolerancia alakul ki. A nem-sajátként azonosított struktúrák *immunválaszt* indítanak el, ami az antigén semlegesítéséhez, eltávolításához vezet. A kívülről érkező idegen anyagok általában a fertőzést okozó patogének, ezek lehetnek vírusok, baktériumok, gombák vagy paraziták is. Azonban az is előfordulhat, hogy az immunrendszer a saját struktúráit is idegenként ismeri fel, és azok ellen fordul, amely különböző autoimmun betegségekhez vezet. A legismertebb példa erre az 1-es típusú cukorbetegség, amely során az immunrendszer a hasnyálmirigyben található inzulintermelő sejteket támadja, majd semmisíti meg. Rendellenes működésre utal az is, amikor a szervezet túlzott érzékenységgel reagál egy ártalmatlan anyagra. Ilyen allergiás reakciókat általában, növényi pollenek, élelmiszerek, vagy állati szőrök válhatnak ki, amelyek szélsőséges esetekben anafilaxiás sokkhoz is vezethetnek.

A szervezet immunológiai egyensúlyának fenntartását a *veleszületett* (natív) és a *szerezett* (adaptív) *immunrendszer* biztosítja. A veleszületett immunitás már embrionális korban kialakul és folyamatosan jelen van a szervezetben, így azonnali válaszreakciót képes adni kórokozók megjelenése esetén. Az adaptív immunitás születés után, természetes vagy mesterséges módon alakulhat ki. Természetes immunitásra különböző betegségek

legyőzésével tehetünk szert. Azonban immunválaszt mesterséges módon, védőoltások alkalmazásával is ki lehet váltani. A vakcinák legyengített vagy elölt kórokozókat, antigéneket tartalmaznak, amelyek nem váltanak ki megbetegedést vagy csak nagyon enyhe lefolyásút. Mindkét esetben a memóriasejteknek köszönhetően szervezetünk gyors és hatékony immunválaszt tud adni egy patogén ismételt támadása esetén.

A szervezetbe jutó antigének először a veleszületett immunrendszer sejtjeivel találkoznak, amelyek működésbe lépnek és enzimeikkel lebontják a kórokozókat. Ezt követően azok jellemző molekula részei bemutatásra kerülnek a *T-limfociták* (segítő és citotoxikus T-sejtek) számára az antigén-bemutató sejtek (APC) által. Az T-sejtek az idegen anyag kis részletét, az *epitópot*, másnéven *antigén-determinánst* ismerik fel. Egy antigén felületén több epitóp is található. A *segítő T-sejtek* citokineket termelnek, amelyek más sejtek aktiválódását segítik. Ezt követően az aktivált *citotoxikus T-sejtek* már effektor sejt-ként működnek, a *B-limfociták* pedig ellenanyag termelő plazmasejtté vagy memóriasejtté alakulnak. Az *immunglobulinok* (antitest, ellenanyag, Ig) olyan fehérjék, amelyek a megfelelő epitóphoz kapcsolódva az antigénnel komplexet (*immunkomplex*) alkotnak. Az antitestek megakadályozzák, hogy a kórokozók szaporodjanak vagy bejussanak az egészséges sejtekbe. Az immunkomplexet a falósejtek (fagociták) érzékelik, amelyek aktiválódás után bekebelezik, majd elpusztítják azokat. A elhalt kórokozók és fehérvérsejtek az immunválasz helyén felhalmazódnak, ezekből alakul ki a genny. A folyamat közben *T*- és *B*-*memóriasejtek* is keletkeznek, amelyek megjegyzik az antigénre jellemző tulajdonságokat, és legközelebbi találkozáskor gyorsabb, hatékonyabb immunválaszt adnak.

Az antitesteket szerkezetük alapján 5 osztályba sorolhatjuk: *IgG*, *IgA*, *IgM*, *IgD*, és *IgE*. Az *IgG* a vérkeringésben található leggyakoribb antitest típus, amely antibakteriális és antivirális hatású. Az *IgA* elsősorban a nyálkahártyával borított felszíneket védi. Egy immunválasz során először *IgM* termelődik és hatékony a komplement rendszer aktiválásában is. Az *IgD* a legkisebb mennyiségben előforduló immunglobulin, melynek szerepe egyelőre nem ismert. A paraziták elleni védekezésben az *IgE* ellenanyagok játszanak szerepet, viszont az allergiás reakciók megjelenéséért is ezek az antitestek a felelősek.

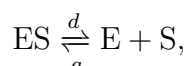
Napjainkban az alkalmazott klinikai laboratóriumi diagnosztikus vizsgálatok jelentős része antigén-antitest kölcsönhatásokra épül. Az egyik legelterjedtebb antigén-antitest reakción alapuló biokémiai vizsgálat az *immuneszé* (immunoassay). Ez egy érzékeny és specifikus módszer, amely antitestek jelenlétét vagy koncentrációját méri egy oldatban antigének felhasználásával, vagy fordítva, antigén molekulák jelenlétét vagy koncentrációját méri egy oldatban antitestek felhasználásával. Ahhoz, hogy az antigének mennyisége megállapítható legyen, jelöléssel kell ellátni az antitesteket. Az immunoassay-nek számos, különböző formája létezik. Az orvostudományban leggyakrabban használt diagnosztikai eszköz az *ELISA* (enzyme-linked immunosorbent assay, azaz enzimhez kötött ellenanyag-vizsgálat). Általában akkor használják, amikor el szeretnék dönteni, hogy a

páciens szenved-e egy adott betegségben vagy korábban átesett-e már rajta. A vizsgálat sok betegség, többek között a HIV vírus, dengue-láz, malária, illetve a SARS-CoV-2 vírus kimutatására is alkalmas. Emellett gyakran használják autoimmun betegségek nyomonkövetésére.

1.2. Reakciókinetikai fogalmak

A *reakciókinetika* a fizikai kémiának az a részterülete, amely a kémiai folyamatok időbeli lefolyásával foglalkozik. Ebben a fejezetben bevezetjük a számunkra fontos reakciókinetikai fogalmakat, az asszociációt és a disszociációt, amelyek ismerete elengedhetetlen a következő fejezetek megértéséhez.

Azt a folyamatot, amely során egy molekula vagy molekuláris komplexum két összetevőjére bomlik szét, *disszociációnak* nevezzük. Jelöljük ezt a molekuláris komplexumot ES -sel, ahol az E az enzimre, S pedig szubsztrátumra utal. Disszociáció során az ES komplexum szétbomlik E -re és S -re. Ennek a folyamatnak a megfordítottját nevezzük *asszociációnak*, amikor az E és az S molekulák összeállnak ES komplexummá. A folyamat a következő reakcióegyenlettel írható fel:



ahol a az asszociációt, d a disszociációt rövidíti. A *reakciósebesség* az időegységenként és térfogategységenként lejátszódó reakciók számát adja meg. A disszociáció reakciósebessége (v_d) egyenesen arányos a komplex koncentrációjával, abban az esetben, ha a disszociációs folyamat függetlenül megy végbe a többi oldott anyagtól:

$$v_d = k_d[ES], \quad (1.1)$$

ahol k_d a reakció sebességi állandója, $[ES]$ pedig az ES koncentrációja. Továbbiakban a szögletes zárójel a molekula vagy komplexum koncentrációját fogja jelölni. Az 1.1-beli sebességgel lejátszódó folyamatot *elsőrendű kémiai reakciónak* nevezzük. A reakció sebességi állandóját pedig *elsőrendű sebességi állandónak* hívjuk. Ha az asszociáció egymástól függetlenül mozgó molekulák találkozásával zajlik le, vagy az egyik molekula rögzített és a másik szabadon mozog, akkor az asszociáció reakciósebessége arányos a két résztvevő molekula koncentrációjának szorzatával:

$$v_a = k_a[E][S], \quad (1.2)$$

ahol k_a a reakció sebességi állandója. Az 1.2-beli sebességgel lejátszódó folyamatot *másodrendű kémiai reakciónak*, a reakció sebességi állandóját pedig *másodrendű sebességi állandónak* nevezzük.

Az asszociációs-disszociációs folyamat egyensúlyi helyzetre vezet, ahol $v_a = v_d$, azaz

$$k_a[E][S] = k_d[ES].$$

Az egyenletet átrendezve azt kapjuk, hogy

$$\frac{k_d}{k_a} = \frac{[E][S]}{[ES]},$$

amelyből bevezetjük a K_D *disszociációs egyensúlyi állandó* fogalmát:

$$K_D = \frac{k_d}{k_a}. \quad (1.3)$$

Ennek reciprokaként pedig a K_A *asszociációs egyensúlyi állandó* fogalmát kapjuk:

$$K_A = \frac{k_a}{k_d}. \quad (1.4)$$

2. FEJEZET

MATEMATIKAI ELŐISMERETEK

A következő a fejezetben a szakdolgozatomban alkalmazott matematikai módszerekhez kapcsolódó definíciókat és tételeket ismertetem.

2.1. Differenciálszámítás

1. Definíció. Legyen f értelmezve az x_0 pont egy környezetében. Azt mondjuk, hogy az f függvény az $x_0 \in \mathbb{R}$ pontban *differenciálható*, ha a

$$\lim_{x \rightarrow x_0} \frac{f(x) - f(x_0)}{x - x_0} \quad (2.1)$$

véges határérték létezik. A 2.1 határértéket az f függvény x_0 pontbeli *differenciálhányadosának* vagy *deriváltjának* nevezzük.

A differenciálhányados leggyakoribb jelölései: $f'(x_0)$, $\dot{f}(x_0)$, $\frac{df}{dx}(x_0)$.

2. Definíció. Az f függvény *deriváltfüggvényének* nevezzük és f' -vel jelöljük azt a függvényt, amely értelmezve van mindazon x helyen, ahol f differenciálható, és ott az értéke $f'(x)$.

3. Definíció. Egy intervallumon értelmezett f függvény *differenciálható*, ha az intervallum minden belső pontjában differenciálható, valamint az f' deriváltfüggvénynek véges (egy oldali) határértéke van az intervallum azon végpontjaiban, ahol f értelmezve van. Az f függvény folytonosan differenciálható, ha differenciálható és a deriváltfüggvénye folytonos.

1. Tétel. Legyen f folytonos egy $[a, b]$ intervallumon és differenciálható (a, b) -n. Ekkor

- $[a, b]$ -n f akkor és csak akkor monoton csökkenő, ha $f'(x) \leq 0$ minden $x \in (a, b)$ -re, és akkor és csak akkor monoton növekvő, ha $f'(x) \geq 0$ minden $x \in (a, b)$ -re.
- ha $f'(x) < 0$ minden $x \in (a, b)$ -re, akkor f szigorúan monoton csökkenő $[a, b]$ -n, és ha $f'(x) > 0$ minden $x \in (a, b)$ -re, akkor f szigorúan monoton növekvő $[a, b]$ -n

4. Definíció. Azt mondjuk, hogy az f függvénynek az x_0 pontban *lokális maximuma* (illetve *minimuma*) van, ha x_0 -nak van olyan U környezete, amelyben f értelmezve van, és minden $x \in U$ -ra $f(x) \leq f(x_0)$ (illetve $f(x) \geq f(x_0)$). Ekkor az x_0 pontot az f függvény *lokális maximumhelyének* (illetve *lokális minimumhelyének*) nevezzük.

Ha minden $x \in U \setminus x_0$ -ra az $f(x) < f(x_0)$ (illetve $f(x) > f(x_0)$), akkor *szigorú lokális maximumról* és *maximumhelyről* (illetve *minimumról* és *minimumhelyről*) beszélünk.

2. Tétel. Tegyük fel, hogy f differenciálható x_0 -ban. Ha f -nek lokális szélsőértékhelye van x_0 -ban, akkor $f'(x_0) = 0$.

5. Definíció. Legyen az f függvény differenciálható az x_0 pont egy környezetében. Ha az f' deriváltfüggvénynek létezik a deriváltja x_0 -ban, akkor f' x_0 -beli deriváltját az f függvény x_0 -beli második differenciálhányadosának (vagy második deriváltjának) nevezzük. Jelölése: $f''(x_0)$. Tehát

$$f''(x_0) = \lim_{x \rightarrow x_0} \frac{f'(x) - f'(x_0)}{x - x_0}.$$

Ha $f''(x_0)$ létezik és véges, akkor azt mondjuk, hogy f kétszer differenciálható x_0 -ban.

3. Tétel. Legyen f kétszer differenciálható x_0 -ban. Ha $f'(x_0) = 0$ és $f''(x_0) < 0$, akkor f -nek x_0 -ban szigorú lokális maximuma van, ha $f'(x_0) = 0$ és $f''(x_0) > 0$, akkor pedig szigorú lokális minimuma van.

4. Tétel. Legyen f kétszer differenciálható egy I intervallumon. Az f függvény I -n akkor és csak akkor konvex, ha $f''(x) \geq 0$, és akkor és csak akkor konkáv, ha $f''(x) \leq 0$ minden $x \in I$ -re

5. Tétel. Legyen az f függvény $n+1$ -szer differenciálható az $[a, x]$ intervallumban. Ekkor van olyan $c \in (a, x)$ szám, amelyre

$$f(x) = \sum_{k=0}^n \frac{f^{(k)}(a)}{k!} (x-a)^k + \frac{f^{(n+1)}(c)}{(n+1)!} (x-a)^{n+1}.$$

A fenti egyenlőség az ún. Taylor-formula a Lagrange-féle maradéktaggal.

6. Definíció. Legyen $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ függvény, $x_0 \in D(f)$, k egész szám 1 és n között, illetve e_k a k -adik egységvektor \mathbb{R}^n standard bázisában. Ha létezik a

$$\lim_{t \rightarrow 0} \frac{f(x_0 + te_k) - f(x_0)}{t}$$

határérték, és ez valós szám, akkor f k -adik változó (x_k) szerint *parciálisan differenciálható* az x_0 pontban. A fenti határértéket az f függvény x_0 pontbeli k -adik változó (x_k) szerinti *parciális deriváltjának* nevezzük. Jelölése: $\frac{\partial f}{\partial x_k}(x_0)$.

7. Definíció. Legyen $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ egy vektorértékű függvény, melynek koordinátafüggvényeit jelölje rendre f_1, \dots, f_m . Ekkor minden $(x_1, \dots, x_n) \in D(f)$ esetén

$$f(x_1, x_2, \dots, x_n) = (f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \dots, f_m(x_1, x_2, \dots, x_n)).$$

Ha f minden koordinátafüggvényének mindegyik változó szerinti parciális deriváltja létezik az $x \in D(f)$ pontban, akkor a függvény elsőrendű parciális deriváltjait tartalmazó alábbi

mátrixot az f függvény x pontbeli *Jacobi-mátrix*ának nevezzük:

$$f'(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(x) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_m}{\partial x_1}(x) & \dots & \frac{\partial f_m}{\partial x_n}(x) \end{pmatrix}.$$

2.2. Differenciálegyenletek

8. Definíció. Ha $f : \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}$ összefüggő nyílt halmazon értelmezett folytonos függvény, akkor az $\dot{x}(t) = f(t, x(t))$ vektoregyenletet *n-dimenziós elsőrendű explicit közönséges differenciálegyenlet-rendszernek* nevezzük, ahol $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ az ismeretlen vektorértékű függvény, mely intervallumon van értelmezve és folytonosan differenciálható.

Ha az $f : \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}$ függvény koordinátafüggvényeit rendre f_1, \dots, f_n jelöli, az $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ az ismeretlen függvény koordinátafüggvényeit pedig x_1, \dots, x_n , azaz

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}, \quad \text{melynek deriváltja} \quad \dot{x} = \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{pmatrix},$$

akkor a vektoregyenletet átírhatjuk egyenletrendszerre:

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t)) \iff \begin{cases} \dot{x}_1(t) = f_1(t, x_1(t), \dots, x_n(t)) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) = f_n(t, x_1(t), \dots, x_n(t)). \end{cases}$$

9. Definíció. Az $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ függvény teljesíti a *Lipschitz-feltételt*, ha létezik olyan $L > 0$, melyre

$$|f(x) - f(y)| \leq L|x - y|, \quad x, y \in D(f).$$

Az L számot *Lipschitz-konstansnak* hívjuk. Az $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ függvény teljesíti a *lokális Lipschitz-feltételt*, ha $D(f)$ minden pontjának létezik olyan U környezete, melyre az $f|_U$ leszűkített függvény teljesíti a Lipschitz-feltételt.

6. Tétel (Egyértelműség tétele). *Legyen $f : \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}^n$ összefüggő nyílt halmazon értelmezett folytonos és a második változójában lokális Lipschitz-feltételt teljesítő függvény, továbbá legyenek $x, y : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ olyan megoldásai az $\dot{x}(t) = f(t, x(t))$ differenciálegyenletnek, melyekre létezik olyan $t_0 \in \mathbb{R}$, hogy $x(t_0) = y(t_0)$. Ekkor $x(t) = y(t)$ minden $t \in D(x) \cap D(y)$ esetén.*

7. Tétel (Picard–Lindelöf-tétel). *Legyen $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ összefüggő nyílt halmazon értelmezett folytonos függvény. Ha $f = f(t, x)$ a második változójában teljesíti a*

lokális Lipschitz-feltételt, akkor az $\dot{x}(t) = f(t, x(t))$ differenciálegyenlet megoldása minden $x(t_0) = x_0$, $(t_0, x_0) \in D(f)$ kezdeti feltétellel létezik és globálisan egyértelmű.

10. Definíció. Az $\dot{x}(t) = a(t)x(t) + b(t)$ differenciálegyenletet *elsőrendű lineáris differenciálegyenletnek* nevezzük, ahol a és b ugyanazon a nyílt intervallumon értelmezett folytonos függvény. Ha $b(t) = 0$ konstansfüggvény, akkor az egyenlet homogén, ha nem, akkor inhomogén.

8. Tétel. Az $\dot{x}(t) = a(t)x(t) + b(t)$ elsőrendű lineáris differenciálegyenlet megoldása

$$x(t) = e^{A(t)} \int b(t)e^{-A(t)} dt = Ce^{A(t)} + x_p(t),$$

ahol A az a függvény egyik primitív függvénye és x_p a differenciálegyenlet egyik (partikuláris) megoldása.

11. Definíció. Ha az $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ összefüggő nyílt halmazon értelmezett függvény teljesíti a lokális Lipschitz-feltételt, akkor az $\dot{x}(t) = f(x(t))$ egyenletet *autonóm rendszernek* nevezzük.

12. Definíció. Legyen $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ függvény és $\dot{x}(t) = f(x(t))$ autonóm rendszer. Ha a $p \in D(f)$ értékű konstansfüggvény megoldás, akkor ezt az autonóm rendszer *stacionárius megoldásának* nevezzük, a $p \in \mathbb{R}^n$ pontot pedig a rendszer *egyensúlyi pontjának*.

9. Tétel. Az $\dot{x}(t) = f(x(t))$ autonóm rendszernek akkor és csak akkor *egyensúlyi pontja* p , ha $f(p) = 0_{\mathbb{R}^n}$.

13. Definíció. Legyen $\dot{x}(t) = f(x(t))$ autonóm rendszer és p egyensúlyi pont. Jelölje $t \mapsto \varphi(t, q)$ a rendszer megoldását az $x(0) = q$ kezdeti feltétellel.

- A p egyensúlyi pontot *stabilnak* nevezzük, ha minden $\varepsilon > 0$ számhoz létezik olyan $\delta > 0$ szám, melyre minden $q \in D(f)$ esetén $|p - q| < \delta \implies |\varphi(t, q) - p| < \varepsilon$ minden $t \geq 0$ -ra.
- A p egyensúlyi pontot *aszimptotikusan stabilnak* nevezzük, ha stabil és a stabilitása definíciójában a feltételt teljesítő minden q -ra $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t, q) = p$.
- A p egyensúlyi pontot *instabilnak* nevezzük, ha nem stabil.

10. Tétel. Legyen $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ olyan differenciálható függvény, melyre $\dot{x}(t) = f(x(t))$ autonóm egyenlet és annak p egyensúlyi pontja.

- Ha $f'(p) < 0$, akkor p *aszimptotikusan stabil*.
- Ha $f'(p) > 0$, akkor p *instabil*.

11. Tétel. Egy A $n \times n$ -es mátrix $\det(A - \lambda I)$ karakterisztikus polinomjának gyökei a mátrix sajátértékei, jelölje ezeket multiplicitással: $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$. Az A mátrix nyoma a sajátértékek összege, azaz a főátlóban lévő elemek összege: $\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_n = \text{Tr}A$. A sajátértékek szorzata pedig a mátrix determinánsának és $(-1)^n$ -nek a szorzata: $\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \dots \cdot \lambda_n \cdot (-1)^n = \det A$.

Minden $A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$, 2×2 mátrix esetén,

$$\det(A - \lambda I) = \begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = \lambda^2 - \text{Tr}A \cdot \lambda + \det A,$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{Tr}A \pm \sqrt{\text{Tr}^2 A - 4 \det A}}{2}.$$

12. Tétel. Tekintsük a kétdimenziós $\dot{x}(t) = Ax(t)$ állandó együtthatós homogén lineáris rendszert, legyen $\text{Tr}A$ az A mátrix nyoma és $\det A$ az A mátrix determinánsa. Ekkor az $\dot{x}(t) = Ax(t)$ rendszer origójára az alábbiak érvényesek:

- Ha $\det A < 0$, akkor a sajátértékek ellenkező előjelű valós számok, ezért az origó nyeregpont.
- Ha $\det A > 0$ és $\text{Tr}^2 A > 4 \det A$, akkor a sajátértékek $\text{Tr}A$ -val azonos előjelű különböző valós számok. Ekkor $\text{Tr}A > 0$ esetén az origó instabil csomó, $\text{Tr}A < 0$ esetén pedig stabil csomó.
- $\text{Tr}^2 A = 4 \det A$ esetén a mátrixnak kétszeres valós sajátértéke van. Ha $\text{Tr}A > 0$, akkor a sajátérték pozitív, így az origó instabil csomó vagy instabil elfajult csomó, ha pedig $\text{Tr}A < 0$, akkor a sajátérték negatív, ezért az origó stabil csomó vagy stabil elfajult csomó.
- Ha $\text{Tr}^2 A < 4 \det A$, akkor a sajátértékek valódi komplex számok. Ilyenkor $\text{Tr}A > 0$ esetén az origó instabil fókusz, $\text{Tr}A < 0$ esetén stabil fókusz.
- Ha $\det A > 0$ és $\text{Tr}A = 0$, akkor a sajátértékek nulla valós részű valódi komplex számok. Ebben az esetben a lineáris rendszer origója centrum.
- Ha $\det A = 0$, akkor a mátrixnak 0 sajátértéke, ekkor az origó típusát nem definiáltuk.

A kétdimenziós nemlineáris differenciálegyenlet-rendszerek egyensúlyi pontjainak típusa meghatározható az egyensúlyi pontbeli Jacobi-mátrix karakterisztikus polinomja nyomának, determinánsának és diszkriminánsának előjeléből, ha egyik sajátérték valós része sem nulla.

13. Tétel (Linearizálási tétel). *Legyen $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ összefüggő nyílt halmazon értelmezett kétszer folytonosan differenciálható függvény, és legyen p az $\dot{x}(t) = f(x(t))$ autonóm rendszer egyensúlyi pontja.*

- *Ha az $f'(p)$ mátrix minden sajátértékének valós része negatív, akkor p aszimptotikusan stabil egyensúlyi pont.*
- *Ha az $f'(p)$ mátrixnak létezik pozitív valós részű sajátértéke, akkor p instabil egyensúlyi pont.*

3. FEJEZET

ANTIGÉN - ANTITEST REAKCIÓ MONOKLONÁLIS OLDAT ÉS KÉT EPITÓPOT TARTALMAZÓ FELSZÍNRE KINYOMTATOTT ANTIGÉN ESETÉN

A fejezet megértéséhez szükséges a klonalitás definíciójának értelmezése. Mivel egy adott plazmasejt egyféle kémiai szerkezetű antitesteket termel, ezért egy antigénre vonatkozó mindkét reakciósebességi állandójuk is közös. Ezek alapján monoklonális oldatról beszélünk, ha egy oldat azonos szerkezetű antitesteket tartalmaz, ha pedig többféle szerkezetűeket, akkor poliklonálisról. A következőkben feltesszük, hogy egy antigén- és egy antitest-molekula alkot egy immunkomplexet, a reakciótartály aljára kinyomtatott antigén-molekulák egyrétegű felületet képeznek, továbbá a tartályt monoklonális antitesteket tartalmazó oldat tölti ki. Az immunkomplex képződés dinamikáját és egyensúlyi állapotait két epitópot tartalmazó antigén esetén vizsgáljuk és feltesszük, hogy egyszerre mindkét epitóp nem tud antitestet megkötni.

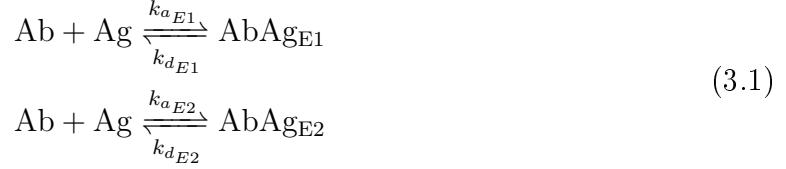
A fejezetben az alábbi jelöléseket fogom használni:

- Ab : szabad antitestek az oldatban
- Ag : szabad antigének a felszínen
- $AbAg_{E1}$: $E1$ -es epitóphoz kötődő antitesttel képzett komplex
- $AbAg_{E2}$: $E2$ -es epitóphoz kötődő antitesttel képzett komplex
- $[Ab]_T$: szabad antitestek kezdeti koncentrációja az oldatban
- $[Ag]_T$: szabad antigének kezdeti koncentrációja a felszínen
- $k_{a_{E1}}, k_{a_{E2}}$: az $Ab + Ag_{Ei} \rightleftharpoons AbAg_{Ei}$ reakció asszociációs reakciósebességi állandója ($i = 1, 2$)
- $k_{d_{E1}}, k_{d_{E2}}$: az $Ab + Ag_{Ei} \rightleftharpoons AbAg_{Ei}$ reakció disszociációs reakciósebességi állandója ($i = 1, 2$)
- $K_{D_{E1}}, K_{D_{E2}}$: disszociációs egyensúlyi állandó, $K_{D_{E1}} = \frac{k_{d_{E1}}}{k_{a_{E1}}}$, $K_{D_{E2}} = \frac{k_{d_{E2}}}{k_{a_{E2}}}$

A továbbiakban a szögletes zárójel a molekula vagy komplexum koncentrációját fogja jelölni.

3.1. A modell felállítása felszínre kinyomtatott antigén esetén

Immunkomplex képződés közben, amennyiben az egyik epitóphoz kikötődött antitest eltakarja a szabad epitópot, az alábbi két reakció játszódik le:



A reakciót a kinyomtatott antigénréteg felszínén a disszociációs és az asszociációs folyamatok határozzák meg. A disszociáció során az antigén-antitest komplex felszíni koncentrációja csökken, míg az asszociáció során növekszik. A 2. fejezet összefüggései alapján a $[\text{AbAg}_{E1}]$ és $[\text{AbAg}_{E2}]$ immunkomplexek koncentrációjának idő szerinti deriváltjához a disszociáció $-k_{d_{E1}}[\text{AbAg}_{E1}]$ -vel és $-k_{d_{E2}}[\text{AbAg}_{E2}]$ -vel, az asszociáció pedig $k_{a_{E1}}[\text{Ab}][\text{Ag}]$ -vel és $k_{a_{E2}}[\text{Ab}][\text{Ag}]$ -vel járul hozzá, ahol $k_{d_{E1}}$, $k_{d_{E2}}$, $k_{a_{E1}}$ és $k_{a_{E2}}$ a reakciók sebességi állandói. Ezek segítségével felírható a komplexek felszíni koncentrációjának időbeli változását meghatározó differenciálegyenlet-rendszer:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt}[\text{AbAg}_{E1}] &= k_{a_{E1}}[\text{Ab}][\text{Ag}] - k_{d_{E1}}[\text{AbAg}_{E1}] \\ \frac{d}{dt}[\text{AbAg}_{E2}] &= k_{a_{E2}}[\text{Ab}][\text{Ag}] - k_{d_{E2}}[\text{AbAg}_{E2}] \end{aligned} \right\}. \quad (3.2)$$

Teljesül, hogy $[\text{Ag}] = [\text{Ag}]_T - [\text{AbAg}_{E1}] - [\text{AbAg}_{E2}]$, mivel pontosan annyi antigén van kötött állapotban a felszínen, mint az antigén-antitest komplexek száma. Abban az esetben, amikor kevés antigént nyomtatnak ki a felszínre, az oldatbeli antitestek száma jó pár nagyságrenddel nagyobb a kinyomtatott antigének számánál, ezért a reakció során elhanyagoljuk az antitestek koncentrációjának változását, vagyis feltesszük, hogy $[\text{Ab}] = [\text{Ab}]_T$ állandó. Ha ezeket behelyettesítjük a fenti egyenlet-rendszerbe, akkor a következőt kapjuk:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt}[\text{AbAg}_{E1}] &= k_{a_{E1}}[\text{Ab}]_T[\text{Ag}]_T - (k_{a_{E1}}[\text{Ab}]_T + k_{d_{E1}})[\text{AbAg}_{E1}] - k_{a_{E1}}[\text{Ab}]_T[\text{AbAg}_{E2}] \\ \frac{d}{dt}[\text{AbAg}_{E2}] &= k_{a_{E2}}[\text{Ab}]_T[\text{Ag}]_T - k_{a_{E2}}[\text{Ab}]_T[\text{AbAg}_{E1}] - (k_{a_{E2}}[\text{Ab}]_T + k_{d_{E2}})[\text{AbAg}_{E2}] \end{aligned} \right\}. \quad (3.3)$$

Látható, hogy kinyomtatott antigén esetén, lineáris differenciálegyenlet-rendszerre jutottunk, annak köszönhetően, hogy a szabad antitestek koncentrációját közelítettük az antitestek kezdeti koncentrációjával.

3.2. Az egyensúlyi pont meghatározása

Az egyensúlyi pont meghatározásakor a differenciálegyenlet-rendszer jobb oldala nullával egyenlő, azaz

$$\left. \begin{aligned} k_{a_{E1}}[Ab]_T[Ag]_T - (k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{d_{E1}})[AbAg_{E1}] - k_{a_{E1}}[Ab]_T[AbAg_{E2}] &= 0 \\ k_{a_{E2}}[Ab]_T[Ag]_T - k_{a_{E2}}[Ab]_T[AbAg_{E1}] - (k_{a_{E2}}[Ab]_T + k_{d_{E2}})[AbAg_{E2}] &= 0 \end{aligned} \right\}. \quad (3.4)$$

A könnyebb átláthatóság érdekében a következő jelöléseket használom:

- $x = [AbAg_{E1}]$
- $y = [AbAg_{E2}]$
- $\alpha = k_{a_{E1}}[Ab]_T[Ag]_T$
- $\beta = k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{d_{E1}}$
- $\gamma = k_{a_{E1}}[Ab]_T$
- $\delta = k_{a_{E2}}[Ab]_T[Ag]_T$
- $\eta = k_{a_{E2}}[Ab]_T$
- $\xi = k_{a_{E2}}[Ab]_T + k_{d_{E2}}$

Így a lineáris egyenletrendszer a következővé alakul:

$$\left. \begin{aligned} \alpha - \beta x - \gamma y &= 0 \\ \delta - \eta x - \xi y &= 0 \end{aligned} \right\}. \quad (3.5)$$

Ennek pontosan egy megoldása van, mert a rendszer determinánsa

$$\beta\xi - \gamma\eta = k_{a_{E1}}k_{d_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}k_{d_{E1}}[Ab]_T + k_{d_{E1}}k_{d_{E2}} \neq 0,$$

a megoldás

$$x = \frac{\alpha\xi - \gamma\delta}{\beta\xi - \gamma\eta} \qquad y = \frac{\beta\delta - \alpha\eta}{\beta\xi - \gamma\eta}.$$

A fenti kifejezéseket ezekbe behelyettesítve, majd egyszerűsítve kapjuk az egyenletrendszer egyensúlyi pontját, ezt jelölje $[AbAg_{E1}]_e$ és $[AbAg_{E2}]_e$:

$$\begin{aligned} [AbAg_{E1}]_e &= \frac{k_{a_{E1}}k_{d_{E2}}[Ab]_T[Ag]_T}{k_{a_{E1}}k_{d_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}k_{d_{E1}}[Ab]_T + k_{d_{E1}}k_{d_{E2}}} \\ [AbAg_{E2}]_e &= \frac{k_{a_{E2}}k_{d_{E1}}[Ab]_T[Ag]_T}{k_{a_{E1}}k_{d_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}k_{d_{E1}}[Ab]_T + k_{d_{E1}}k_{d_{E2}}} \end{aligned} \quad (3.6)$$

Az egyensúlyi értékeket átalakíthatjuk $K_{D_{E1}} = \frac{k_{d_{E1}}}{k_{a_{E1}}}$ és $K_{D_{E2}} = \frac{k_{d_{E2}}}{k_{a_{E2}}}$ szerint:

$$[AbAg_{E1}]_e = \frac{[Ab]_T[Ag]_TK_{D_{E2}}}{[Ab]_TK_{D_{E1}} + [Ab]_TK_{D_{E2}} + K_{D_{E1}}K_{D_{E2}}}$$

$$[AbAg_{E2}]_e = \frac{[Ab]_T[Ag]_TK_{D_{E1}}}{[Ab]_TK_{D_{E1}} + [Ab]_TK_{D_{E2}} + K_{D_{E1}}K_{D_{E2}}}.$$

Észrevehető, hogy az egyensúlyi pontban a két immunkomplex koncentrációjának aránya éppen a disszociációs egyensúlyi állandók fordított arányával egyezik meg:

$$\frac{[AbAg_{E1}]_e}{[AbAg_{E2}]_e} = \frac{K_{D_{E2}}}{K_{D_{E1}}}. \quad (3.7)$$

Egyensúlyi pont stabilitása

Az egyensúlyi pont stabilitásának meghatározásához használjuk a 3.3 -t, az $x = [AbAg_{E1}]$ és az $y = [AbAg_{E2}]$ jelölésekkel.

$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= k_{a_{E1}}[Ab]_T[Ag]_T - (k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{d_{E1}})x - k_{a_{E1}}[Ab]_Ty \\ \dot{y} &= k_{a_{E2}}[Ab]_T[Ag]_T - k_{a_{E2}}[Ab]_Tx - (k_{a_{E2}}[Ab]_T + k_{d_{E2}})y \end{aligned} \right\}. \quad (3.8)$$

A 3.8 differenciálegyenlet-rendszer első egyenletének jobb oldala legyen egyenlő $f(x, y)$ -nal, a másodiké pedig $g(x, y)$ -nal,

$$\begin{aligned} f(x, y) &= k_{a_{E1}}[Ab]_T[Ag]_T - (k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{d_{E1}})x - k_{a_{E1}}[Ab]_Ty \\ g(x, y) &= k_{a_{E2}}[Ab]_T[Ag]_T - k_{a_{E2}}[Ab]_Tx - (k_{a_{E2}}[Ab]_T + k_{d_{E2}})y, \end{aligned}$$

majd parciálisan deriváljuk a függvényeket x és y szerint:

$$P = \begin{pmatrix} f \\ g \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{a_{E1}}[Ab]_T - k_{d_{E1}} & -k_{a_{E1}}[Ab]_T \\ -k_{a_{E2}}[Ab]_T & -k_{a_{E2}}[Ab]_T - k_{d_{E2}} \end{pmatrix}. \quad (3.9)$$

Általában is egy lineáris differenciálegyenlet-rendszer Jacobi-mátrixa mindig megegyezik az eredeti egyenletrendszer mátrixával.

Az egyensúlyi pont stabilitását meghatározhatjuk a sajátértékek kiszámítása nélkül is, a P mátrix nyomának és determinánsának meghatározásával. Mivel az asszociációs és

disszociációs reakciósebességi állandók pozitívak, ezért a P mátrix nyoma negatív:

$$\begin{aligned}\text{Tr}P &= \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y} = -k_{a_{E1}}[Ab]_T - k_{d_{E1}} + (-k_{a_{E2}}[Ab]_T - k_{d_{E2}}) = \\ &= -[Ab]_T(k_{a_{E1}} + k_{a_{E2}}) - k_{d_{E1}} - k_{d_{E2}} < 0,\end{aligned}$$

a determinánsa pedig pozitív:

$$\begin{aligned}\det P &= \frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial g}{\partial y} - \frac{\partial f}{\partial y} \frac{\partial g}{\partial x} = (-k_{a_{E1}}[Ab]_T - k_{d_{E1}})(-k_{a_{E2}}[Ab]_T - k_{d_{E2}}) - \\ &- (-k_{a_{E1}}[Ab]_T)(-k_{a_{E2}}[Ab]_T) = k_{d_{E1}}k_{d_{E2}} + k_{a_{E1}}k_{d_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}k_{d_{E1}}[Ab]_T > 0.\end{aligned}$$

Ezekből következik, hogy felszínre kinyomtatott antigén esetén az egyensúlyi pont aszimptotikusan stabil. A differenciálegyenlet-rendszer egyensúlyi pontjának típusát meghatározhatjuk a 11. tétel alapján, ehhez a karakterisztikus polinom diszkriminánsának (D) előjelét kell megvizsgálni. Ha $D > 0$, akkor a sajátértékek valós számok, ha pedig $D < 0$, akkor komplexek, így az egyensúlyi pont típusa stabil csomó vagy stabil fókusz.

$$\begin{aligned}D &= \text{Tr}^2P - 4 \det P = (-[Ab]_T(k_{a_{E1}} + k_{a_{E2}}) - (k_{d_{E1}} + k_{d_{E2}}))^2 - \\ &- 4(k_{d_{E1}}k_{d_{E2}} + k_{a_{E1}}k_{d_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}k_{d_{E1}}[Ab]_T) = \\ &= ([Ab]_T(k_{a_{E2}} - k_{a_{E1}}) + (k_{d_{E2}} - k_{d_{E1}}))^2 > 0.\end{aligned}$$

Tehát a Jacobi-mátrix karakterisztikus polinomjának diszkriminánsa pozitív, ezért az egyensúlyi pont stabil csomó.

3.3. Az immunológiailag értelmes tartomány pozitív invarianciája

Egy kezdeti feltétel immunológiailag értelmes, ha mindkét típusú immunkomplex koncentrációja nemnegatív, illetve összegük legfeljebb $[Ag]_T$. Megmutatom, hogy ilyen kezdeti feltétellel indított megoldás is immunológiailag értelmes.

14. Tétel. *Ha $[AbAg_{E1}]|_{t=0} \geq 0$, $[AbAg_{E2}]|_{t=0} \geq 0$ és $0 \leq [AbAg_{E1}]|_{t=0} + [AbAg_{E2}]|_{t=0} \leq [Ag]_T$, akkor $[AbAg_{E1}] \geq 0$, $[AbAg_{E2}] \geq 0$ és $0 \leq [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}] \leq [Ag]_T$ minden $t \geq 0$ esetén.*

Bizonyítás. *A tételt indirekten fogom bizonyítani. Tegyük fel, hogy $[AbAg_{E1}] < 0$ vagy $[AbAg_{E2}] < 0$ vagy $[AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}] > [Ag]_T$ egy pozitív helyen. Ekkor három eset lehetséges.*

1. eset. Létezik olyan $t_0 \geq 0$, hogy $[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} \geq 0$, $[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} \leq [Ag]_T$ és $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = 0$, illetve t_0 bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, hogy $[AbAg_{E1}] < 0$. Ekkor a

$$\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = k_{a_{E1}}[Ab][Ag]|_{t=t_0} - k_{d_{E1}}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = k_{a_{E1}}[Ab][Ag]|_{t=t_0} \geq 0. \quad (3.10)$$

Továbbá ha t_0 bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, amelyre az $[AbAg_{E1}] < 0$ és az $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = 0$, akkor $\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} \leq 0$. Mivel az $\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} \geq 0$ és $\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} \leq 0$, ezért $\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = 0$. Ebből következően az $[Ag]|_{t=t_0} = 0$ 3.10 szerint. Ezért 3.2 rendszer második egyenlete

$$\frac{d}{dt}[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} = -k_{d_{E2}}[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} \leq 0. \quad (3.11)$$

Mivel $[Ag]|_{t=t_0} = 0$, ezért $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} + [AbAg_{E2}]|_{t=t_0} = [Ag]_T$ miatt legalább az egyik tag pozitív. $\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = 0$, ezért $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = 0$, így $[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} > 0$. Ezek és 3.11 alapján $\frac{d}{dt}[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} < 0$. Következő lépésben deriváljuk a $\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]$ 3.3-beli képletét a t_0 pontban:

$$\frac{d^2}{dt^2}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = -(k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{d_{E1}})\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} - k_{a_{E1}}[Ab]_T\frac{d}{dt}[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} > 0.$$

Az $[AbAg_{E1}]$ -nek lokális minimuma van t_0 -ban, mivel $\frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} = 0$ és $\frac{d^2}{dt^2}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} > 0$. Ebből következik, hogy $[AbAg_{E1}] \geq 0$ a t_0 pont egy jobb oldali környezetében, tehát ellentmondásra jutottunk.

2. eset. Létezik olyan $t_0 \geq 0$, hogy $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} \geq 0$, $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} \leq [Ag]_T$ és $[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} = 0$, illetve t_0 bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, hogy $[AbAg_{E2}] < 0$. Ez az eset nagyon hasonló az 1. esethez, ha a fenti lépéseket elvégezzük, akkor itt is ellenmondásra jutunk.

3. eset. Létezik olyan $t_0 \geq 0$, amelyre $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} \geq 0$, $[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} \geq 0$ és $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} + [AbAg_{E2}]|_{t=t_0} = [Ag]_T$, továbbá teljesül, hogy t_0 bármely jobb oldali környezetében az $[AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}] > [Ag]_T$. $[Ag]_T = [Ag]|_{t=t_0} + [AbAg_{E1}]|_{t=t_0} + [AbAg_{E2}]|_{t=t_0}$ miatt $[Ag]|_{t=t_0} = 0$. Ezért 3.2 szerint

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} &= -k_{d_{E1}}[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} \leq 0 \\ \frac{d}{dt}[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} &= -k_{d_{E2}}[AbAg_{E2}]|_{t=t_0} \leq 0, \end{aligned}$$

amiből következik, hogy $\frac{d}{dt}([AbAg_{E1}]|_{t=t_0} + [AbAg_{E2}]|_{t=t_0}) < 0$, hiszen $[AbAg_{E1}]|_{t=t_0} + [AbAg_{E2}]|_{t=t_0} = [Ag]_T$ alapján t_0 -ban leglább az egyik tag pozitív. Így t_0 egy jobb oldali környezetére teljesül:

$$[AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}] < [AbAg_{E1}]|_{t=t_0} + [AbAg_{E2}]|_{t=t_0} = [Ag]_T, \quad \text{ami ellentmondás.}$$

4. FEJEZET

ANTIGÉN - ANTITEST REAKCIÓ MONOKLONÁLIS OLDAT ÉS KÉT EPITÓPOT TARTALMAZÓ OLDOTT ANTIGÉN ESETÉN

Ebben a fejezetben olyan antigén-antitest reakciót vizsgálunk, amikor az antigének oldott állapotban reagálnak az antitestekkel. Hasonlóan a 3. fejezethez az immunkomplex képződés monoklonális oldat és két epitópot tartalmazó antigén esetén megy végbe, és egyszerre mindkét epitóphoz nem tud antitest kötődni. Teljesül az antigénre vonatkozó anyagmegmaradás törvénye:

$$[Ag]_T = [Ag] + [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}], \quad (4.1)$$

illetve, mivel az antigén oldott formában van jelen, érvényes a következő összefüggés az antitestekre vonatkozó anyagmegmaradás szerint:

$$[Ab]_T = [Ab] + [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}]. \quad (4.2)$$

Az előző (3.) fejezetben használt jelöléseket alkalmazom.

4.1. A modell felállítása oldott antigén esetén

Az immunkomplex képződés dinamikáját a 3.1-ben lejátszódó reakciók alapján az alábbi differenciálegyenlet-rendszer írja le:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt}[AbAg_{E1}] &= k_{a_{E1}}[Ab][Ag] - k_{d_{E1}}[AbAg_{E1}] \\ \frac{d}{dt}[AbAg_{E2}] &= k_{a_{E2}}[Ab][Ag] - k_{d_{E2}}[AbAg_{E2}] \end{aligned} \right\}. \quad (4.3)$$

Az antigénre (4.1) és az antitestre (4.2) vonatkozó anyagmegmaradási összefüggéseket és $x = [AbAg_{E1}]$, $y = [AbAg_{E2}]$ jelölést alkalmazva az alábbi egyenletrendszerre jutunk:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_{a_{E1}}([Ab]_T - x - y)([Ag]_T - x - y) - k_{d_{E1}}x \\ \frac{dy}{dt} &= k_{a_{E2}}([Ab]_T - x - y)([Ag]_T - x - y) - k_{d_{E2}}y \end{aligned} \right\}, \quad (4.4)$$

innen

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_{a_{E1}}(x^2 + y^2) - (k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{a_{E1}}[Ag]_T + k_{d_{E1}})x - (k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{a_{E1}}[Ag]_T)y + \\ &\quad + 2k_{a_{E1}}xy + k_{a_{E1}}[Ab]_T[Ag]_T \\ \frac{dy}{dt} &= k_{a_{E2}}(x^2 + y^2) - (k_{a_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}[Ag]_T)x - (k_{a_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}[Ag]_T + k_{d_{E2}})y + \\ &\quad + 2k_{a_{E2}}xy + k_{a_{E2}}[Ab]_T[Ag]_T \end{aligned} \right\} \quad (4.5)$$

Látható, hogy oldott antigén esetében egy bonyolultabb, nemlineáris differenciálegyenlet-rendszerre jutottunk, nem úgy, mint felszínre kinyomtatott antigén esetén, ahol a differenciálegyenlet-rendszerünk lineáris volt.

4.2. Az egyensúlyi pont meghatározása

A 4.5 differenciálegyenlet-rendszer zérushelyei:

$$\left. \begin{aligned} k_{a_{E1}}(x^2 + y^2) - (k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{a_{E1}}[Ag]_T + k_{d_{E1}})x - (k_{a_{E1}}[Ab]_T + k_{a_{E1}}[Ag]_T)y + 2k_{a_{E1}}xy + \\ \quad + k_{a_{E1}}[Ab]_T[Ag]_T = 0 \\ k_{a_{E2}}(x^2 + y^2) - (k_{a_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}[Ag]_T)x - (k_{a_{E2}}[Ab]_T + k_{a_{E2}}[Ag]_T + k_{d_{E2}})y + 2k_{a_{E2}}xy + \\ \quad + k_{a_{E2}}[Ab]_T[Ag]_T = 0 \end{aligned} \right\} \quad (4.6)$$

Ha az egyenleteket osztjuk a $k_{a_{E1}}$, illetve a $k_{a_{E2}}$ asszociációs reakciósebességi állandóval, akkor $K_{DE1} = \frac{k_{d_{E1}}}{k_{a_{E1}}}$ és $K_{DE2} = \frac{k_{d_{E2}}}{k_{a_{E2}}}$ alapján az egyensúlyi pontokat a következő egyenletrendszer megoldásával kapjuk meg:

$$\left. \begin{aligned} (x^2 + y^2) - ([Ab]_T + [Ag]_T + K_{DE1})x - ([Ab]_T + [Ag]_T)y + 2xy + [Ab]_T[Ag]_T = 0 \\ (x^2 + y^2) - ([Ab]_T + [Ag]_T)x - ([Ab]_T + [Ag]_T + K_{DE2})y + 2xy + [Ab]_T[Ag]_T = 0 \end{aligned} \right\} \quad (4.7)$$

A 4.7 egyenletrendszer első egyenletből kivonjuk a második egyenletet:

$$-K_{DE1}x + K_{DE2}y = 0,$$

ahonnan x -et kifejezve

$$x = \frac{K_{DE2}}{K_{DE1}}y.$$

Legyen $w = \frac{K_{DE2}}{K_{DE1}}$, ekkor $x = wy$ -t behelyettesítve a 4.7 rendszer első egyenletébe a

következő másodfokú egyenletre jutunk:

$$(w + 1)^2 y^2 - (([Ab]_T + [Ag]_T)(w + 1) + K_{D_{E1}} w) y + [Ab]_T [Ag]_T = 0. \quad (4.8)$$

Olyan immunológiaiag értelmes egyensúlyi pontokat keresünk, amelyekre teljesül, hogy mindkét koordinátája nemnegatív, illetve:

$$x + y \leq [Ag]_T \iff y(w + 1) \leq [Ag]_T \iff y \leq \frac{[Ag]_T}{w + 1} \quad (4.9)$$

és

$$x + y \leq [Ab]_T \iff y(w + 1) \leq [Ab]_T \iff y \leq \frac{[Ab]_T}{w + 1}. \quad (4.10)$$

A 4.8 egyenlet diszkriminánsa

$$\begin{aligned} & (([Ab]_T + [Ag]_T)(w + 1) + K_{D_{E1}} w)^2 - 4(w + 1)^2 [Ab]_T [Ag]_T = \\ & = K_{D_{E1}}^2 w^2 + 2([Ab]_T + [Ag]_T)(w + 1) K_{D_{E1}} w + (w + 1)^2 ([Ab]_T - [Ag]_T)^2 > 0, \end{aligned}$$

tehát az egyenletnek két valós gyöke lesz. A gyökök előjelének meghatározásához használjuk a Viète-formulákat:

$$\begin{aligned} y_1 + y_2 &= \frac{([Ab]_T + [Ag]_T)(w + 1) + K_{D_{E1}} w}{(w + 1)^2} > 0, \\ y_1 \cdot y_2 &= \frac{[Ab]_T [Ag]_T}{(w + 1)^2} > 0. \end{aligned}$$

A két gyök előjele megegyezik, mivel a gyökök szorzatára vonatkozó Viète-formula pozitív, $y_1 + y_2 > 0$ miatt ez csak úgy lehetséges, ha mindkét megoldás előjele pozitív.

A 4.9 feltétel vizsgálatához helyettesítsük be a kapott maximális értékeket a 4.8 egyenletbe

$$\begin{aligned} (w + 1)^2 \left(\frac{[Ag]_T}{w + 1} \right)^2 - (([Ab]_T + [Ag]_T)(w + 1) + K_{D_{E1}} w) \left(\frac{[Ag]_T}{w + 1} \right) + [Ab]_T [Ag]_T = \\ = - \frac{K_{D_{E1}} w [Ag]_T}{w + 1} < 0. \end{aligned}$$

Mivel $y = 0$ esetén az egyenlet megoldása pozitív, ezért ez csak akkor lehetséges, ha az egyik gyök kisebb lesz, mint $\frac{[Ag]_T}{w+1}$, a másik pedig nagyobb.

A 4.10 feltétel vizsgálata:

$$\begin{aligned} (w + 1)^2 \left(\frac{[Ab]_T}{w + 1} \right)^2 - (([Ab]_T + [Ag]_T)(w + 1) + K_{D_{E1}} w) \left(\frac{[Ab]_T}{w + 1} \right) + [Ab]_T [Ag]_T = \\ = - \frac{K_{D_{E1}} w [Ab]_T}{w + 1} < 0. \end{aligned}$$

Az előző feltételhez hasonlóan a két valós gyök közül az egyik kisebb lesz, mint $\frac{[Ab]_T}{w+1}$, a másik pedig nagyobb. Látható, hogy a két egyensúlyi pont közül pontosan egy teljesíti a feltételeket, azaz a kisebb gyök lesz immunológiaiag értelmes.

Ezek alapján a 4.8 egyenlet kisebb gyöke:

$$[AbAg_{E2}]_e = y = \frac{K_{DE1}w + ([Ab]_T + [Ag]_T)(w+1)}{2(w+1)^2} - \frac{\sqrt{K_{DE1}^2 w^2 + 2([Ab]_T + [Ag]_T)(w+1)K_{DE1}w + (w+1)^2([Ab]_T - [Ag]_T)^2}}{2(w+1)^2}.$$

Kiszámítjuk $[AbAg_{E1}]_e$ -t is

$$[AbAg_{E1}]_e = x = wy = w \left(\frac{K_{DE1}w + ([Ab]_T + [Ag]_T)(w+1)}{2(w+1)^2} - \frac{\sqrt{K_{DE1}^2 w^2 + 2([Ab]_T + [Ag]_T)(w+1)K_{DE1}w + (w+1)^2([Ab]_T - [Ag]_T)^2}}{2(w+1)^2} \right).$$

Láthatjuk, hogy az egyensúlyi pontban a két immunkomplex koncentrációjának aránya szintén a disszociációs egyensúlyi állandók fordított arányával egyezik meg, mint a felszínre kinyomtatott antigén esetében:

$$\frac{[AbAg_{E1}]_e}{[AbAg_{E2}]_e} = \frac{K_{DE2}}{K_{DE1}}. \quad (4.11)$$

Egyensúlyi pont stabilitása

Az egyensúlyi pont stabilitásának meghatározásához használjuk az $x = [AbAg_{E1}]$ és $y = [AbAg_{E2}]$ jelöléseket a 4.5 egyenletrendszerre:

$$\left. \begin{aligned} \dot{x} &= k_{aE1}(x^2 + y^2) - (k_{aE1}[Ab]_T + k_{aE1}[Ag]_T + k_{dE1})x - (k_{aE1}[Ab]_T + k_{aE1}[Ag]_T)y + \\ &\quad + 2k_{aE1}xy + k_{aE1}[Ab]_T[Ag]_T \\ \dot{y} &= k_{aE2}(x^2 + y^2) - (k_{aE2}[Ab]_T + k_{aE2}[Ag]_T)x - (k_{aE2}[Ab]_T + k_{aE2}[Ag]_T + k_{dE2})y + \\ &\quad + 2k_{aE2}xy + k_{aE2}[Ab]_T[Ag]_T \end{aligned} \right\}. \quad (4.12)$$

Legyen az 4.12 rendszer két egyenletének jobb oldala egyenlő $f(x, y)$ -nal és $g(x, y)$ -nal,

$$\begin{aligned} f(x, y) &= k_{aE1}(x^2 + y^2) - (k_{aE1}[Ab]_T + k_{aE1}[Ag]_T + k_{dE1})x - (k_{aE1}[Ab]_T + k_{aE1}[Ag]_T)y + \\ &\quad + 2k_{aE1}xy + k_{aE1}[Ab]_T[Ag]_T \\ g(x, y) &= k_{aE2}(x^2 + y^2) - (k_{aE2}[Ab]_T + k_{aE2}[Ag]_T)x - (k_{aE2}[Ab]_T + k_{aE2}[Ag]_T + k_{dE2})y + \\ &\quad + 2k_{aE2}xy + k_{aE2}[Ab]_T[Ag]_T, \end{aligned}$$

majd parciálisan deriváljuk x és y szerint:

$$\begin{aligned}\frac{\partial f}{\partial x} &= 2k_{a_{E1}}(x+y) - k_{a_{E1}}([Ab]_T + [Ag]_T) - k_{d_{E1}} \\ \frac{\partial f}{\partial y} &= 2k_{a_{E1}}(x+y) - k_{a_{E1}}([Ab]_T + [Ag]_T) \\ \frac{\partial g}{\partial x} &= 2k_{a_{E2}}(x+y) - k_{a_{E2}}([Ab]_T + [Ag]_T) \\ \frac{\partial g}{\partial y} &= 2k_{a_{E2}}(x+y) - k_{a_{E2}}([Ab]_T + [Ag]_T) - k_{d_{E2}}.\end{aligned}$$

A Jacobi-mátrix determinánsának (\det) és nyomának (Tr) kiszámításával meghatározhatjuk az egyensúlyi pont stabilitását.

Tudjuk, hogy

$$[Ag] = [Ag]_T - x - y \geq 0 \qquad [Ab] = [Ab]_T - x - y \geq 0,$$

valamint az asszociációs és disszociációs reakciósebességi állandók pozitívak.

$$\begin{aligned}\det &= \frac{\partial f}{\partial x} \frac{\partial g}{\partial y} - \frac{\partial f}{\partial y} \frac{\partial g}{\partial x} = \\ &= (2k_{a_{E1}}(x+y) - k_{a_{E1}}([Ab]_T + [Ag]_T) - k_{d_{E1}})(2k_{a_{E2}}(x+y) - k_{a_{E2}}([Ab]_T + [Ag]_T) - k_{d_{E2}}) \\ &\quad - (2k_{a_{E1}}(x+y) - k_{a_{E1}}([Ab]_T + [Ag]_T))(2k_{a_{E2}}(x+y) - k_{a_{E2}}([Ab]_T + [Ag]_T)) = \\ &= k_{d_{E1}}k_{d_{E2}} + ([Ab]_T + [Ag]_T - 2x - 2y)(k_{d_{E1}}k_{a_{E2}} + k_{d_{E2}}k_{a_{E1}}) > 0\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Tr} &= \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y} = \\ &= (2k_{a_{E1}}(x+y) - k_{a_{E1}}([Ab]_T + [Ag]_T) - k_{d_{E1}}) + (2k_{a_{E2}}(x+y) - k_{a_{E2}}([Ab]_T + [Ag]_T) - k_{d_{E2}}) \\ &= -(k_{d_{E1}} + k_{d_{E2}}) - ([Ab]_T + [Ag]_T - 2x - 2y)(k_{a_{E1}} + k_{a_{E2}}) < 0\end{aligned}$$

Láthatjuk, hogy oldott antigén esetén is a Jacobi-mátrixra $\det > 0$ és a $\text{Tr} < 0$, ezért az immunológiailag értelmes egyensúlyi pont aszimptotikusan stabil. Típusát a karakterisztikus polinom diszkriminánsának (D) előjeléből meghatározhatjuk:

$$\begin{aligned}D &= \text{Tr}^2 - 4\det = (-(k_{d_{E1}} + k_{d_{E2}}) - ([Ab]_T + [Ag]_T - 2x - 2y)(k_{a_{E1}} + k_{a_{E2}}))^2 - \\ &\quad - 4(k_{d_{E1}}k_{d_{E2}} + ([Ab]_T + [Ag]_T - 2x - 2y)(k_{d_{E1}}k_{a_{E2}} + k_{d_{E2}}k_{a_{E1}})) = \\ &= ((k_{a_{E1}} - k_{a_{E2}})([Ab]_T + [Ag]_T - 2x - 2y) + (k_{d_{E1}} - k_{d_{E2}}))^2 + \\ &\quad + (([Ab]_T + [Ag]_T - 2x - 2y)4k_{a_{E1}}k_{a_{E2}}) > 0.\end{aligned}$$

A diszkrimináns pozitív, azaz a mátrix sajátértékei valós számok, így az egyensúlyi pont típusa stabil csomó.

4.3. Az immunológiailag értelmes tartomány pozitív invarianciája

Immunológiailag értelmesnek nevezzünk egy kezdeti feltételt, ha mindkét típusú komplex koncentrációja nemnegatív, illetve összegük legfeljebb $\min\{[Ag]_T, [Ab]_T\}$. A következő tétel alapján megmutatom, hogy az ilyen kezdeti feltétellel indított megoldás is immunológiailag értelmes lesz.

15. Tétel. *Legyen $x = [AbAg_{E1}]$ illetve $y = [AbAg_{E2}]$. Ha $x|_{t=0} \geq 0$, $y|_{t=0} \geq 0$ és $x|_{t=0} + y|_{t=0} \leq \min\{[Ag]_T, [Ab]_T\}$, akkor $x \geq 0$, $y \geq 0$ és $x + y \leq \min\{[Ag]_T, [Ab]_T\}$ minden $t \geq 0$ esetén.*

Bizonyítás. *A bizonyítás indirekt módon történik. Tegyük fel, hogy $x < 0$ vagy $y < 0$ vagy $x + y > \min\{[Ag]_T, [Ab]_T\}$ egy pozitív helyen. $[Ag]_T < [Ab]_T$ vagy $[Ag]_T = [Ab]_T$ vagy $[Ag]_T > [Ab]_T$, mégis elég az $[Ag]_T < [Ab]_T$ és $[Ag]_T = [Ab]_T$ eseteket vizsgálni, mivel a differenciálegyenlet-rendszer szimmetrikus $[Ag]_T$ -re és $[Ab]_T$ -re. Ekkor az alábbi esetek lehetségesek:*

1. eset. *Legyen $[Ag]_T < [Ab]_T$, valamint létezik olyan $t_0 \geq 0$, hogy $0 \leq y|_{t=t_0} \leq [Ag]_T < [Ab]_T$ és $x|_{t=t_0} = 0$, illetve t_0 bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, amelyre $x < 0$. Ekkor $\frac{d}{dt}x|_{t=t_0} \leq 0$. A 4.4 rendszer első egyenlete alapján a t_0 pontban*

$$\frac{dx}{dt} = k_{a_{E1}}([Ab]_T - y)([Ag]_T - y) \geq 0. \quad (4.13)$$

Ebből $\frac{d}{dt}x|_{t=t_0} = 0$. A 4.13 szerint $y|_{t=t_0} = [Ag]_T$. Ezért a 4.4 második egyenlete a t_0 pontban

$$\frac{dy}{dt} = k_{a_{E2}}([Ab]_T - [Ag]_T)([Ag]_T - [Ag]_T) - k_{d_{E2}}[Ag]_T = -k_{d_{E2}}[Ag]_T < 0.$$

Ha deriváljuk a 4.13 egyenletet, akkor a következőt kapjuk:

$$\frac{d^2x}{dt^2} = k_{a_{E1}} \left(\left(\frac{d}{dt}([Ab]_T - y) \right) ([Ag]_T - y) + ([Ab]_T - y) \left(\frac{d}{dt}([Ag]_T - y) \right) \right),$$

ami $t = t_0$ -ban pozitív. Tehát, ha $[Ag]_T < [Ab]_T$, akkor $\frac{d}{dt}x|_{t=t_0} = 0$ és $\frac{d^2}{dt^2}x|_{t=t_0} > 0$, ezért x -nek lokális minimuma van t_0 pontban, azaz bármely jobb oldali környezetében $x \geq 0$, ami ellentmondás.

2. eset. *Tegyük fel, hogy $[Ag]_T = [Ab]_T$, valamint létezik olyan $t_0 \geq 0$, hogy $0 \leq y|_{t=t_0} \leq [Ab]_T$ és $x|_{t=t_0} = 0$, illetve t_0 bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, amelyre $x < 0$. Ekkor $\frac{d}{dt}x|_{t=t_0} \leq 0$. A 4.4 egyenlet rendszer első egyenlete szerint a t_0 pontban*

$$\frac{dx}{dt} = k_{a_{E1}}([Ab]_T - y)^2 \geq 0. \quad (4.14)$$

Ebből következik, hogy $\frac{d}{dt}x|_{t=t_0} = 0$. A 4.14 szerint $y|_{t=t_0} = [Ab]_T$. A 4.4 rendszer második egyenlete a t_0 pontban

$$\frac{dy}{dt} = k_{a_{E2}}([Ab]_T - [Ab]_T)([Ag]_T - [Ab]_T) - k_{d_{E2}}[Ab]_T = -k_{d_{E2}}[Ab]_T < 0.$$

Deriváljuk a 4.14 egyenletet

$$\frac{d^2x}{dt^2} = 2k_{a_{E1}}\left(\frac{d}{dt}([Ab]_T - y)\right)([Ab]_T - y), \quad (4.15)$$

ami $t = t_0$ -ban 0. Következő lépésben újra deriválva a 4.15 egyenletet

$$\frac{d^3x}{dt^3} = 2k_{a_{E1}}\left(\left(\frac{d^2x}{dt^2}([Ab]_T - y)\right)([Ab]_T - y) + \left(\frac{d}{dt}([Ab]_T - y)\right)\left(\frac{d}{dt}([Ab]_T - y)\right)\right),$$

ezért

$$\frac{d^3x}{dt^3}x|_{t=t_0} = 2k_{a_{E1}}\left(\frac{d}{dt}([Ab]_T - y)\right)^2 \Big|_{t=t_0} > 0. \quad (4.16)$$

A Taylor-formulát a Lagrange-féle maradéktaggal felírva, $\frac{d}{dt}x|_{t=t_0} = 0$, valamint 4.15 és 4.16 egyenletek miatt $x \geq 0$ a t_0 pont egy jobb oldali környezetében, tehát ellentmondásra jutottunk.

3. eset. Létezik olyan $t_0 \geq 0$, hogy $0 \leq x|_{t=0} \leq [Ag]_T$ és $y|_{t=0} = 0$, illetve t_0 bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, amelyre $y < 0$. Az 1. és a 2.eset alapján itt is ellenmondásra jutunk.

4. eset. Létezik olyan $t_0 \geq 0$, hogy $x|_{t=0}, y|_{t=0} \geq 0$ és $x|_{t=0} + y|_{t=0} = [Ag]_T$, illetve t_0 bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, amelyre $x + y > [Ag]_T$. Mivel teljesül az antigénre vonatkozó anyagmegmaradás törvénye t_0 -ban, azaz $[Ag]_T = [Ag]|_{t=t_0} + x|_{t=t_0} + y|_{t=t_0}$, ezért $[Ag]|_{t=t_0} = 0$. A 4.3 rendszer két egyenlete szerint

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}x|_{t=t_0} &= -k_{d_{E1}}x|_{t=t_0} \leq 0 \\ \frac{d}{dt}y|_{t=t_0} &= -k_{d_{E2}}y|_{t=t_0} \leq 0. \end{aligned}$$

Tehát $\frac{d}{dt}(x|_{t=t_0} + y|_{t=t_0}) < 0$, hiszen $x|_{t=0} + y|_{t=0} = [Ag]_T$ alapján $x|_{t=0} > 0$ vagy $y|_{t=0} > 0$ a t_0 pontban. Ezért t_0 egy jobb oldali környezetében

$$x + y < x|_{t=t_0} + y|_{t=t_0} = [Ag]_T,$$

ami ellentmondás.

5. FEJEZET

NUMERIKUS SZIMULÁCIÓK

A következő fejezetben Matlab szoftvert használva bemutatom a korábban taglalt immunkomplexek képződésének dinamikáját numerikus szimulációk segítségével. A Matlab beépített megoldóprogramja helyett Gustaf Söderlind professzor (Lund University) differenciálegyenlet megoldó *ode23sdc12* programját használom. Konzulensemmel a programkódot közvetlenül a professzortól kaptuk tudományos kutatás céljából. Az egyik legfőbb előnye az *ode23sdc12* program használatának, hogy lehetőségünk van meghatározni egy adott differenciálegyenlet megoldása során alkalmazandó lépésközt, amit később paraméterként tudunk rögzíteni. Ennek a segítségével sokkal pontosabb numerikus megoldást kapunk, mintha a Matlab beépített függvényét (*ode23s*) használtuk volna. Az egyenlet-rendszerek egyensúlyi pontjainak meghatározásához a Matlab *solve* függvényét használtam.

A szimulációk során használt $M = \text{mol}/\text{dm}^3$ a térbeli koncentráció mértékegysége, amit molaritásnak nevezünk.

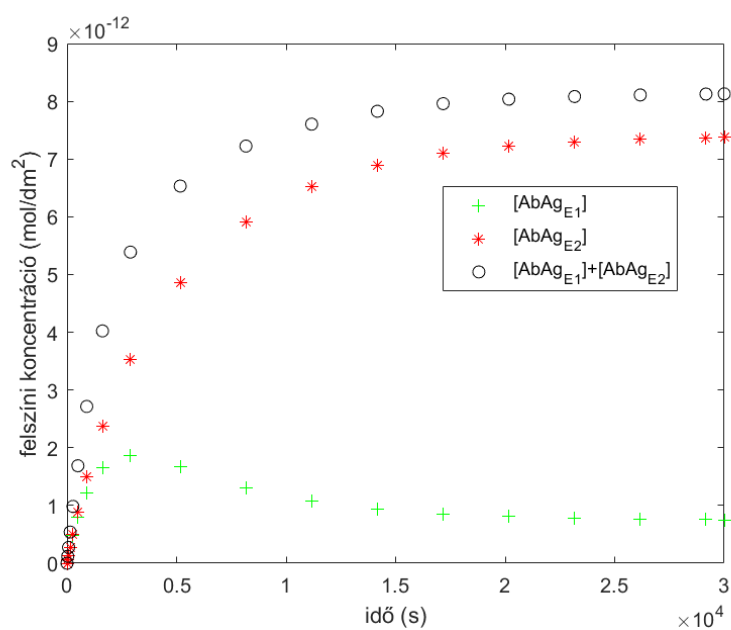
5.1. Numerikus szimulációk felszínre kinyomtatott antigén esetén

1. Szimuláció. *Az alábbi táblázat tartalmazza az 1. Szimulációban használt paramétereket. Az immunkomplex képződést monoklonális oldat és felszínre kinyomtatott két epitópot tartalmazó antigén esetén vizsgáljuk, amikor egyszerre mindkét epitóphoz nem tud antitest kötődni és a reakció kezdetén nincs komplex. A szimuláció során a 3.3 differenciálegyenlet-rendszert használom.*

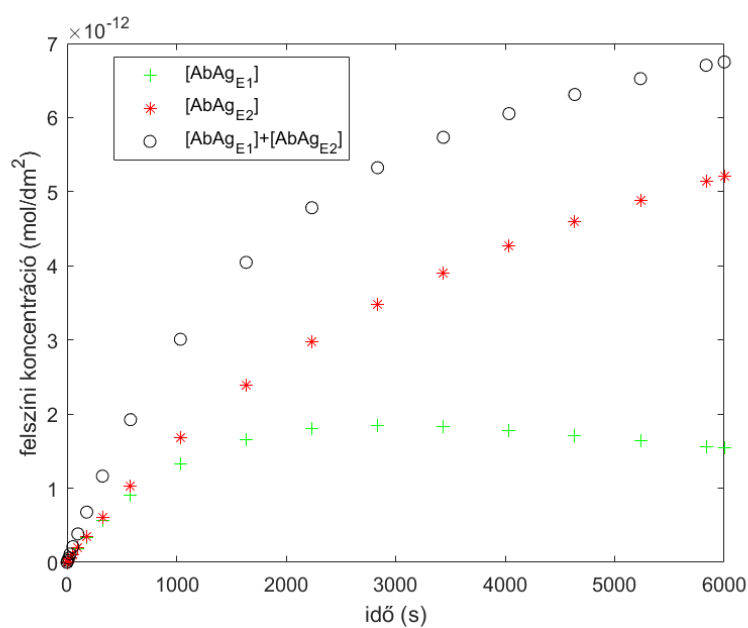
Antitest klónok száma	$[Ab]_T$ (M)	$[Ag]_T$ (mol/dm ²)	$k_{a_{E1}}$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	$k_{a_{E2}}$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	$k_{d_{E1}}$ (s ⁻¹)	$k_{d_{E2}}$ (s ⁻¹)
1	10 ⁻⁹	10 ⁻¹¹	2 · 10 ⁵	2 · 10 ⁵	5 · 10 ⁻⁴	5 · 10 ⁻⁵

5.1.1. táblázat. 1. Szimuláció paraméterei

Az 5.1.1. és 5.1.2. ábrákon látható az immunkomplex képződés dinamikája felszínre kinyomtatott két epitópot tartalmazó antigén esetén az idő függvényében abban az esetben, amikor mindkét epitóphoz egyszerre nem tud antitest kikötődni.



5.1.1. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében az 1. Szimulációban



5.1.2. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében az 1. Szimulációban a reakció elején

Az 5.1.1. ábrán megfigyelhető egy kis kiugrás az $AbAg_{E2}$ komplex koncentrációjának időbeli változásakor, ez a kiugrás jobban látható az 5.1.2. ábrán.

A komplexek határértéke az egyensúlyi pont megfelelő koordinátája. Az ábráról leolvashatjuk ezeket az egyensúlyi értékeket, amelyek megfelelően közelítik az 3.4 egyenletrendszer által adott megoldásokat.

$$\begin{aligned} [AbAg_{E1}]_e &\approx 7,4074 \cdot 10^{-13} \text{ mol/dm}^2 \\ [AbAg_{E2}]_e &\approx 7,4074 \cdot 10^{-12} \text{ mol/dm}^2 \end{aligned}$$

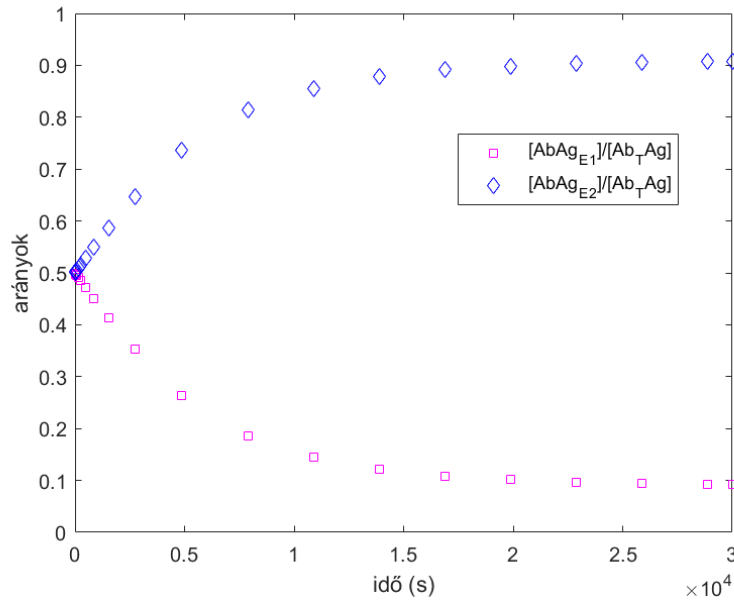
5.1.2. táblázat. Egyensúlyi komplex koncentrációk az 1. Szimuláció esetén

Az E2-es epitóphoz kötődő antitesttel képzett komplexek koncentrációjának nagyságát a kisebb disszociációs reakciósebességi állandó magyarázza. Minél kisebb ez a k_d érték, annál nehezebben válnak le az antitestek az antigénről.

A két immunkomplex egyensúlyi koncentrációjának aránya a 3.7 összefüggés alapján

$$\frac{[AbAg_{E1}]_e}{[AbAg_{E2}]_e} = \frac{K_{D_{E2}}}{K_{D_{E1}}} = \frac{10^{-10}}{10^{-9}} = 0,1.$$

Az 5.1.3. ábra az egyes immunkomplex koncentrációk arányát mutatja az idő függvényében. Látható, hogy a komplex koncentrációk és az összes komplex koncentráció összegének hányadosa nem állandó és monoton.



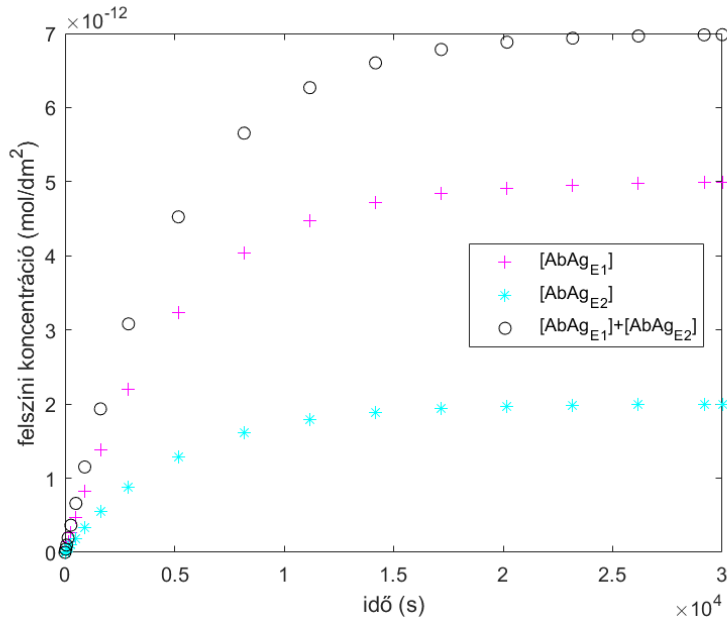
5.1.3. ábra. Immunkomplex koncentrációk aránya az idő függvényében az 1. Szimulációban, az ábrán $[Ab_TAg] = [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}]$

2. Szimuláció. A következő táblázat tartalmazza a 2. Szimulációbeli paramétereket. Az immunkomplex képződés monoklonális oldat, illetve felszínre kinyomtatott két epitópot tartalmazó antigén esetén zajlik le, amikor egyszerre mindkét epitóphoz nem tud antitest kötődni és a disszociációs reakciósebességi állandók megegyeznek, valamint kezdetben nincs komplex.

Antitest klónok száma	$[Ab]_T$ (M)	$[Ag]_T$ (mol/dm ²)	$k_{a_{E1}}$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	$k_{a_{E2}}$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	$k_{d_{E1}}$ (s ⁻¹)	$k_{d_{E2}}$ (s ⁻¹)
1	$2 \cdot 10^{-9}$	10^{-11}	$5 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^4$	$6 \cdot 10^{-5}$	$6 \cdot 10^{-5}$

5.1.3. táblázat. 2. Szimuláció paraméterei

Az 5.1.4. ábrán láthatjuk az immunkomplexek koncentrációjának változását az idő függvényében. A komplexek határértéke a 3.4 egyenletrendszer immunológiailag értelmes megoldásai. A 3.6 egyensúlyi képletek által adott egyensúlyi értékeket jól közelíti az ábrán látható komplex koncentrációk határértéke, amikor $t \rightarrow \infty$.

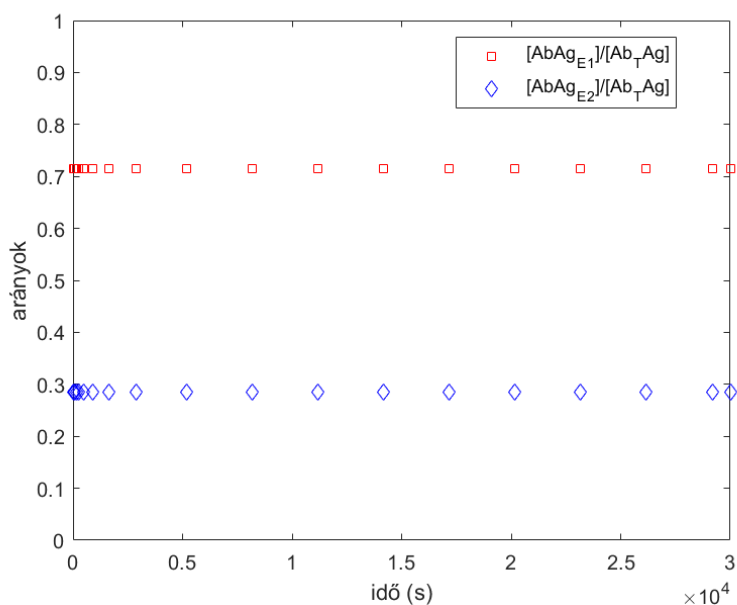


5.1.4. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében a 2. Szimulációban

A 2. Szimulációban kapott egyensúlyi értékeket tartalmazza az alábbi táblázat:

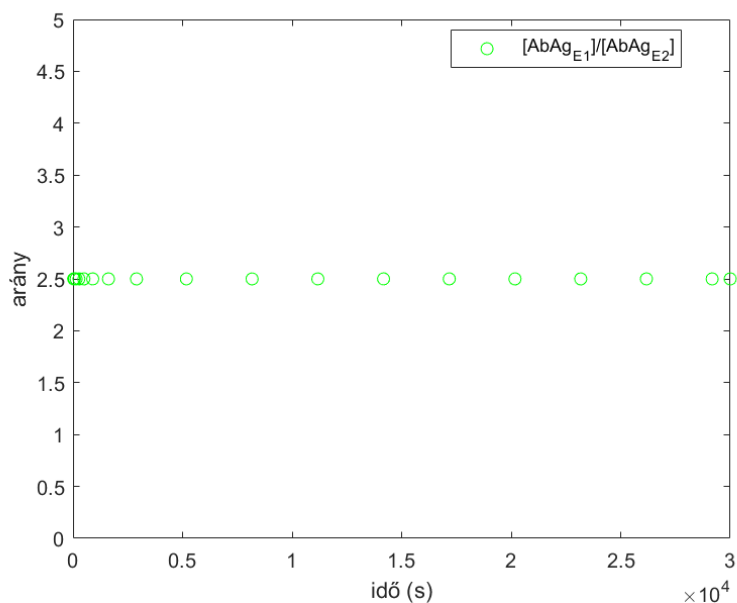
$$\begin{aligned} [AbAg_{E1}]_e &\approx 5 \cdot 10^{-12} \text{ mol/dm}^2 \\ [AbAg_{E2}]_e &\approx 2 \cdot 10^{-12} \text{ mol/dm}^2 \end{aligned}$$

5.1.4. táblázat. Egyensúlyi komplex koncentrációk a 2. Szimuláció esetén



5.1.5. ábra. Immunkomplex koncentrációk aránya az idő függvényében a 2. Szimulációban, az ábrán $[Ab_TAg] = [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}]$

Az 5.1.5. ábrán megfigyelhető, hogy az immunkomplexek koncentrációjának és az összes komplex koncentrációjának hányadosa állandó.



5.1.6. ábra. Az immunkomplex koncentrációk egymáshoz viszonyított aránya a 2. Szimulációban

Az 5.1.5., illetve az 5.1.6. ábra alapján is látható, hogy az E1-es epitóphoz kötődő antitesttel képzett komplexek koncentrációjának aránya a 2,5-szerese az E2-es epitóphoz kötődő antitesttel képzett immunkomplexek koncentrációjának.

A disszociációs egyensúlyi állandók felhasználásával is megkapjuk a két immunkomplex koncentrációjának hányadosát az egyensúlyi pontban, hiszen a 3.7 összefüggés alapján

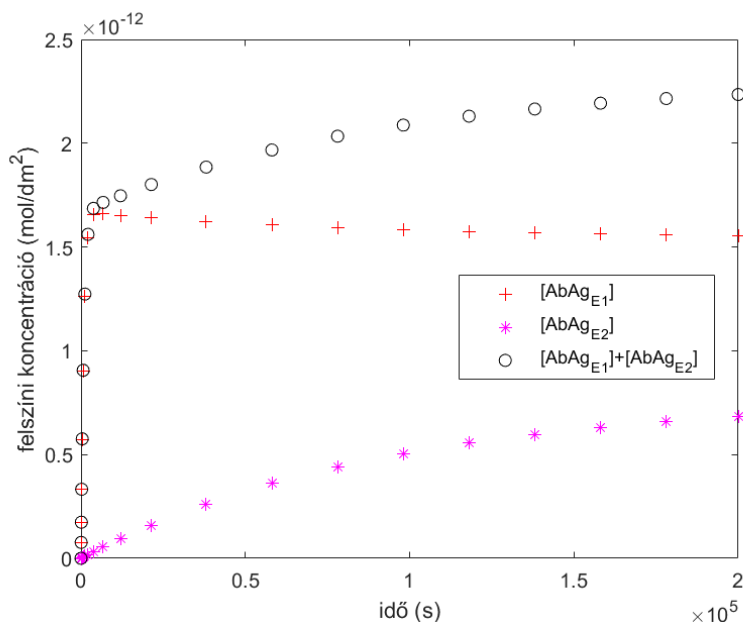
$$\frac{[AbAg_{E1}]_e}{[AbAg_{E2}]_e} = \frac{K_{DE2}}{K_{DE1}} = \frac{5 \cdot 10^4}{2 \cdot 10^4} = 2,5.$$

3. Szimuláció. Az alábbi táblázat tartalmazza a 3. Szimuláció paramétereit. Az immunkomplex képződés monoklonális oldat, illetve felszínre kinyomtatott két epitópot tartalmazó antigén esetén zajlik le, amikor mindkét epitóphoz egyszerre nem tud antitest kötődni és az egyik epitóp nagy asszociációs, a másik epitóp pedig nagyon kicsi disszociációs reakciósebességi állandóval rendelkezik, valamint kezdetben nincs komplex.

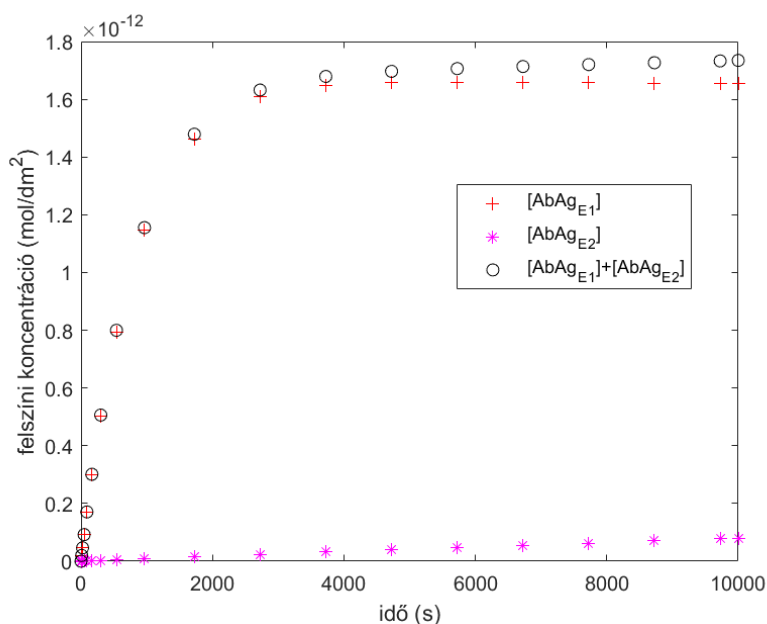
Antitest klónok száma	$[Ab]_T$ (M)	$[Ag]_T$ (mol/dm ²)	k_{aE1} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{aE2} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{dE1} (s ⁻¹)	k_{dE2} (s ⁻¹)
1	10 ⁻¹⁰	10 ⁻¹¹	2 · 10 ⁶	10 ⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁵

5.1.5. táblázat. 3. Szimuláció paramétereit

A következő két ábrán láthatjuk az immunkomplex képződés dinamikáját a 3. Szimulációban. Az 5.1.8. ábra a reakció elejét mutatja.



5.1.7. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében a 3. Szimulációban



5.1.8. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében a 3. Szimulációban a reakció elején

Az 5.1.8. ábrán láthatjuk, hogy a reakció kezdetén a nagy asszociációs reakciósebességi állandóval rendelkező E1-es epitóphoz kötődött antitesttel képzett komplexek koncentrációja sokkal nagyobb, mivel sokkal gyorsabban tudnak komplexet képezni. A folyamat végén viszont már a disszociációs folyamat is számottevő.

Az immunkomplexek határértéke az egyensúlyi pontok megfelelő koordinátája. A 3.6 egyensúlyi képletek alapján kapott megoldásokat jól közelíti az ábráról leolvasható határérték.

$$[AbAg_{E1}]_e \approx 1,5385 \cdot 10^{-12} \text{ mol/dm}^2$$

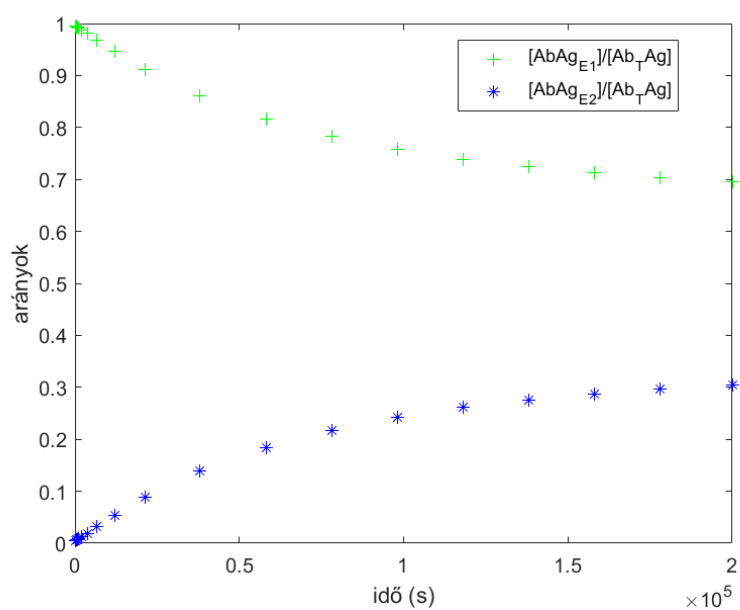
$$[AbAg_{E2}]_e \approx 7,6923 \cdot 10^{-13} \text{ mol/dm}^2$$

5.1.6. táblázat. Egyensúlyi komplex koncentrációk a 3. Szimuláció esetén

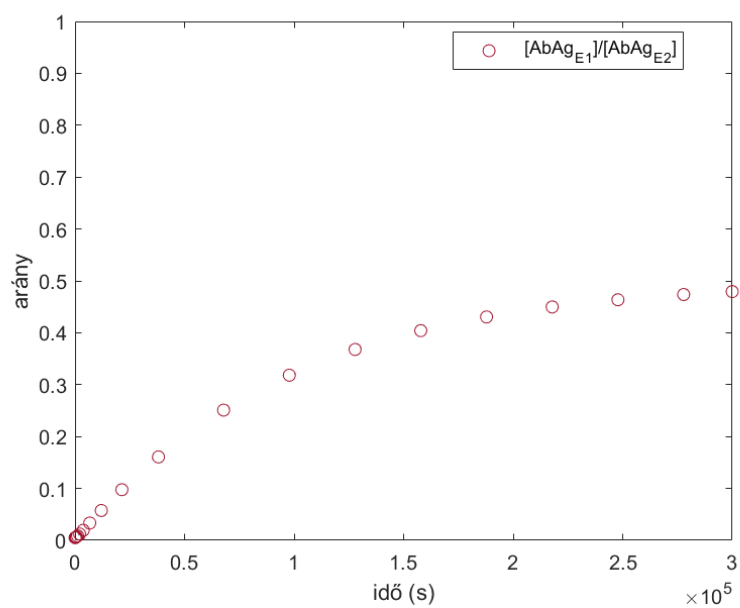
A két immunkomplex koncentrációjának aránya a disszociációs egyensúlyi állandók fordított arányával egyenlő

$$\frac{[AbAg_{E1}]_e}{[AbAg_{E2}]_e} = \frac{K_{DE2}}{K_{DE1}} = \frac{0,5 \cdot 10^{-9}}{10^{-9}} = 0,5.$$

Az 5.1.9. és 5.1.10. ábrák szerint látható, hogy a 3. Szimulációban az E2-es epitóphoz kötődött antitesttel képzett komplexek koncentrációjának aránya folyamatosan nő, viszont a másik epitóphoz kötődött antitesttel képzett komplexek koncentrációjának aránya csökken.



5.1.9. ábra. Immunkomplex koncentrációk aránya az idő függvényében a 3. Szimulációban, az ábrán $[Ab_TAg] = [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}]$



5.1.10. ábra. Az immunkomplex koncentrációk egymáshoz viszonyított aránya a 3. Szimulációban

5.2. Numerikus szimulációk oldott antigén esetén

A következő szimulációkban a 4.5 nemlineáris differenciálegyenlet-rendszernek azt a megoldását közelítem, amelynek $t = 0$ esetén mindkét koordinátafüggvénye 0.

4. Szimuláció. Az alábbi táblázat tartalmazza a 4. Szimuláció paramétereit. Az immunkomplex képződés monoklonális oldat és két epitópot tartalmazó oldott antigén esetén zajlik le, és egyszerre mindkét epitóphoz nem tud antitest kötődni.

Antitest klónok száma	$[Ab]_T$ (M)	$[Ag]_T$ (M)	k_{aE1} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{aE2} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{dE1} (s^{-1})	k_{dE2} (s^{-1})
1	10^{-10}	10^{-14}	$2 \cdot 10^3$	$4 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-5}$

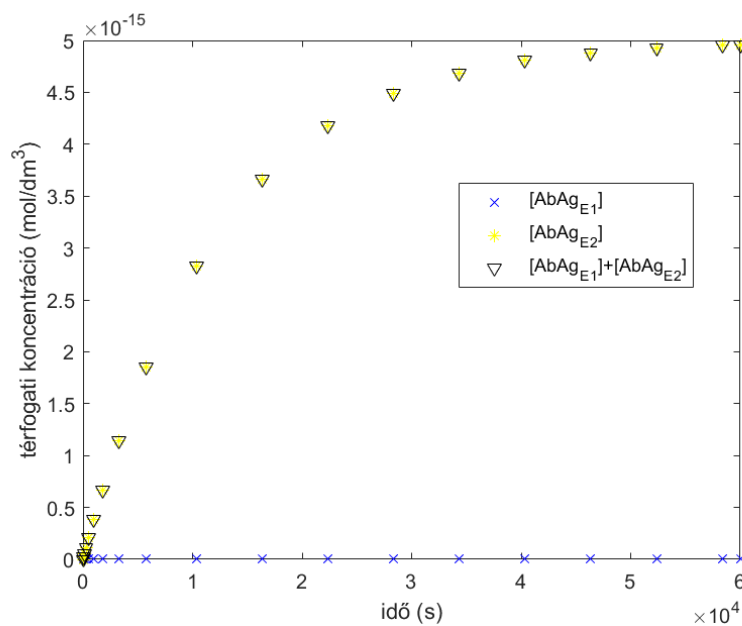
5.2.1. táblázat. 4. Szimuláció paramétereit

A 4. Szimulációban kapott egyensúlyi értékeket a következő táblázat tartalmazza:

$[AbAg_{E1}]_e$	$4,9996 \cdot 10^{-19}$ mol/dm ³	$1,9998 \cdot 10^{-14}$ mol/dm ³
$[AbAg_{E2}]_e$	$4,9996 \cdot 10^{-15}$ mol/dm ³	$1,9998 \cdot 10^{-10}$ mol/dm ³

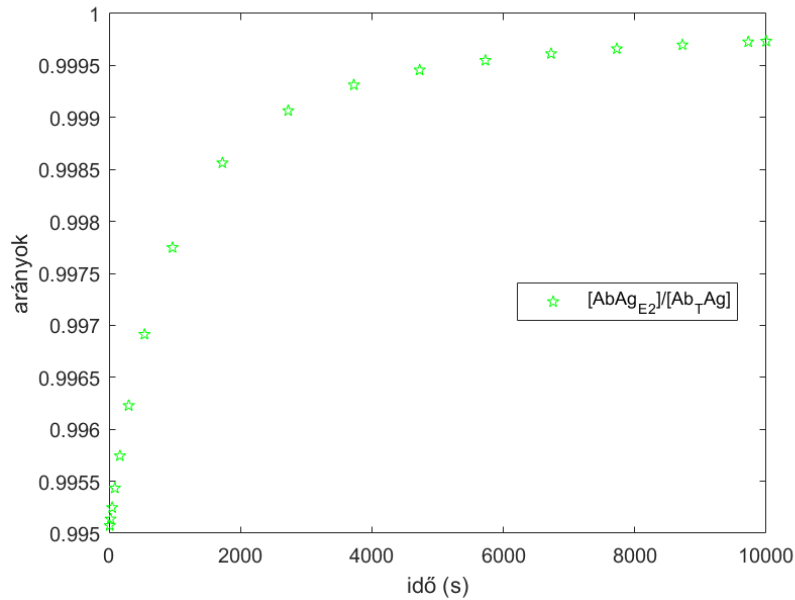
5.2.2. táblázat. Egyensúlyi komplex koncentrációk a 4. Szimuláció esetén

A második megoldásban az immunkomplexelek egyensúlyi koncentrációjának összege nagyobb, mint $[Ag]_T$, ezért nincs immunológiai jelentése.

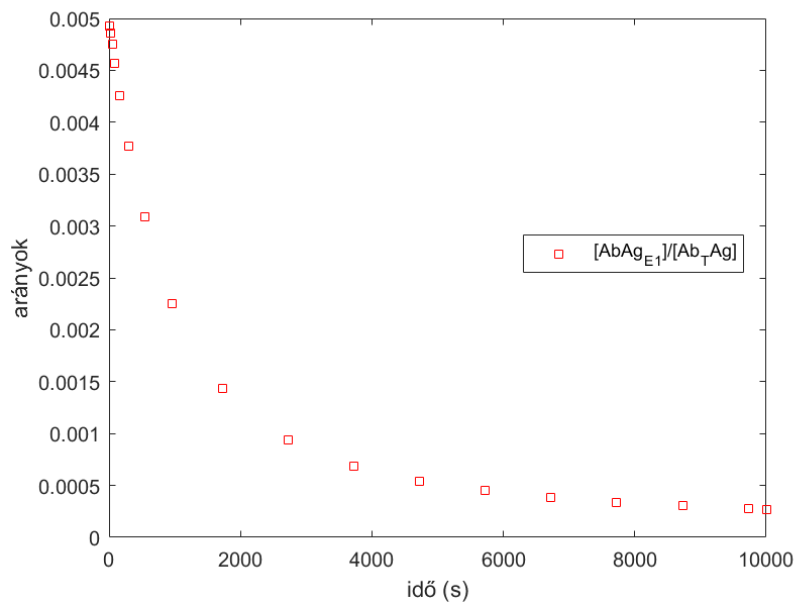


5.2.1. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében a 4. Szimulációban

Az 5.2.1. ábrán látható a komplexek koncentrációja az idő függvényében, amelyek $t \rightarrow \infty$ esetén jól közelítik a 4.6 egyensúlyi képletek által adott értékeket. A reakció kezdetétől az E2-es epitóphoz kötődött antitesttel képzett komplexek koncentrációja a meghatározó, a nagyobb asszociációs és kisebb disszociációs reakciósebességi állandó miatt.



5.2.2. ábra. $AbAg_{E2}$ komplex koncentrációjának aránya az idő függvényében a 4. Szimulációban, az ábrán $[Ab_TAg] = [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}]$



5.2.3. ábra. $AbAg_{E1}$ komplex koncentrációjának aránya az idő függvényében a 4. Szimulációban, az ábrán $[Ab_TAg] = [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}]$

5. Szimuláció. Az 5. Szimulációban az antigén-antitest reakció monoklonális oldat, két epitópot tartalmazó oldott antigén esetén jön létre, amikor egyszerre mindkét epitóphoz nem tud antitest kötődni, egyforma disszociációs reakciósebességi állandók mellett. Az alábbi táblázat tartalmazza a szimuláció paramétereit.

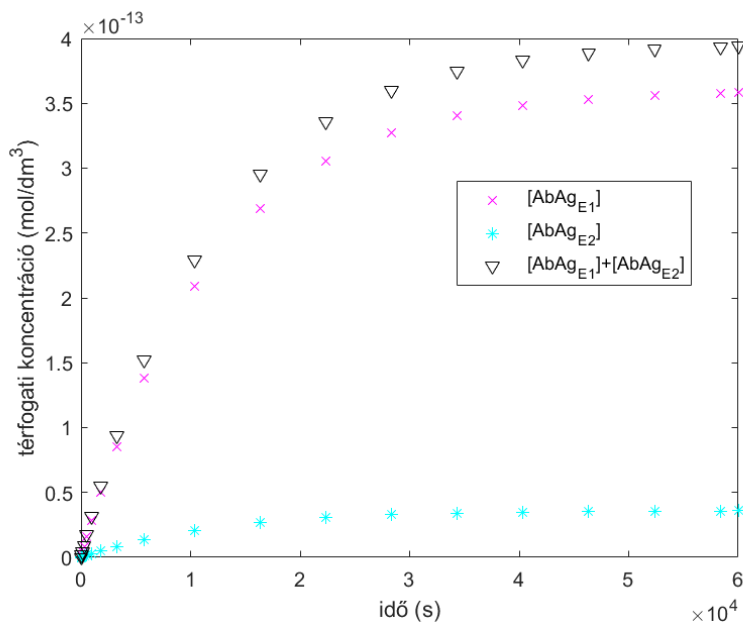
Antitest klónok száma	$[Ab]_T$ (M)	$[Ag]_T$ (M)	$k_{a_{E1}}$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$k_{a_{E2}}$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$k_{d_{E1}}$ (s^{-1})	$k_{d_{E2}}$ (s^{-1})
1	10^{-10}	10^{-12}	$3 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$

5.2.3. táblázat. 5. Szimuláció paramétereit

$[AbAg_{E1}]_e$	$3,6058 \cdot 10^{-13}$ mol/dm ³	$2,2920 \cdot 10^{-10}$ mol/dm ³
$[AbAg_{E2}]_e$	$3,6058 \cdot 10^{-14}$ mol/dm ³	$2,2920 \cdot 10^{-11}$ mol/dm ³

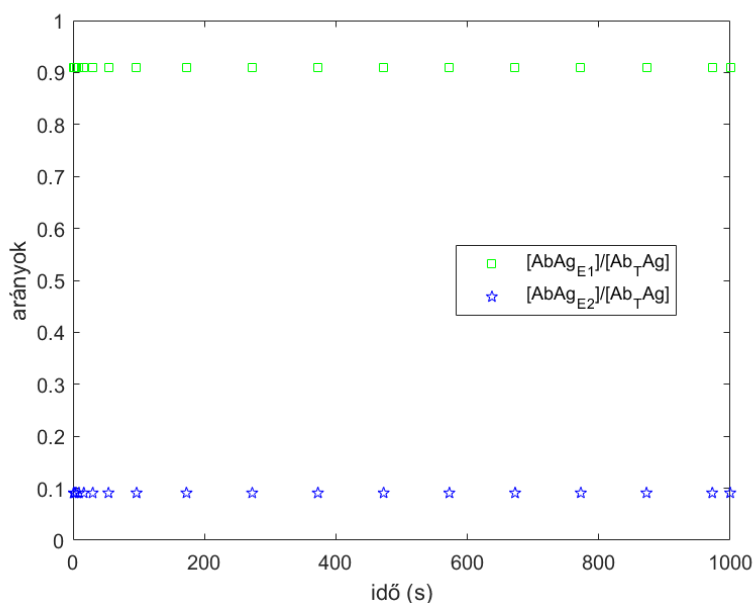
5.2.4. táblázat. Egyensúlyi komplex koncentrációk az 5. Szimuláció esetén

A nemlineáris egyenletrendszer megoldása során két-két egyensúlyi értéket kapunk. A második egyensúlyi pont esetén a két komplex koncentrációjának összege nagyobb, mint $[Ag]_T$, így az immunológiailag nem értelmes.



5.2.4. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében az 5. Szimulációban

Az 5.2.5. ábrán látható, hogy a két immunkomplex koncentrációjának és az összes komplex koncentrációjának hányadosa állandó.



5.2.5. ábra. Immunkomplex koncentrációk aránya az idő függvényében az 5. Szimulációban, az ábrán $[Ab_TAg] = [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}]$

6. Szimuláció. A következő táblázat tartalmazza a 6. szimuláció paramétereit. Az immunkomplex képződés monoklonális oldat, két epitópot tartalmazó oldott antigén esetén zajlik le, amikor egyszerre mindkét epitóphoz nem tud antitest kötődni, különböző asszociációs és disszociációs reakciósebességi állandók esetén.

Antitest klónok száma	$[Ab]_T$ (M)	$[Ag]_T$ (M)	$k_{a_{E1}}$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$k_{a_{E2}}$ ($M^{-1}s^{-1}$)	$k_{d_{E1}}$ (s^{-1})	$k_{d_{E2}}$ (s^{-1})
1	10^{-9}	10^{-10}	$2 \cdot 10^6$	10^6	$3 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-5}$

5.2.3. táblázat. 6. Szimuláció paramétereit

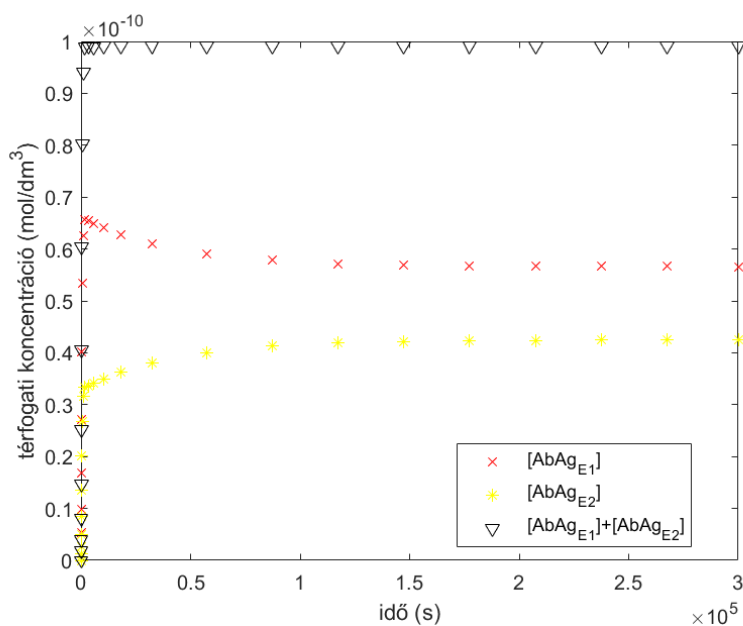
Az immunkomplexek határértéke a 4.6 nemlineáris egyenletrendszer megoldásai. Ezeket az egyensúlyi pontokat tartalmazza az 5.2.4. táblázat.

$[AbAg_{E1}]_e$	$5,6604 \cdot 10^{-11} \text{ mol/dm}^3$	$5,7687 \cdot 10^{-10} \text{ mol/dm}^3$
$[AbAg_{E2}]_e$	$4,2453 \cdot 10^{-11} \text{ mol/dm}^3$	$4,3265 \cdot 10^{-10} \text{ mol/dm}^3$

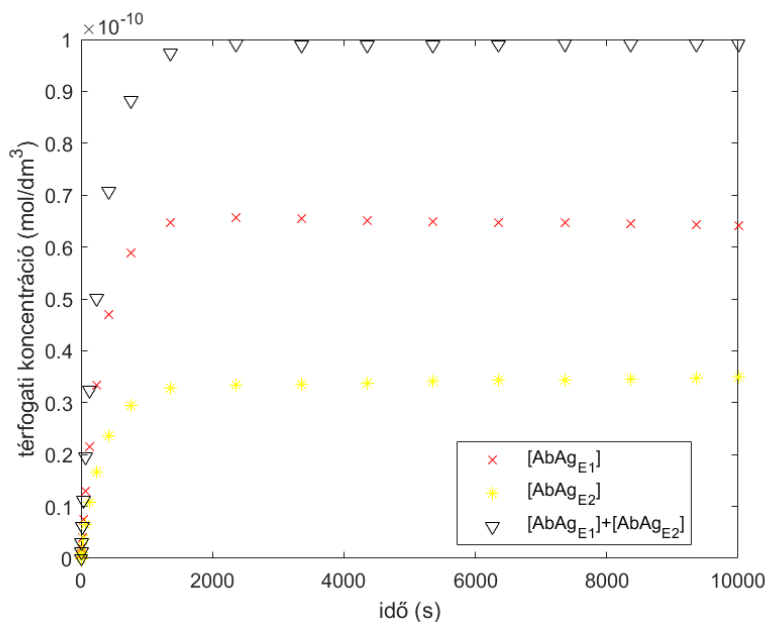
5.2.4. táblázat. Egyensúlyi komplex koncentrációk a 6. Szimuláció esetén

Az egyenletrendszer második megoldásának nincs immunológiai jelentése, mivel arra az egyensúlyi pontra $[AbAg_{E1}]_e + [AbAg_{E2}]_e > [Ag]_T$.

Az 5.2.6. és 5.2.7. ábrák mutatják az immunkomplexek koncentrációjának változását az idő függvényében.



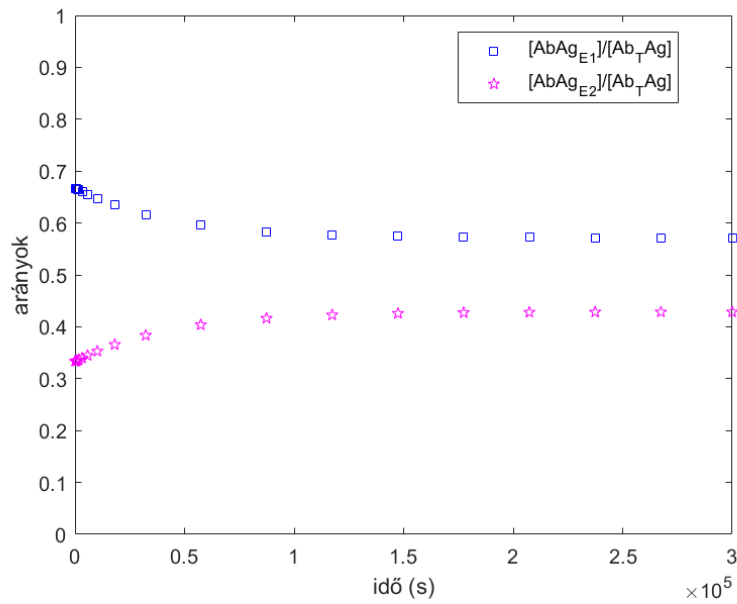
5.2.6. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében a 6. Szimulációban



5.2.7. ábra. Immunkomplex koncentrációk az idő függvényében a 6. Szimulációban a reakció elején

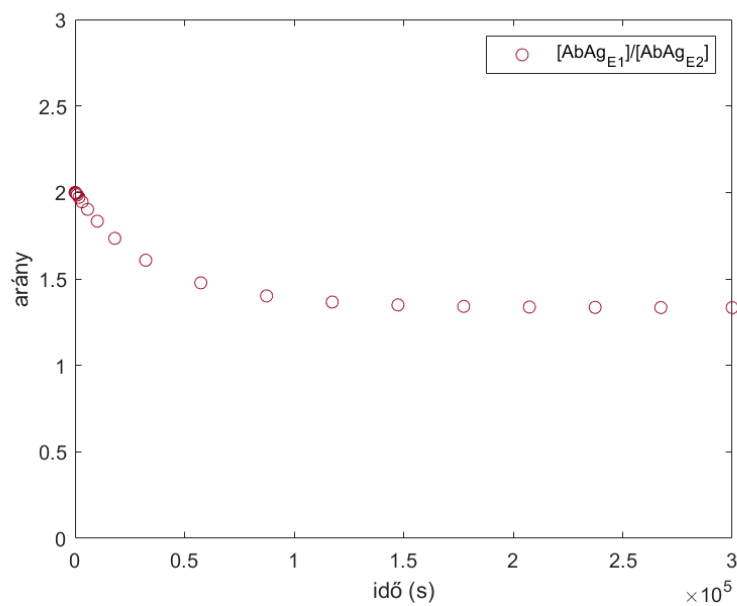
Az 5.2.7. ábrán az E1-es epitóphoz kötődött antitesttel képzett komplex koncentrációjának változásában megfigyelhető egy kis kiugrás, majd visszatér az egyensúlyi értékhez.

A komplexek és az összes komplex koncentrációjának hányadosa nem állandó, ez látható az 5.2.8. ábrán.



5.2.8. ábra. Immunkomplex koncentrációk aránya az idő függvényében a 6. Szimulációban, az ábrán $[Ab_TAg] = [AbAg_{E1}] + [AbAg_{E2}]$

A 4.11 képlet alapján az E1-es epitóphoz kötődött antitesttel képzett immunkomplexek koncentrációjának aránya $\frac{4}{3}$ -szorosa az E2-es epitóphoz kötődött antitesttel képzett komplexek koncentrációjának. Ez a megfigyelés látható az 5.2.9. ábrán is.



5.2.9. ábra. Az immunkomplex koncentrációk egymáshoz viszonyított aránya a 6. Szimulációban

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Juhos Eszter, Kompartment-modell alkalmazása antigén-antitest reakciók vizsgálatára, szakdolgozat, ELTE TTK, Budapest, 2019.
- [2] Herbály Blanka Anna, Poliklonális antigén-antitest reakciók vizsgálata, szakdolgozat, ELTE TTK, Budapest, 2020.
- [3] Fedorszki Ádám, Poliklonális antigén-antitest reakciók vizsgálata a kompetitív ELISA immunesszében, szakdolgozat, ELTE TTK, Budapest, 2021.
- [4] Kincses Eszter Rita, Bivalens kötődés antigén-antitest reakciókban szakdolgozat, ELTE TTK, Budapest, 2022.
- [5] Erdei Anna, Sármay Gabriella, Prechl József, Immunológia, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2012.
- [6] Erdei Anna, Hogyan véd és mikor árt az immunrendszerünk? Mindentudás egyeteme
- [7] Fülöp András Kristóf (szerk.) Immunológiai szemináriumok, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2012.
- [8] Gergely János, Egy receptor karriertörténete, Magyar Tudomány 2003/4.
- [9] Keszei Ernő, A reakciókinetika alapjai, egyetemi tankönyv, ELTE, Budapest 2016.
- [10] Pfeil Tamás, Differenciálegyenletek, kézirat, Budapest 2021.
- [11] Laczkovics Miklós, T. Sós Vera, Analízis I-II., Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2006- 2007.
- [12] Gustaf Söderlind, Automatic control and adaptive time-stepping, Numerical Algorithms 31 (1-4), 281- 310, 2002.
- [13] Gustaf Söderlind, Digital filters in adaptive time-stepping, ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS) 29 (1), 1-26, 2003.
- [14] Gustaf Söderlind, Laurent Jay, Manuel Calvo: Stiffness 1952-2012: Sixty years in search of a definition, BIT Numerical Mathematics 55, 531-558 (2015)