

# STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 1: Matematika a statistika

Matematické modelování interakce viru a imunitního  
systému uvnitř hostitele

**Jiří Sýkora**  
**Jihočeský kraj**

**Trhové Sviny, 2023**

# STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 1: Matematika a statistika

## Matematické modelování interakce viru a imunitního systému uvnitř hostitele

**Mathematical modelling of virus and immune system  
interaction within the host**

**Autoři:** Jiří Sýkora

**Škola:** Gymnázium Trhové Sviny, Školní 995, 37401

**Kraj:** Jihočeský kraj

**Konzultant:** doc. Ing. Luděk Berec, Dr.

Trhové Sviny, 2023

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracoval samostatně a použil jsem pouze prameny a literaturu uvedené v seznamu bibliografických záznamů.

Prohlašuji, že tištěná verze a elektronická verze soutěžní práce SOČ jsou shodné.

Nemám závažný důvod proti zpřístupnění této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších předpisů.

V Trhových Svinech dne .....

Podpis: .....

## **Poděkování**

Zde bych chtěl poděkovat doc. Ing. Lud'ku Berecovi, Dr. za nasměrování, jeho ochotu, čas a přínosné rady poskytované v průběhu vedení této práce.

## **Anotace**

Tato práce se zabývá matematickým modelováním a jeho využitím, specificky v biologii. Popisuje rozdílné metody a postupy modelování a představuje základní nástroje pro studium matematických modelů. Po obecné části se práce blíže zaměřuje na příklady v imunologii a dále rozvíjí modelování dynamiky imunitní reakce při virové nákaze. Ke konci je celý proces zrekapitulován tvorbou modelu hepatitidy typu B (HBV). Pomocí soustavy obyčejných diferenciálních rovnic je vytvořen kompartmentový model, do něhož je začleněn mechanismus vyčerpávání cytotoxických T-lymfocytů (CTL). Následná analýza studuje základní chování tohoto modelu a zkoumá vliv nového mechanismu na průběh onemocnění.

## **Klíčová slova**

Hepatitida B; matematické modelování; vyčerpání cytotoxických T-lymfocytů; kompartmentové modely; dynamika viru uvnitř hostitele

## **Annotation**

This work deals with mathematical modelling and its use, especially in biology. It describes different methods and procedures of modelling and it presents basic tools for studying mathematical models. After the general part the work focuses more closely on examples in immunology and it further develops the modelling of immune reaction dynamics during viral infection. At the end the whole process is recapitulated by creating a model of hepatitis B (HBV). Using a system of ordinary differential equations a compartmental model, which takes into account the cytotoxic T-lymphocytes (CTL) exhaustion, is developed. The following analysis studies the basic model behaviour and examines the new mechanism's impact on disease course.

## **Keywords**

Hepatitis B; mathematical modelling; cytotoxic T-lymphocytes exhaustion; compartmental models; within-host virus dynamics

# Obsah

1. ÚVOD.....	6
2. MATEMATICKÉ MODELOVÁNÍ .....	7
2.1 Klasifikace modelů .....	7
2.1.1 Kompartmentové modely .....	8
2.2 Tvorba modelu.....	10
2.3 Rovnice.....	14
2.4 Studium.....	15
2.5 Testování .....	16
2.6 Použití.....	16
3. BIOLOGIE VIRŮ A IMUNITY .....	18
3.1 Viry.....	18
3.2 Imunitní systém .....	18
4. MODELOVÁNÍ V IMUNOLOGII.....	20
4.1 Základní model.....	20
4.2 Model s latentní fází .....	22
4.3 Sekundární terč.....	23
4.5 Virální synapse .....	24
5. VIROVÁ HEPATITIDA B .....	26
6. MODEL.....	28
6.1 Představení modelu .....	28
6.2 Základní analýza – teorie.....	31
6.3 Základní analýza – aplikace na model.....	36
6.4 Analýza členu $\omega EV$ .....	41
7. ZÁVĚR.....	43
8. REFERENCE .....	44
8.1 Literární zdroje .....	44
8.2 Internetové zdroje .....	46
9. SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK.....	47
9.1 Seznam tabulek.....	47
9.2 Seznam obrázků.....	47
10. PŘEHLED ZKRATEK.....	48
11. Příloha 1: Algoritmus řešení diferenciálních rovnic.....	49

# 1. ÚVOD

Skutečně rozumíme pozorovanému jevu, pokud jsme jej objasnili pouze kvalitativně? Můžeme ho pak naplno využít? V reálném světě takový popis samozřejmě nedostačuje a musíme ho před použitím napřed kvantifikovat. V takových chvílích vstupuje do hry matematika, která nejprve problém zjednoduší na ty nejdůležitější veličiny a následně nám představí jeho model. Jelikož nám nabízí nemálo nástrojů, stává se pak náš problém často jen běžným příkladem. Disciplínu, kde vytváříme matematickou reprezentaci reálného scénáře, nazýváme matematické modelování (Bender 2000).

Jedna z oblastí aplikované matematiky se nazývá matematická biologie, která, jak již z názvu vyplývá, popisuje biologické jevy pomocí matematiky. Zabývá se mnoha typy biologických problémů od studia konkurence druhů přes účinnost léků a v neposlední řadě i biologickými procesy jako je např. imunitní reakce na virovou nákazu (Handel et al. 2020). Poslední jmenované studujeme nejen kvůli poznání jako takovému, ale zejména abychom věděli, jaké faktory mají jakou roli, v jakém množství podávat pacientovi léčivo, kdy nasadit protilátky nebo abychom zjistili pravděpodobnost reinfekce. Za příklad důležitosti tohoto oboru lze zmínit nedávnou koronavirovou pandemii, kde epidemiologové nezkoumali pouze šíření nemoci, ale bylo publikováno také velké množství imunologických článků zabývajících se dynamikou viru uvnitř hostitele (Cao et al. 2021, Chu et al. 2022).

Jedno z nejzávažnějších virových onemocnění člověka je hepatitida B. Příslušné viry během ní napadají hepatocyty (jaterní buňky) a způsobují zánět jater zvaný hepatitida. Na světě existuje kolem 300 milionů chronicky nemocných a ročně toto onemocnění způsobuje přibližně milion úmrtí vyvolané selháním jater. Ačkoliv ve vyspělých zemích se již vyskytuje spíše vzácně, v rozvojových zemích s horšími hygienickými návyky představuje běžnou nemoc. Studiu viru hepatitidy B (HBV) se věnuje velké úsilí a nové poznatky se hojně využívají v medicíně (Dienstag 2008).

Od výše uvedeného se odvíjí cíl této práce, jímž je představit čtenáři matematické modelování a využití matematiky ve vědě, specificky v imunologii, a dále shrnout tyto znalosti vytvořením matematického modelu průběhu infekce hepatitidy B společně s jeho základní analýzou. Tato práce čtenáři nejprve uvede různé typy modelů, některé důvody pro jejich výběr a přiblíží proces jejich tvorby a studia. Jelikož se dále bude zabývat modelováním v imunologii, bude následovat krátké seznámení s biologickým pozadím dynamiky virů a imunity a uvede v tomto oboru pár základních příkladů. Na konci se čtenář obeznámí s charakteristikou onemocnění HBV a bude mu představen nový model dynamiky HBV s imunitou, který nově zohlední a matematicky popíše mechanismus zmiňovaný v několika biologických článcích, a to vyčerpání cytotoxických T-lymfocytů (Yi et al. 2010).

## 2. MATEMATICKÉ MODELOVÁNÍ

Aristoteles vyložil ve svých Druhých analytikách princip axiomatizace jakožto směr, kterým lze dosáhnout skutečně pravdivého vědění. Veškerá věda, která se v dnešní době může takto nazývat, z nich nevědomky vychází. Z principu je tedy vědecká činnost přirozeně přikloněna k matematice, jelikož její samotná podstata spočívá ve výstavbě komplexních systémů za použití pouhých několika základních kamenů – axiomů. Vyjádření našich idejí právě takto přináší nesčetně výhod, a to zejména:

1. Přesnost a přehlednost, které nám umožňují snadněji popisovat složité scénáře.
2. Kvantifikace problémů.
3. Snadné otestování efektů při změnách systému.

Samozřejmě by bylo velmi naivní domnívat se, že modely reálného světa obsáhnou všechny jeho detaily. Takový pokus by byl příliš složitý a ve své podstatě dokonce nemožný, proto by měl správně spočívat ve využití pouze nezbytných faktorů. Za společnou vlastnost všech dobrých modelů se považuje rozumný kompromis mezi detailností popisu a co nejmenší výpočetní složitostí. Podle zohledněných faktorů vznikají různé kategorie modelů se svými charakteristickými vlastnostmi. Je třeba také říci, že každému matematickému modelování musí předcházet formulace problému, cílů modelování, případně pracovní hypotézy. To pak určuje komplexitu modelu a možnou míru zjednodušení reálného modelovaného systému.

### 2.1 Klasifikace modelů

Samotné modely se dělí do mnoha kategorií, což zejména umožňuje pochopit jejich význam. Stěžejní klasifikace dělí modely na:

- Deterministické vs. Stochastické – prvně jmenované obsahují pevně definované veličiny a stejné počáteční podmínky vedou ke stejným výsledkům, zatímco druhý termín označuje modely, které obsahují náhodné veličiny a opakované simulace vedou k rozdílným modelovým trajektoriím. Za příklad deterministického modelu můžeme uvést druhý Newtonův zákon říkající, že pokud na těleso působí síla, bude těleso urychleno podle vzorce  $síla = hmotnost \cdot zrychlení$ . Za příklad stochastického modelu lze uvést model házení ideální mincí, kdy je poloviční šance pro každou stranu, ovšem z předchozího hodu nelze vyvodit výsledek hodu následujícího.
- Mechanistické vs. Empirické (fenomenologické) – v mechanistických modelech bereme v potaz mechanismy z nižších úrovní systému, přičemž zpravidla uplatňujeme redukcionismus. Naopak v empirických modelech k tomu nedochází. Ty pouze hledají podobné vzory a informace z dat. Jako příklad uvedeme popis plynu. Buďto můžeme plyn popisovat jako soustavu mnoha částic a vyjadřovat jeho vlastnosti pomocí jejich parametrů a vzájemných interakcí (mechanistický přístup), nebo můžeme uvažovat plyn jako jeden celek a měřit jeho vlastnosti jako tlak a teplotu, aniž bychom brali v potaz, z čeho je složen (empirický přístup).



A dále také:

- Statické vs. Dynamické – zde se rozlišuje, zda se systém nachází v časově invariantním stavu, nebo se mění. Statické modely jsou používány pro studium struktury a vztahů uvnitř systému, zatímco u dynamických modelů studujeme spíše chování systému, jeho změny a procesy. Např. hodiny můžeme buďto zkoumat jako samostatné součástky a popisovat jejich umístění nebo definovat poměry ozubených kol (statický model), nebo můžeme zkoumat otáčení vnitřních koleček, určovat jejich rychlosti či sledovat druhotné jevy jako otřesy (dynamický model).
- Diskrétní vs. Spojité – zatímco diskrétní model popisuje objekty jednotlivě např. každou molekulu vody zvlášť, spojitý model popisuje objekty spojitě např. vlastnosti vody jako kapaliny. Takto je spojitost či diskrétnost uvažována vzhledem k prostoru. Obecně ještě tyto veličiny uvádíme vzhledem k času (naše úspory se úročí každý měsíc, a tedy peníze dostaneme jednou za tu dobu vs. hodnota našich úspor je zmenšována inflací neustále, proto mají v jakýkoliv moment menší hodnotu než předtím).

Příkladem matematického modelu může být základní Newtonův model pohybu nebeských těles, který je deterministický (stejně počáteční podmínky vedou ke stejnému výsledku), mechanistický (zohledňujeme všechna uvažovaná tělesa, jejich vzájemné síly atp.), a spojitý (spojitý je jak čas, tak prostor). Podle toho, zda se nachází v ekvilibriu, je buď statický, nebo dynamický.

### 2.1.1 Kompartmentové modely

Tzv. kompartmentové modely jsou jedny z konceptuálně nejjednodušších a nejvíce využívaných matematických modelů v nejrůznějších oborech, včetně imunologie. Jejich principem je, že různorodou populaci rozdělíme do několika homogenních kompartmentů (např. zdravé a infikované buňky), u kterých sledujeme jejich velikost. Předpokládáme tak, že všichni jedinci uvnitř určitého kompartmentu mají identické vlastnosti. Kompartmenty (přesněji jedinci z těchto kompartmentů) spolu navzájem interagují a mění se tak počet jedinců v nich obsažených (např. po nakažení zdravé buňky ji odebereme z jednoho kompartmentu a přemístíme ji mezi nakažené buňky). Pro každý kompartment vytvoříme rovnici, která určuje změnu velikosti dané populace. Pro názornost vytvoříme singletní populaci  $P$ , do které se jednotlivci rodí a ve které umírají. K tomu využijeme diferenciální rovnici.

$$\dot{P} = bP - dP$$

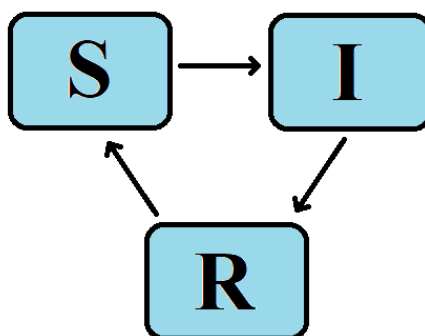
kde  $\dot{P}$  značí derivaci podle času,  $b$  je míra narození a  $d$  je míra úmrtí.

Jako příklad s více kompartmenty lze uvést tzv. SIRS model. Ten se využívá v příbuzném oboru imunologie – v epidemiologii, ovšem vychází z něj mnoho jiných modelů dokonce i imunologických. Sledujeme zde tři populace složené z jedinců náchylných k nakažení (Susceptible), infekčních jedinců (Infectious) a jedinců uzdravených (Recovered). Náchylní jsou po nakažení infekčními. Ti se po určité době uzdravují a přechází do uzdravených, nicméně mezitím nakazí několik jedinců z populace náchylných. V populaci uzdravených chvíli zůstávají (např. kvůli zbytkové imunitě) a následně se znovu přesouvají do náchylných a proces

se opakuje. Obrázek 1 představuje schématické znázornění tohoto procesu. Součin  $\beta SI$  reprezentuje model setkání náchylných a infekčních jedinců.

Symbol	Definice	Hodnota
$\mu$	Rychlost ztráty imunity	0,033/den
$\beta$	Míra nakažení	0,7/den
$\nu$	Rychlost uzdravení	0,1/den

Tabulka 1 – Parametry a testovací hodnoty pro SIRS model



Obrázek 1 – Schéma interakcí v SIRS modelu

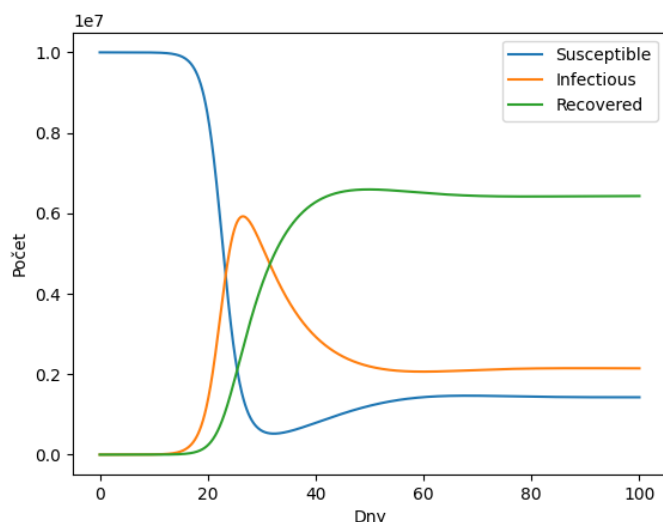
SIRS model v rovnicích s parametry z tabulky 1 zapíšeme jako

$$\dot{S} = \mu R - \beta SI$$

$$\dot{I} = \beta SI - \nu I$$

$$\dot{R} = \nu I - \mu R$$

Numerické řešení soustavy rovnic SIRS modelu je vykresleno na obrázku 2, kde je vidět souvislost mezi jednotlivými kompartmenty. Vidíme, že při růstu populace infekčních jedinců zároveň klesá populace náchylných, a jakmile je velmi malá, růst přestává. To je zapříčiněno tím, že přísun nových náchylných jedinců je příliš malý a nestačí nahrazovat nově infikované jedince. Dále si můžeme všimnout, že při růstu populace infekčních roste i populace uzdravených, což opět vyplývá z charakteristiky modelu.

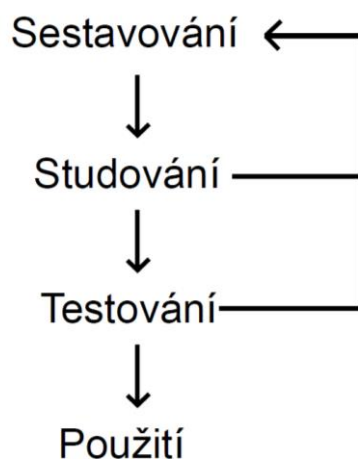


Obrázek 2 – Grafické řešení SIRS modelu pro počáteční hodnoty  $S_0 = 10^7$ ,  $I_0 = 10$ ,  $R_0 = 0$  a parametry z tabulky 1

Takové modely jsou velmi užitečné, neboť umožňují efektivní studium velikosti populace v čase. Nicméně pokud zkoumaný systém závisí nejen na čase ale i na rozmístění v prostoru, nebudou zpravidla obyčejné diferenciální rovnice dostačovat. Jeden ze způsobů, jak se s tímto problémem vypořádat, je implementace parciálních diferenciálních rovnic, které kromě času zohledňují i změny vůči jednomu či více směrům (Wang, Yang & Kuniya, 2016). Dalším způsobem zohlednění prostoru je určitý protiklad ke kompartmentovým modelům, tzv. agentní či také individuálně orientované modely, které sledují tzv. agenty a simulují je individuálně (Bauer, Beauchemin & Perelson, 2008). Agenty mohou být celé populace, některé entity či pouze jeden jedinec. Mimo jiné tento přístup umožňuje modelovat rozmanitost v chování sledovaných jedinců, která zpravidla vyplývá z pravděpodobnostních rozdělení pro dané systémy. To modelům dovoluje detailnost a dobře odpovídá skutečnosti, nicméně velké množství sledovaných entit také implikuje vysokou obtížnost analýz a dlouhé výpočetní časy, stejně jako velké množství parametrů velmi komplikuje možnost je spolehlivě odhadnout. I přesto agentní modely vhodně doplňují kompartmentové modely a rozšiřují znalosti zkoumaného jevu, což je jeden z důvodů vzrůstu počtu nových agentově orientovaných modelů v imunologii.

## 2.2 Tvorba modelu

Dobrý model by měl souhlasit s experimentálními daty a zahrnovat všechny důležité jevy, neboť v opačném případě jej nelze smysluplně použít. Proto model ještě před samotným použitím prochází několika fázemi, které postupně ověřují vlastnosti modelu. Samotný proces modelování se skládá ze čtyř základních činností, a to sestavování, studování, testování a použití. Defekty nalezené během jednotlivých fází vrací model zpět, aby mohly být opraveny a celý cyklus se opakuje. Není nutné, aby každý model prošel všemi zmíněnými fázemi nebo aby byly přesně ve zmíněném pořadí. Ve většině případů spolu jednotlivé body souvisejí a není tak dán striktní postup. Obrázek 3 reprezentuje vztahy jednotlivých fází.



Obrázek 3 – Fáze modelování

Ještě před tím, než začneme model sestavovat, měli bychom zkoumanému problému porozumět a ujasnit si cíl modelování. Teprve podle toho vybíráme typ modelu, určujeme jeho složitost a vybíráme relevantní veličiny a faktory. Pokud nebudeme vědět, co se ve zkoumaném systému děje, bude náš model, až na různé typy black box modelů<sup>1</sup>, nepřesný. Uveďme jednoduchý příklad. Řekněme, že náš model predikuje lineární povahu velikosti populace hrabošů na poli, avšak z experimentálně zjištěných dat víme, že počet hrabošů cyklicky osciluje. Zjistili jsme tedy, že v našem modelu opomíjíme nějakou část, která je zodpovědná za vznik oscilace. Samozřejmě nemusí existovat pouze jedna taková úprava vyvolávající oscilaci, takže se zpravidla vybírá ta, která nejlépe koresponduje s experimentálními daty. Takové vybírání by pak bylo součástí fáze testování.

Další z věcí, kterou si musíme ještě před tvorbou samotného modelu ujasnit, je komplexnost modelu. Ačkoliv jsou detailnější modely přesnější a lépe reflektují realitu, z hlediska použití to přináší mnoho negativních vlastností. Například více proměnných s sebou přináší mnoho parametrů, které je často velmi obtížné odhadnout. Model se tak stává méně srozumitelným a hůře aplikovatelným. Naopak s modely, které nejsou tak důkladné, se zachází o poznání jednodušeji, snadno je analyzujeme a studujeme, ale nesou s sebou větší míru nepřesností a řeknou nám toho o systému o poznání méně. Komplexnost modelu musí být na míru každého problému. Jako příklad vhodné detailnosti lze uvést mapy. Pokud na mapu celého světa vyneseme každou jednotlivou vesnici, bude velmi nepřehledná a bude nám dělat problémy ji používat. Pokud ale na mapě vyznačíme pouze hlavní pozemní komunikace, nicméně naším cílem je jít do lesa sbírat houby, pak bude tato mapa prakticky nevyužitelná. Je tedy důležité rozumět jevu, který modelujeme, a mít určený cíl, kterého tím chceme dosáhnout. Právě tímto způsobem se definují předpoklady, o které se celý model opírá.

Předpoklady lze chápat jako pevnou půdu, na které stojíme, když stavíme náš model. V dalších krocích je bereme jako univerzálně pravdivé, takže pokud je některý z nich nesprávný, bude ve

<sup>1</sup> Black box je článek systému, který přijímá data a posílá je zpět upravená, aniž bychom věděli, co se uvnitř děje. Valná většina dnešních algoritmů strojového učení s tímto pojmem nějakým způsobem pracuje.

výsledku nepravdivý i samotný model. S různými předpoklady si můžeme práci do jisté míry i ulehčit. Pokud modelujeme epidemii v rámci několika měsíců, tak můžeme zanedbat porodnost a přirozenou mortalitu, čímž se model zdatelně zjednoduší. Mezi další běžné předpoklady lze zařadit determinismus, spojitost či diskretnost systému atp.

Například předpokládejme, že populace bude bez limitujících faktorů růst úměrně velikosti populace. Deterministický model, který předpokládá, že k růstu dochází spojitě, lze zapsat jako jednoduchou diferenciální rovnici

$$\frac{dp}{dt} = ap$$

Zde  $p(t)$  je velikost populace v čase  $t$  a  $a$  je konstanta, která určuje rychlost růstu populace na jednoho jedince. K vyřešení použijeme metodu separace proměnných, podle které převedeme nezávislé proměnné na jednu stranu a závislé proměnné na druhou stranu rovnice a následně ji zintegrujeme:

$$\frac{1}{p} dp = a dt$$

$$\int \frac{1}{p} dp = \int a dt$$

$$\ln(p) = at + c$$

Z čehož nakonec dostáváme finální tvar

$$p(t) = p(0)e^{at}$$

s počáteční velikostí populace rovnou  $p(0)$ . Tento model nám tak říká, že by za našich předpokladů populace rostla exponenciálně.

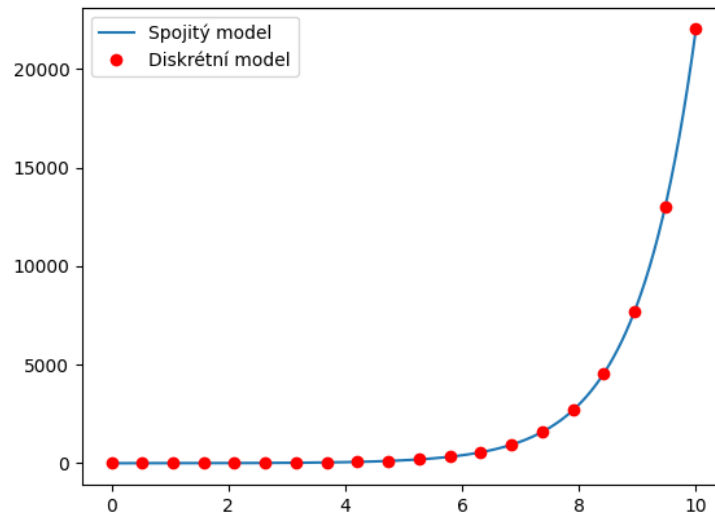
Naopak pokud budeme uvažovat diskretní růst, použijeme diferenční rovnici

$$d_{i+1} = bd_i$$

kde  $d_i$  je velikost  $i$ -té generace a  $b$  je konstanta určující rychlost růstu. Pokud diferenční rovnici vyřešíme, získáme rovnici

$$d_i = d_0 b^i$$

kteřá je analogická k předchozímu modelu. Dokonce poznamenejme, že pokud by populace byly na začátku stejně velké a rostou stejně rychle (neboli  $d_0 = p(0)$  a  $b = e^a$ ), jsou v časech  $t = i$  identické velikosti populací (obrázek 4).

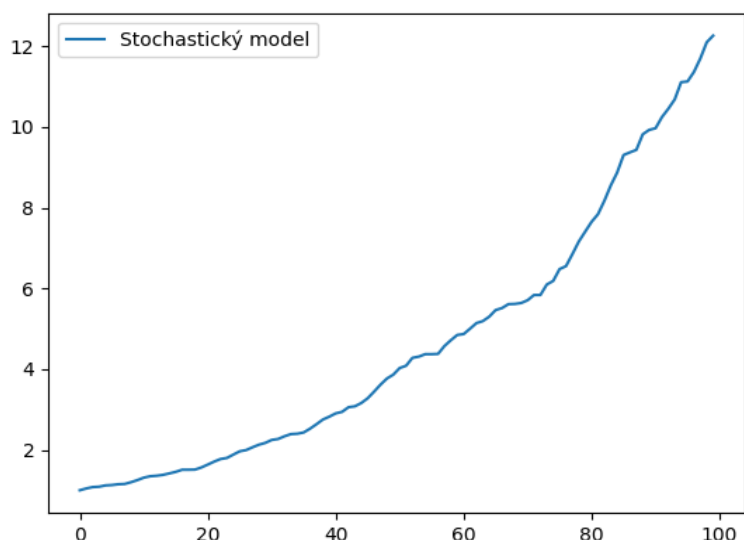


Obrázek 4 – Vykreslení spojitého a diskrétního populačního modelu pro  $d_0 = p(0)$  a  $b = e^a$

Výše jsme si ukázali rozdíl mezi spojítým a diskrétním modelem. Dalším možným dělením může být deterministický vs. stochastický přístup, přičemž dosud jsme uvažovali pouze první z nich. Ukážeme si tedy i druhou možnost. Stochastický model obsahuje náhodné veličiny a při různých opakováních může mít různé výstupy. Musíme tedy ve studovaném systému najít náhodný prvek. Tím není nic jiného než rychlost růstu populace. Zdůrazňuji, že pro výpočet nemůžeme využít vzorce  $p(t) = p(0)e^{at}$ , jelikož je řešením diferenciální rovnice  $\frac{dp(t)}{dt} = ap(t)$ , avšak funkce  $a(t)$  již není konstantní. Použijeme tedy namísto toho diferenční rovnici

$$d_{i+1} = bd_i$$

kde hodnota  $b \in (x_1; x_2)$  a při každé iteraci je z tohoto intervalu volena náhodně. Jeden z možných průběhů je vykreslen na obrázku 5. Můžeme si všimnout, že průběh je stále exponenciální (protože  $x_1 = 1$  a tedy  $b$  je vždy větší než 1), avšak člen  $b$  způsobuje, že sklon funkce je v každém bodě rozdílný.



Obrázek 5 – Stochastický populační model pro  $d_0 = 1$  a  $b \in (1; 1,05)$

## 2.3 Rovnice

Jakmile jsme si ujasnili, co od našeho modelu očekáváme, pokročíme dále a začneme pro něj sestavovat rovnice<sup>2</sup>. Aby byly všechny procesy přehledně uspořádány, můžeme si v této fázi vytvořit jejich grafické znázornění. Například schémata kompartmentových modelů znázorňují přesuny jedinců mezi jednotlivými kompartmenty (viz např. obrázek 1 a 7). Vztah mezi schématem a rovnicemi je ekvivalence. Rovnice můžeme utvářet sami anebo se můžeme inspirovat externími zdroji. Nejjednodušší možností je v literatuře najít model podobného systému, převzít jej, a pokud se pokoušíme zahrnout do modelu nové jevy či využíváme jiné předpoklady, vhodně jej upravit či rozšířit.

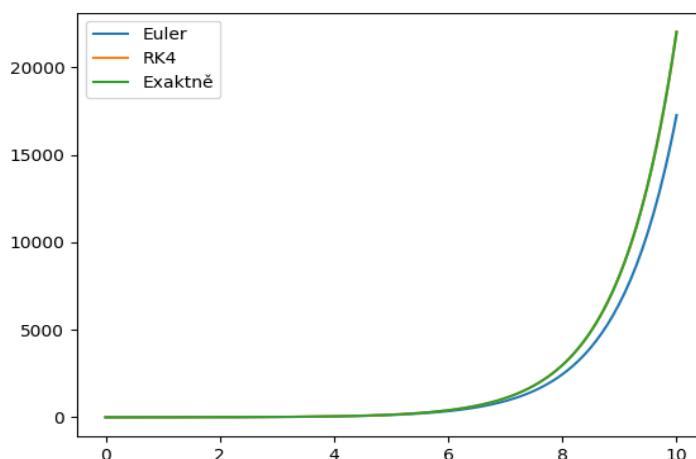
Po sestavení rovnic přichází na řadu jejich vyřešení. Rovnice lze řešit dvěma způsoby, a to analyticky a numericky. Analytické řešení představuje obecnou formu a nezávisí na numerických hodnotách parametrů. Společně s ním známe celé vztahy, z čehož vyplývá, že jsme schopni dosáhnout vysoké přesnosti. Nevýhodou tohoto způsobu je, že lze řešit jen zlomek případů a zpravidla i ty přinášejí své vlastní výzvy. Pokud selhává první způsob, zkusíme druhý. Numerické řešení je méně přesné a poskytuje nám informace jen o jedné konfiguraci, avšak v dnešní době máme velmi výkonné nástroje – počítače, které se specializují na počítání repetitivních příkladů, a s jejich pomocí jsme schopni provést miliony potřebných výpočtů. Při popisu virové dynamiky se využívá zejména numerických řešení systémů diferenciálních rovnic, což funguje následovně.

Při hledání křivky, u které známe počáteční bod a její diferenciální rovnici, využíváme definici derivace. Tím jsme schopni zjistit její tečnu v jakémkoliv bodě. Uděláme-li krok po této tečně

<sup>2</sup> Samozřejmě by bystrý čtenář mohl namítnout, že například model přepisu DNA se vyjadřuje pomocí teorie uzlů, která běžné rovnice nevyužívá, i přesto tím docházíme k výsledkům. Každopádně stále jednotlivé objekty porovnáváme – což je definice rovnice, popř. nerovnice. Tímto příkladem tedy ukazují, že bychom občas neměli nad rovnicemi smýšlet pouze v běžném slova smyslu, i když se zde omezím na ty nejčastější.

a pro tento bod uděláme další tečnu, získáme tím přibližný opis křivky. Chyba se postupně sčítá, ovšem zmenšením délky kroku opis křivky zpřesňujeme. Výše popsaná metoda se nazývá Eulerova a spadá jakožto nejjednodušší člen do rodiny Runge-Kutta (RK) algoritmů. Například metoda RK4 je ve své podstatě také Eulerova metoda, jen se určí vážený průměr čtyř kroků namísto jednoho. Já pro své účely v této práci využívám právě metodu RK4 (viz Příloha 1).

Na obrázku 6 je vidět přesnost jednotlivých řešičů při kroku o velikosti 0,05. Můžeme si všimnout, že RK4 víceméně splývá s exaktním řešením a exponenciála získaná Eulerovou metodou se liší jen nepatrně. Pro praktické účely je tedy numerické řešení zcela dostačující.



Obrázek 6 – Řešení jednotlivých metod při kroku  $\Delta x = 0,05$  pro diferenciální rovnici  $\frac{dy(x)}{dx} = y(x)$

## 2.4 Studium

Každý model se chová svým charakteristickým způsobem. Studium tohoto chování jsme schopni zjistit některé vlastnosti zkoumaného systému. Jednou ze zkoumaných vlastností je stabilita modelu. Z dlouhodobého hlediska má při stálých podmínkách většina modelů tendenci uchylovat se do tzv. ekvilibrií (rovnovážných stavů). To může vypadat mnoha způsoby. Nejčastěji se řešení modelu limitně blíží určité hodnotě, nebo vznikají tzv. limitní cykly. Prvně jmenované nastává například u populace s omezenými zdroji. Počet jedinců se sice zvyšuje, ale jelikož nemají bezmezné zdroje, růst se každým novým krokem zpomaluje a konverguje k určité konstantní hodnotě. Další podobou jsou tzv. limitní cykly typické tím, že u nich dochází k periodickým oscilacím. Jako příklad lze uvést Lotkúv-Volterrův model interakce dravec-kořist. Zvýšení populace kořisti implikuje, že dravci mají dostatek potravy a jejich populace vzroste. Tím pádem je loveno více a kořisti ubývá, což způsobí, že pro nedostatek potravy se sníží i počet dravců a kořisti přibude. Tento cyklus se opakuje donekonečna. Existují i modely vykazující tzv. chaotické chování, kdy se řešení nedostane ani do ekvilibria ani do limitního cyklu. V každém případě je standardním prvním krokem analýzy modelu hledání jeho ekvilibrií.



Další ze studovaných vlastností je stabilita. Zpravidla nás zajímá, zda případné existující ekvilibrium různá řešení modelu přitahuje nebo naopak odpuzuje. V tomto kontextu lze zmínit i bifurkační parametry, tedy parametry, pro které různé jejich hodnoty vedou k různým typům chování systému. Tím je například tzv. reprodukční číslo  $\mathcal{R}_0$ , které se používá, pokud dochází k šíření čehokoliv od virové nákazy v populaci do sledování velikosti populace jako takové. Víceméně popisuje, jaký je očekávaný počet sekundárních případů vyvolaných jedním jedincem neboli např. u epidemie jsme schopni zjistit, zda se nemoc bude šířit dále, či samovolně zanikne. Výpočet takových parametrů, jakým je reprodukční číslo, je pro praktické využití velmi užitečný.

Kromě výše uvedeného lze studovat i citlivost modelu na jednotlivé parametry. Pokud určíme citlivost pro nějaký parametr, zafixujeme všechny parametry kromě něj a porovnáme výsledky při jeho malých změnách. Tímto způsobem se dozvíme, jak přesně musíme parametry experimentálně měřit, anebo pokud se model v podstatě nemění i při velkých změnách, zjistíme, zda lze tento člen vynechat a zjednodušit ho.

## 2.5 Testování

Během fáze testování se ověřují předpoklady, struktura, parametry a předpovědi porovnáváním výsledků s experimenty. Využívají se k tomu data rozdílná od těch, které byly použity k odhadování modelových parametrů, pokud tak bylo během procesu učiněno. Předpovědi modelu by si neměly protřečít s jeho očekávanými vlastnostmi – např. pokud je růst populace omezen určitou hodnotou, pak by ho velikost populace neměla překračovat. Nejdůležitějším úkolem je zkoumat odlišnost modelu oproti pozorování. Vytvoří se statisticky průměrná chyba mezi predikcí  $P_i$  pro observaci  $O_i$ , kde  $i = 1, \dots, n$ . Typů průměrů existuje celá řada a každý z nich se používá za jiných okolností. Malé odchylky jsou způsobeny běžnými chybami v měření. Problém nastává, jestliže se pozorování a predikce modelu příliš liší. V takovém případě se nejspíše udělala chyba v jednom z předpokladů a model se vrací do první fáze.

## 2.6 Použití

V této chvíli je model již ověřený a lze ho použít v praxi, kde může pomáhat s mnoha úkoly. Kupříkladu díky předpovědi počasí víme, zda si s sebou brát deštník, dokážeme určit reprodukční číslo během pandemie a ze znalosti modelu ho omezovat, nebo pro podnik najít strategii maximálního zisku. Samotné matematické modelování se větví do mnoha oborů především podle oblasti uplatnění.

Použití modelů lze roztrdit do tří základních kategorií (ačkoliv spolu souvisí), a to jmenovitě porozumění, predikce a manipulace. Není nutné, aby každý model splňoval všechny anebo pouze jednu kategorii.

Porozumění – Pomocí modelu se dozvídáme nebo lépe rozumíme procesům, které probíhají uvnitř studovaného systému. Například pokud si nejsme jisti, jaké procesy zde probíhají, ze shody modelových dat s experimentálními můžeme formulovat hypotézu o možných příčinách

daného chování zkoumaného systému. Nebo ačkoliv již například známe jednotlivé procesy, z modelu zjišťujeme, jak jejich vzájemné interakce ovlivňují výsledek. Modely se tedy postupně stávají složitějšími s tím, jak naše porozumění stoupá.

Predikce/projekce – Jelikož matematické modely se snadno simulují, můžeme provádět tzv. *in silico* experimenty, kdy neprovádíme experimenty přímo, ale využíváme vytvořeného modelu. Tímto způsobem lze získat data, která jsou špatně či dokonce nejsou vůbec dostupná.

Manipulace – Pokud umíme vytvářet předpovědi či projekce, můžeme záměrně upravovat podmínky a proces ovlivnit. Nakonec zkoumáme důsledky různých manipulací a vybíráme ty, které se nám z hlediska cílů našeho modelování hodí nejvíce.

Uvedeme si příklad používání modelu. Představme si raketu na kosmodromu. Protože by v takovém případě bylo příliš drahé používat metodu pokus – omyl, byl před startem rakety utvořen model jejího pohybu v atmosféře. Porozumění by pak představovalo chápání vlivu odporu vzduchu, gravitaci či vliv tahu paliva. To, že z nějakých podmínek se raketa nedostane do vesmíru a spadne zpět na Zem, je predikce, a tím, že upravíme podmínky tak, aby se do vesmíru dostala, jsme provedli manipulaci.

Matematické modelování je rozsáhlý obor, pomocí kterého jsme schopni popsat nejrůznější systémy. Proces modelování zajišťuje, že se model postupně zlepšuje a lépe se shoduje s realitou. Následně nám vzniklé modely ulehčují práci a rozšiřují lidské poznání. Jako odvětví matematiky proniká čím dál více do mnoha vědních disciplín jako například do imunologie.

## 3. BIOLOGIE VIRŮ A IMUNITY

### 3.1 Viry

Virus je malý nebuněčný organismus, který se neumí sám o sobě rozmnožovat, ale musí pro replikaci využívat schopnosti živých buněk provádět proteosyntézu. Oproti jiným organismům jsou viry vysoce druhově a orgánově specifické, avšak jejich různorodost pokryje všechny typy buněk od těch živočišných a rostlinných až po bakterie. Klasifikujeme je podle typu hostitele, typu a povahy nukleové kyseliny, symetrie kapsidy a jejího tvaru, existence obalu a kde ho virus získává, dále také podle antigenní struktury a infekčnosti. Mezi nejčastější druhy patří nejrůznější kmeny chřipky, hepatitida A, B a C, Covid-19, vir klíšťové encefalitidy a mnoho dalších. Mohou se šířit skrze přenašeče jako je například krevsající hmyz, šíří se vzduchem např. v kapénkách, nebo zůstávají na infikovaném povrchu atp. Další možností je přímý kontakt s nakaženým jedincem (např. pohlavním stykem nebo skrze krev u HIV). Studium virů se zabývá větev mikrobiologie – virologie.

Jednu virovou částici nazýváme virion. Ta je složena z vnitřní části – nukleoidu a z vnější proteinové schránky – kapsidy. Obsahují vždy pouze jeden typ nukleové kyseliny. Tzv. obalené viry mají mimo kapsidy ještě dvojrstvý obal z proteinů a lipidů. Často se zde nachází i glykoproteiny, které utvářejí symetrické peploměry a slouží k lepší adsorpci buňkou. Ty se nacházejí například u viru chřipky typu A, který má na povrchu hemagglutinin (H), protein zodpovědný za vazbu viru na kyselinu sialovou nacházející se na povrchu cílových buněk, a neuraminidázu (N), která pomáhá uvolňovat viry po pučení z plazmatické membrány hostitelské buňky. Podle jejich typu se vir chřipky A dále dělí na kmeny a lze je zapsat např. jako N1H3, kde čísla určují typ daného glykoproteinu. Co se týče velikosti virionů, pohybuje se od 20 nm až do 300 nm. Například viry chřipky jsou velké přibližně 100 nm.

Jelikož se viry neumí rozmnožovat sami, musí se nejprve dostat do vnímavé buňky. Pod pojmem vnímavá buňka rozumíme tu, ve které dojde k úplnému reprodukčnímu cyklu viru. Zde využije již přítomného transkripčního a translačního aparátu a donutí hostitelskou buňku vytvářet své nové kopie. Po rozpadu buňky se uvolní nové viriony a napadají okolní buňky, čímž se proces opakuje. Viry mohou způsobovat i nádorová onemocnění, např. onkoviry svou genetickou informací sloučí s hostitelskou buňkou a naruší tím tumor-supresorové geny. Tím dochází k nekontrolovatelnému dělení buněk a vzniku nádorů.

### 3.2 Imunitní systém

Organismy se vůči virům snaží přirozeně bránit. Co se týče lidské imunitní reakce, rozlišujeme dvě složky – vrozenou a získanou imunitu. Vrozená je obecná a působí během několika minut. Oproti tomu získaná imunita je specifická a je účinná hlavně pro již prodělaná onemocnění. Patří k ní i tzv. humorální imunita, při níž jsou na vir vázány protilátky a vir se tím stává neškodným. Tyto protilátky, imunoglobuliny, jsou vytvářeny B-lymfocyty a v tomto případě se jedná o imunoglobulin M (IgM), který působí pouze prvních pár týdnů, a imunoglobulin G

(IgG). Imunitní reakci lze také rozdělit na lytickou a nelytickou. Prvně zmiňovaná odstraňuje a ničí nakažené buňky, zatímco její opak, nelytická reakce, se pomocí antigenů snaží ničit patogeny a brzdit jejich replikaci. Špatným vyvážením těchto dvou mechanismů dochází k poškození tkáně, anebo organismus vir nezvládne porazit a onemocnění přetrvává. Právě rozdílů mezi lytickou a nelytickou reakcí se využívá při vytváření modelů HBV, neboť jejich reakce souvisí s poškozením jater.

Mezi další základní imunitní reakci patří apoptóza. Jedná se o jev, kdy je buňka naprogramována se zničit při výskytu chyby. Pokud tento systém selže, zbývá ještě jeden mechanismus. Každá zdravá buňka vyrábí protilátky vůči tzv. „natural killer“ buňkám (přirozený zabiják, zkráceně NK, řazeny pod T-lymfocyty). Jakmile buňka nefunguje správně, přestává vyrábět tyto protilátky a je těmito buňkami odstraněna. Na likvidaci nakažených buněk se také podílí další druhy T-lymfocytů a monocyty s makrofágy. Zvláště T-lymfocyty v této oblasti představují důležitou složku. Jedná se o bílé krvinky, které zasahují jen na předem určené antigeny, jsou tedy součástí specifické imunity. Podle funkce se dále dělí na pomocné  $T_H$ -lymfocyty, supresorové  $T_{sup}$ -lymfocyty, cytotoxické  $T_{cyt}$ -lymfocyty (CTL) a již dříve zmíněné NK buňky.  $T_H$ -lymfocyty produkují cytokiny, čímž zahajují specifickou imunitní reakci. Podle druhu cytokinů rozlišujeme pomocné lymfocyty T1, které podporují cytotoxickou a buněčnou část imunity, a T2, které podporují B-lymfocyty a tvorbu protilátek.  $T_{sup}$ -lymfocyty moderují a tlumí průběh imunitní reakce a pomocí transformačního růstového faktoru (TGF- $\beta$ ) urychlují opravu poškozené tkáně. Nakonec CTL mají schopnost donutit buňky k apoptóze a případně ji cytotoxickými mechanismy zničí samy. Na jejich membránách se nachází protein T-buněčný receptor (TCR), který se váže na specifický antigen. Pokud se tedy při kontaktu s buňkou na buňku naváže, dostává lymfocyt signál pro její odstranění. Jelikož by jenom TCR nedostačoval funkci CTL, mají ještě podpůrný protein CD8, který pomáhá přidršet buňku s lymfocylem u sebe během aktivace. Odtud pochází jiný název pro CTL, a to CD8+ T buňky.

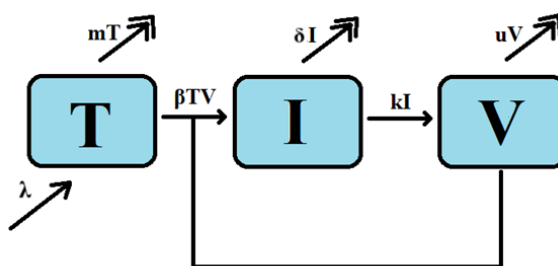
Při léčbě virových onemocnění se uplatňují tzv. antivirotika. Jedna z forem jejich působení je vnutit viru falešné stavební bloky nukleových kyselin, které si vezme do jeho genomu při replikaci. Protože neobsahují hydroxylovou skupinu a fosfor, stává se nový genom neaktivním. Jiné druhy antivirotik se spíše zaměřují na inaktivaci určitých virových enzymů, čímž omezují jeho infekčnost. Obecně však omezují počet virů a zpomalují jeho replikaci, což pomáhá pacientům s bojem proti viru a následným uzdravením.

## 4. MODELOVÁNÍ V IMUNOLOGII

Imunologie je odvětví medicíny a biologie studující dynamiku imunitního systému. Ten obsahuje mnoho vzájemně působících komponent, které zabraňují šíření patogenů. Sledovat jednotlivé mechanismy je často příliš obtížné. Modelováním tyto děje sjednocujeme a prohlubujeme naše porozumění. Zpravidla se využívá deterministických mechanistických modelů, neboť se předpokládá vysoký počet jedinců ve všech populacích, čímž se náhodné jevy redukuje. Cílem této kapitoly je krátce uvést příklady modelů a motivaci za jejich předpoklady.

### 4.1 Základní model

Za základní model virové infekce uvnitř hostitele se považuje model, který rozlišuje tyto kompartmenty (Perelson & Ribeiro 2018): zdravé buňky ( $T$ ), nakažené buňky ( $I$ ) a volné virové částice ( $V$ ). Tento model je podobný SIR modelu uvedenému výše, avšak vynechává populaci uzdravených, neboť výrobou virových částic je nakažená buňka zničena. Kromě toho se také předpokládá běžný vznik a zánik buněk a imunitní reakce se zde zobecňuje jako zánik virových částic danou rychlostí.



Obrázek 7 – Schéma interakcí mezi viry a buňkami

Zdravé buňky se vytvářejí rychlostí  $\lambda$ , umírají rychlostí  $m$  a jsou nakaženy s účinností  $\beta$  jakmile se vir setká se zdravou buňkou. Infikované buňky umírají rychlostí  $\delta$  a produkují viriony rychlostí  $k$ . Virové částice zanikají rychlostí  $u$ . Tyto předpoklady přepíšeme do tří rovnic:

$$\begin{aligned} \dot{T} &= \lambda - mT - \beta TV \\ \dot{I} &= \beta TV - \delta I \\ \dot{V} &= kI - uV \end{aligned} \quad (1)$$

Na obrázku 7 máme schéma interakcí mezi jednotlivými kompartmenty. Na obrázku 8 máme vykreslený průběh modelu (1) pro parametry z tabulky 2. Můžeme si všimnout prvotního peaku a následného směřování k určitému ekvilibriu. To lze vypočítat z definice jakožto konfiguraci systému, kde jsou časové derivace jednotlivých kompartmentů rovny nule. Dostaneme tedy soustavu rovnic:

$$0 = \lambda - mT - \beta TV$$

$$0 = \beta TV - \delta I$$

$$0 = kI - uV$$

Nejprve budeme uvažovat ekvilibrium bez nákazy (disease-free equilibrium, tj. DFE). V takové chvíli uvažujeme, že kompartmenty I a V jsou rovny nule. Po vyřešení dostáváme:

$$T = \frac{\lambda}{m}; \quad I = 0; \quad V = 0$$

Dopočteno pro hodnoty z tabulky 2:

$$T = 1000; \quad I = 0; \quad V = 0$$

Druhé ekvilibrium, které můžeme uvažovat je endemické ekvilibrium (EE). Namísto DFE už ovšem nenahrazujeme kompartmenty I a V nulou. Získáváme nenulové řešení:

$$T = \frac{u\delta}{\beta k}; \quad I = \frac{\lambda\beta k - mu\delta}{\delta\beta k}; \quad V = \frac{\lambda\beta k - mu\delta}{\beta u\delta}$$

Dopočteno pro hodnoty z tabulky 2:

$$T \approx 154; \quad I \approx 42; \quad V = 13750$$

Abychom mohli vyšetřit stabilitu těchto ekvilibrií, budeme potřebovat širší znalosti, které zatím ještě nemáme. Z tohoto důvodu se k tomuto příkladu vrátíme na konci podkapitoly 6.2, kde si na nich zároveň ukážeme samotný proces dokazování stability. Model (1) lze dále zobecňovat a upravovat podle vnitřních dějů, které chceme zakomponovat. Například Dai et al. (2014) uvažují nelineární vztah pro hodnoty parametru  $\beta$  a nahrazují ho spojitou a derivovatelnou funkcí  $f(V) : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+, f(0) = \beta, f'(V) < 0$  a  $f(\infty) = 0$ . Další možná úprava je, že pokud by celkový počet nakažených buněk byl jen malým zlomkem celkového počtu, či pokud předpokládáme, že vir se nemůže dostat do kontaktu se všemi buňkami, můžeme položit aproximaci, že nové zdravé buňky nevznikají a tím si ospravedlníme vynechání členu  $\lambda$ . Model (1) pak můžeme upravit do tvaru (2). Takový předpoklad ale můžeme použít jen v případě, že je dostatek zdravých buněk a vytváří se velmi pomalu.

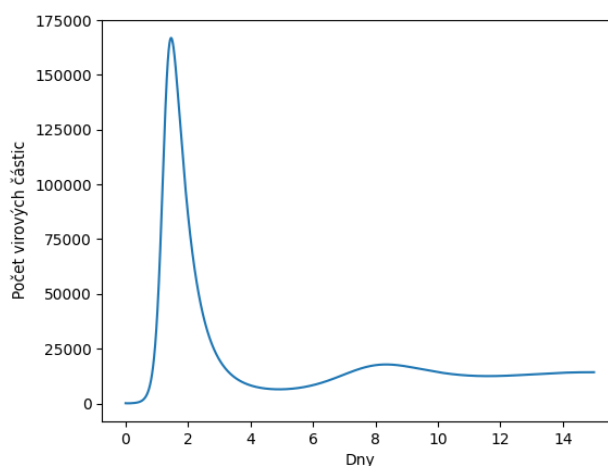
$$\dot{T} = -mT - \beta TV$$

$$\dot{I} = \beta TV - \delta I \tag{2}$$

$$\dot{V} = kI - uV$$

Symbol	Definice	Hodnota (SARS-CoV-2)
$\lambda$	Rychlost vzniku zdravých buněk	100/den
$m$	Přirozená úmrtnost zdravých buněk	0,1/den
$\beta$	Míra virové nákazy	$4 \cdot 10^{-5}$ /den
$\delta$	Úmrtnost nakažených buněk	2/den
$k$	Míra vzniku virových částic	$6,5 \cdot 10^3$ /den
$u$	Míra zániku virových částic	20/den
$\mu$	Míra přechodu buněk vystavených viru do produktivní fáze	0,33/den

Tabulka 2 – Parametry a jejich hodnoty pro SARS-CoV-2 podle Wang et al. 2020



Obrázek 8 – Množství virových částic podle modelu (1) při naze pro počáteční hodnoty  $T_0 = 10^3$ ,  $I_0 = 0$ ,  $V_0 = 100$  a parametry z tabulky 2

## 4.2 Model s latentní fází

Odaka (2021) ve své práci zmiňuje, že než se hostitelská buňka stane nakažlivou, prochází latentní fází. V epidemiologii označuje latentní fáze dobu mezi vstupem infekčního původce do organismu a nástupem infekčnosti nakaženého jedince. V našem případě pak mezi okamžikem, kdy virus vstoupí do buňky a kdy začne buňka produkovat virové částice. Tento model ji nezanedbává a přidává ji do základního modelu jako populaci  $I_1$ . Samotné nakažlivé buňky jsou pak označeny proměnnou  $I_2$ . Z latentní do infekční fáze buňky postupují rychlostí  $\mu$ .

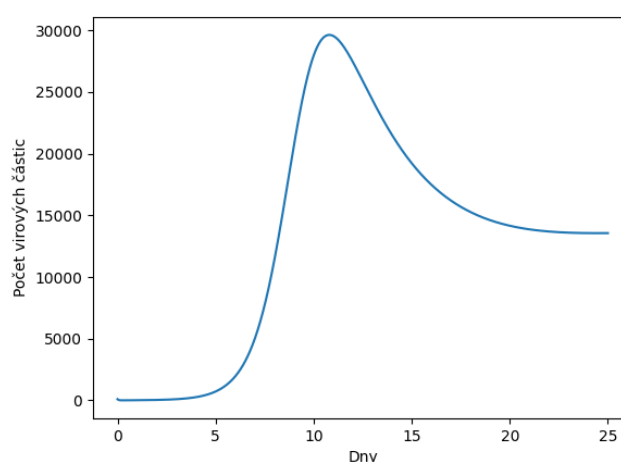
$$\dot{T} = \lambda - mT - \beta TV$$

$$\dot{I}_1 = \beta TV - \mu I_1 \quad (3)$$

$$\dot{I}_2 = \mu I_1 - \delta I_2$$

$$\dot{V} = k I_2 - u V$$

Průběh modelu (3) je vykreslen pro  $\mu = \frac{1}{3}$  a parametry z tabulky 2 na obrázku 9. Můžeme si zde všimnout, že za identických podmínek (základní model i tento pracují se stejnými parametry) se s modelem (1) liší v délce nástupu a trvání onemocnění. Zatímco nemoc podle modelu (1) nastoupí vcelku okamžitě a během 15 dní je víceméně pryč, podle modelu (3) nastupuje přibližně 5 dní a doba nemoci trvá mnohem déle, jelikož ani po 25 dnech se neblíží ekvilibriu. Rozdíly mezi modely (1) a (3) souhlasí s předpokladem účinku modelovaného děje. Právě správným zohledňováním biologických jevů získáváme přesnější modely.



Obrázek 9 – Množství virových částic podle modelu (2) s latentní fází při nákaze pro počáteční hodnoty  $T_0 = 10^3$ ,  $I_0 = 0$ ,  $V_0 = 100$  a pro  $\mu = \frac{1}{3}$  a parametry z tabulky 2

### 4.3 Sekundární terč

Příkladem vhodného zohlednění biologických jevů je např. model od Wang et al. (2020), kde uvádí, že byl zjištěn vysoký počet virových částic uvnitř lymfocytů u pacientů s SARS-CoV a MERS-CoV a také infekce T-lymfocytů u SARS-CoV-2. Z tohoto důvodu přidávají druhé cílové buňky  $T_2$  k původním buňkám tkáně  $T_1$ . Jelikož  $T_2$  reprezentují lymfocyty, které se podílejí na odstraňování nakažených buněk, vložili autoři do modelu člen  $-\omega T_2 I$ , který tento jev modeluje. Parametry jsou identické s těmi v tabulce 2, jen  $\lambda$  zde představuje vznik lymfocytů a  $\omega$  je úmrtnost způsobená vnitřní imunitní reakcí. Takto vznikají tyto rovnice:

$$\dot{T}_1 = -\beta T_1 V$$

$$\dot{T}_2 = \lambda - \beta T_2 V \quad (4)$$

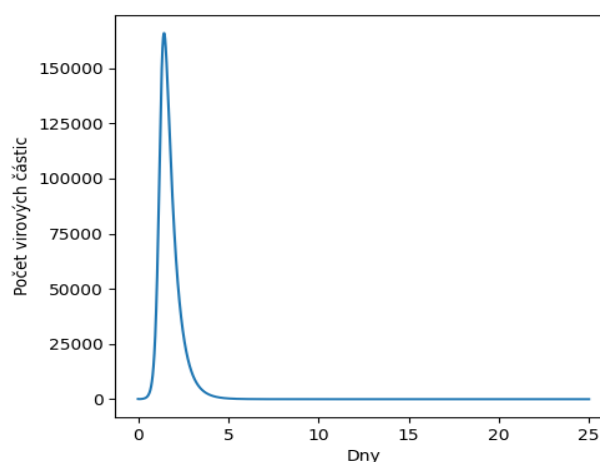


$$\dot{I} = \beta V(T_1 + T_2) - [\delta + \omega T_2]I$$

$$\dot{V} = kI - uV$$

Přísun T-lymfocytů autoři aproximují jako konstantu  $\lambda$ , neboť je podle nich v těle stále konstantí úroveň a vznik nových je pomalý. Podobné modely již byly vytvořeny i na HIV a virus chřipky.

Vykreslením modelu (4) pro  $\omega = 10^{-3}$  a parametry z tabulky 2 dostaneme obrázek 10. Rychlý nástup souvisí s větším množstvím náchylných buněk. Onemocnění náhle mizí kvůli zakomponované imunitní složce.



Obrázek 10 – Množství virových částic podle modelu (4) pro počáteční hodnoty  $T_{10} = 10^3, T_{20} = 0, I_0 = 0, V_0 = 100$  a pro  $\omega = 10^{-3}$  a parametry z tabulky 2

## 4.5 Virální synapse

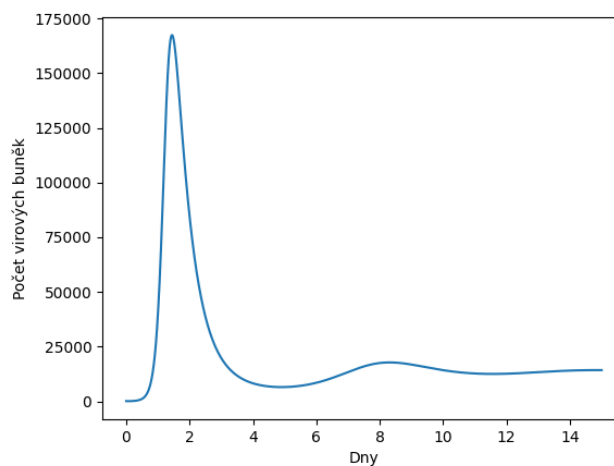
K šíření viru nemusí docházet pouze skrze interakci virových částic s tkáňovými buňkami, ale k přenosu infekce může dojít i kontaktem infikované buňky se zdravou. Tím se virus může vyhýbat mnoha imunitním reakcím. Tento efekt zohledňuje Pearce-Pratt-Phillipsův model (Pearce-Pratt et al. 1994), který přidává člen  $\beta_2 TI$  reprezentující interakci infikovaných buněk se zdravými. Model zachovává předešlou notaci,  $\beta_1$  a  $\beta_2$  jsou postupně míry infekce pro interakci viru s buňkou a interakce nakažené buňky se zdravou buňkou. Rovnice vypadají následovně:

$$\dot{T} = \lambda - mT - \beta_1 TV - \beta_2 TI$$

$$\dot{I} = \beta_1 TV + \beta_2 TI - \delta I \quad (5)$$

$$\dot{V} = kI - uV$$

Vykreslení modelu (5) pro  $\beta_2 = 10^{-4}$  a parametry z tabulky 2 vidíme na obrázku 11. Pokud ho porovnáme s vykreslením základního modelu (1), vidíme, že si jsou velmi podobné. Skutečně, jakmile bychom měnili velikost  $\beta_2$ , výsledek se bude měnit minimálně. Nebudeme se zde zabývat podrobnostmi, ovšem toto je příklad toho, že studovaný systém (v tomto případě infekce SARS-CoV-2) závisí na daném jevu pouze minimálně.



Obrázek 11 – Množství virových částic podle modelu s virální synapsí při nákaze pro počáteční hodnoty  $T_0 = 10^3$ ,  $I_0 = 0$ ,  $V_0 = 100$  a pro  $\beta_2 = 10^{-4}$  a parametry z tabulky 2

## 5. VIROVÁ HEPATITIDA B

Virus hepatitidy B (HBV) je zodpovědný za virovou infekci<sup>3</sup> postihující játra. Patří mezi DNA viry do rodiny Hepadnaviridae a v současné době je nemoc, kterou vyvolává, považována za jednu z nejnebezpečnějších virových onemocnění. HBV může způsobit akutní nebo chronickou hepatitidu, což souvisí s rozvojem cirhózy a rakoviny jater. Podle Světové zdravotnické organizace se počet chronicky nakažených odhaduje kolem 296 milionů (2019) s růstem 1.5 milionu nových případů za rok a například v roce 2019 způsobilo kolem 820 000 úmrtí spojených se selháním a rakovinou jater. V České republice je v posledních letech hlášeno kolem 80 akutních případů ročně, což představuje značný úspěch od 90. let, kdy docházelo k několika tisícům případům za rok. Ačkoliv se v rozvinutých zemích onemocnění příliš nevyskytuje, v jiných částech světa (Afrika a Asie) se vzhledem k nedostatečným hygienickým podmínkám jedná o vážné riziko. HBV se přenáší krví a tělními tekutinami, tudíž k nakažení může dojít přímým kontaktem s infikovanou krví, nechráněným pohlavním stykem, sdílením injekčních stříkaček, žiletek atp. a mezi nejčastější příčiny patří i přenos z matky na dítě během porodu. Nejnáchylnějšími osobami jsou novorozenci, u kterých se v 90 % případů nemoc rozvine do chronické podoby. U dospělých se do chronického stadia dostane méně jak 10 % případů.

Proniknutím viru do těla se aktivuje imunitní systém. Ten eliminuje kolem 90 % virů a zbytek se dostává krví do jater. Pomocí HBsAg (hepatitis B surface antigen, též známý jako australský antigen<sup>4</sup>) poznává jaterní buňku, vstoupí a začíná se replikovat. Infikovaná buňka váže HBcAg (hepatitis B core antigen) a obaluje jím DNA viru. Podle jeho přítomnosti je rozpoznán imunitním systémem. Stejný mechanismus se využívá i v lékařské diagnostice, kde se zjišťuje přítomnost tohoto antigenu v těle. Během imunitní reakce dochází k lýze hepatocytů a mezitím se snižuje schopnost jater vylučovat bilirubin, čímž dochází k dalšímu poškození tkáně. Pokud je imunitní odpověď příliš silná, dochází k poškození orgánu i samotnými T-lymfocyty. V závislosti na úspěšnosti reakce nastávají dvě situace, replikační a integrační. Při prvně jmenované zánět zůstává a existuje nemalá pravděpodobnost přechodu do cirhózy či karcinomu. Během druhé jmenované zánět ustává a virová DNA se integruje do genomu jaterních buněk. Takto je vir schopný přežít a po nějakém čase se začít znovu replikovat. Od proniknutí viru do těla uběhne kolem 30-180 dní, než se projeví první symptomy. Inkubační doba je bezpříznaková a jelikož se vir replikuje pomalu, zpravidla není ze začátku zjištěn imunitním systémem. Mezi následné symptomy patří žloutenka, vyrážka, tmavá moč, únava, nevolnost, zvracení a bolest břicha. Tato fáze se nazývá akutní. U některých případů přechází nemoc do chronické fáze (občas bez zjevné akutní fáze). Během ní dochází především k vyčerpání CTL, z čehož vyplývá, že vir setrvává, neboť zbylá část imunity nestačí na jeho odstranění. Některé články (např. Yi et al. 2010) jako jednu z příčin zmiňují nepřímou závislost mezi počtem virových částic a počtem T-lymfocytů. Předpokládá se, že některé proteiny HBV inhibují CTL, čímž dochází k jejich inaktivaci. Každopádně je v této oblasti potřeba dalšího výzkumu. Chronická fáze může mít benigní formu, během níž má pacient mírné klinické obtíže,

<sup>3</sup> Lze se setkat i se starším názvem pro hepatitidu B, a to pod titulem sérová žloutenka.

<sup>4</sup> Tento název byl přiřazen poté, co u první izolace z krevního séra byla použita krev australských aboridžinců.

lehce zvýšené jaterní testy a není infekční, anebo progredující formu, při které má pacient značné obtíže, činnost jater je narušena a je nadále infekční. Co se týče léčby, akutní onemocnění nemá žádnou přesně danou terapii a opírá se především o zmírnění symptomů. Především se předepisují léky chránící jaterní buňky a podporující jejich obnovu, aby se zabránilo případným komplikacím. Chronická infekce se léčí interferonem  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) a antivirotiky jako např. lamivudinem, který blokuje syntézu virové DNA.

## 6. MODEL

V této části vytvoříme nový model dynamiky HBV s imunitním systémem. Hlavním cílem bude v našem modelu zohlednit vyčerpávání cytotoxických T-lymfocytů, jak navrhuje např. Yi et al. (2010) nebo Tan et al. (2015), a sledovat jeho účinek na dynamiku infekce. Využijeme běžně používané metody modelování v imunologii, takže budeme uvažovat v čase spojitý, deterministický kompartmentový model.

### 6.1 Představení modelu

Budeme se inspirovat velmi podrobným modelem od Chenar et al. (2018), který je popsán 9 různými kompartmenty, které jmenovitě tvoří hostitelské buňky (imunní –  $R$ , nakažené –  $I$  a zdravé –  $T$ ), viry –  $V$ , interferony typu I –  $F_1$  a II –  $F_2$ , vrozená imunita (NK buňky –  $N$ ) a získaná imunita (protilátky –  $A$ , CTL –  $E$ ):

$$\dot{T} = d(1 - T) - \beta VT + \rho R - \varphi_1 T(F_1 + F_2)$$

$$\dot{I} = \beta VT - \delta I - [\mu_1(1 + s_1 F_1 + s_2 F_2)N + \mu_2(1 + s'_1 F_1 + s'_2 F_2)E + \varphi_2 F_2]I$$

$$\dot{F}_1 = p_1 I - \delta_1 F_1$$

$$\dot{F}_2 = p_2 E + p_3 N - \delta_2 F_2$$

$$\dot{N} = N(1 - N) + (q_1 F_1 + q_2 F_2)N$$

$$\dot{E} = r_e E(1 - E) + \alpha I E$$

$$\dot{R} = \varphi_1 T(F_1 + F_2) + \varphi_2 I F_2 - \rho R$$

$$\dot{V} = \frac{p}{1 + s_3 F_3 + s_4 F_4} I - cV - kAV$$

$$\dot{A} = d_a(1 - A) - kAV + qV$$

Následující tabulka představuje výčet modelovaných jevů a jejich tvar v modelu Chenar et al. (2018).

$d(1 - T), N(1 - N), r_e E(1 - E), d_a(1 - A)$	Přirozené udržování normální velikosti populace
$\beta VT$	Nakažení zdravé buňky
$\rho R$	Ztráta imunity imunních buněk
$\varphi_1 T(F_1 + F_2)$	Imunizace zdravých buněk
$\delta I, \delta_1 F_1, \delta_2 F_2, cV$	Přirozené úmrtí v dané populaci
$\mu_1(1 + s_1 F_1 + s_2 F_2)NI, \mu_2(1 + s'_1 F_1 + s'_2 F_2)EI$	Eliminace nakažených buněk pomocí $N$ a $I$ , zvýšená efektivita při vyšších hodnotách interferonů.

$\varphi_2 F_2 I$	Imunizace nakažených buněk
$p_1 I, p_2 E, p_3 N, qV$	Členy určující lineární změnu při změně jiného kompartmentu
$kAV$	Eliminace virových částic protilátkami
$\frac{p}{1 + s_3 F_3 + s_4 F_4} I$	Vznik virových částic

Tabulka 3 - Jevy obsažené v modelu Chenar et al. (2018)

Tento model je velice komplexní a obsahuje mnoho neznámých parametrů, které nejsme schopni zjistit experimentálně. To často není ideální. Vzhledem k důvodům pro vytvoření našeho modelu se pokusíme model Chenar et al. (2018) zjednodušit:

1. Budeme uvažovat, že interferony představují jen můstek při změnách velikostí některých kompartmentů. Za předpokladu, že interferony reagují dostatečně rychle, můžeme položit aproximaci, že se některé jevy dějí přímo bez časového zpoždění; vniká tak statická vazba některých proměnných, které tak můžeme dosadit do jiných dynamických rovnic a snížit dimenzionalitu modelu.
2. Nebudeme uvažovat imunitu hostitelských buněk. Z prvního zjednodušení vyplývá, že bude velikost kompartmentu  $R$  konstantní. Dále naše zjednodušení utvrdíme tím, že budeme považovat počet imunních buněk za zanedbatelně malý oproti počtu buněk zdravých.
3. Nebudeme uvažovat NK buňky. Vzhledem k vynechání dynamiky interferonů jsou kompartmenty  $N$  a  $E$  podobné a jednoduše lze říci, že NK buňky budou pouze zkoumaný jev na CTL tlumit. Změnu provádíme kvůli cíli tohoto modelu – abychom mohli lépe studovat vlivy výše zmíněného procesu na CTL, jejichž počet se mění za podobných okolností, ovšem nejsou ovlivněny jevem, který chceme zahrnout. Model budeme tedy studovat v ekvilibriu pro NK nebo blízko něho, kde bude změna v jejich počtu dostatečně rychlá, abychom mohli provést aproximaci, jak je vysvětleno výše. Naopak zachováme protilátky, které souvisí s rozdílnými veličinami.
4. Namísto logistického růstu pro CTL použijeme jako aproximaci růst lineární. Důvody k tomuto kroku jsou podobné jako u Wang et al. (2020) u modelu (3). Podle nich je v těle stálá konstantní úroveň lymfocytů a vznik nových je pomalý.

Model jsme tedy zjednodušili a vytvořili jsme nový. Jeho schéma je zobrazeno na obrázku 12. Ten bude obsahovat tyto kompartmenty:

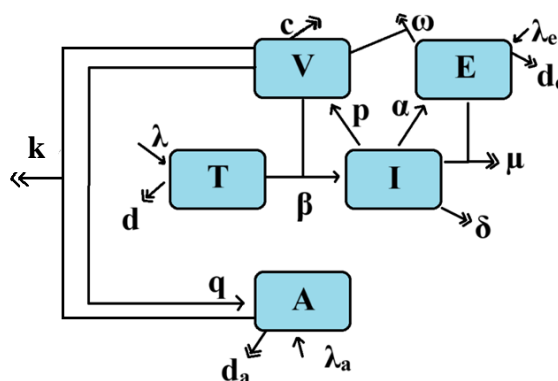
Kompartment	Definice
I	Nakažené hostitelské buňky
V	Virové částice
T	Zdravé a náchylné hostitelské buňky
E	CTL
A	Protilátky

Tabulka 4 – Popis vybraných populací

A bude zahrnovat tyto jevy (velká písmena značí jednotlivé populace, malá písmena značí konstanty pro jednotlivé děje):

Infikování zdravé buňky virem	$\beta VT$
Odstraňování nakažených buněk pomocí CTL	$\mu IE$
Tvorba virových částic z nakažených buněk	$pI$
Odstraňování virových částic protilátkami	$kAV$
Vzrůst CTL při zvýšeném počtu nakažených buněk	$\alpha IE$
Vzrůst protilátek při zvýšeném počtu virových částic	$qV$
Smrt jedinců ve vybrané populaci (I, V, T, E, A)	$\delta I, cV, dT, d_e E, d_a A$
Vznik nových jedinců ve vybrané populaci (T, E, A)	$\lambda, \lambda_e, \lambda_a$

Tabulka 5 – Popis a matematický tvar zahrnutých jevů



Obrázek 12 – Grafické znázornění jevů v modelu

V takovém případě bychom mohli sestavit model takto:

$$\dot{I} = \beta VT - \delta I - \mu IE$$

$$\dot{V} = pI - cV - kAV$$

$$\dot{T} = \lambda - dT - \beta VT$$

$$\dot{E} = \lambda_e - d_e E + \alpha IE$$

$$\dot{A} = \lambda_a - d_a A + qV - kAV$$

Nyní se pokusíme vyjádřit vyčerpávání CTL. Počet lymfocytů je inverzně úměrný k počtu virů (Tan et al. 2015, Yi et al. 2010), to znamená, že zvyšováním počtu virů by se měl snižovat počet lymfocytů. Dále intuitivně platí, že čím více bude CTL, tím více se jich vyčerpá<sup>5</sup>. Využitím těchto předpokladů utvoříme člen  $-\omega EV$ , který výše uvedené podmínky splňuje.

Takto tedy sestavíme novou soustavu rovnic, v níž je již zakomponován zmíněný jev:

<sup>5</sup> To stejné lze vysvětlit i tak, že aby se CTL vyčerpaly, musí se setkat s látkou příslušející viru, a proto použijeme součin jako model setkávání se E a V.

$$\begin{aligned}\dot{I} &= \beta VT - \delta I - \mu IE \\ \dot{V} &= pI - cV - kAV \\ \dot{T} &= \lambda - dT - \beta VT\end{aligned}\tag{7}$$

$$\dot{E} = \lambda_e - d_e E + \alpha IE - \omega EV$$

$$\dot{A} = \lambda_a - d_a A + qV - kAV$$

Tento člen jsem přidal sám podle informací zjištěných v biologických člancích Tan et al. (2015) a Yi et al. (2010). Jedná se tedy o novou soustavu.

## 6.2 Základní analýza – teorie

Pokud chceme studovat kompartmentové modely podrobněji, musíme je nejprve definovat obecně. V následujících řádcích budeme vycházet z práce van den Driessche & Watmough (2002).

Uvažujme různorodou populaci, kterou lze rozdělit do homogenních částí jako  $x = (x_1, \dots, x_n)^t$ , kde  $x_i \geq 0$  je velikost části populace v daném kompartmentu. Pro snadnější manipulaci bude prvních  $m$  kompartmentů reprezentovat nakažené jednotlivce. Také definujeme  $X_s$  jako množinu všech stavů bez nákazy (nadále DFE):

$$X_s = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, \dots, m\}$$

Dále si definujeme:

- $\mathcal{F}_i(x)$  je rychlost, s jakou přibývají nové infekce v jednom kompartmentu
- $\mathcal{V}_i^+(x)$  je rychlost, s jakou přicházejí do kompartmentu jedinci jinak než nakažením
- $\mathcal{V}_i^-(x)$  je rychlost, s jakou jedinci daný kompartment opouštějí

Poslední dva členy sjednotíme jako:  $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$  a vytvoříme tak základní rovnici pro kompartmentové modely:

$$\dot{x}_i = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x)\tag{8}$$

Uvedené funkce splňují následující předpoklady:

$$(P1) \quad x \geq 0 \Rightarrow \mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0; i = 1, \dots, n$$

To vyplývá již z definice, kdy každá funkce reprezentuje přesun jedinců.

$$(P2) \quad x_i = 0 \Rightarrow \mathcal{V}_i^-(x) = 0$$

Pokud je kompartment prázdný, nemůže z něj být přemístěn žádný jedinec.

$$(P3) \quad \mathcal{F}_i = 0 \Leftrightarrow i > m$$



Toto vyplývá již z definice.

$$(P4) \quad x \in X_S \Rightarrow \mathcal{F}_i(x) = 0 \wedge \mathcal{V}_i^+(x) = 0; \quad i = 1, \dots, m$$

Tímto tvrzením zajišťujeme, že pokud je populace bez nákazy, pak bez ní i zůstane.

$$(P5) \quad \mathcal{F}(x) = 0 \Rightarrow \forall \text{ vlastní čísla } Df(x_0) \text{ mají zápornou reálnou část, kde } Df(x_0) \equiv [\partial f_i / \partial x_j] \text{ je Jakobiho matice.}$$

Jinak řečeno při nulové míře nových infekcí se bude systém přibližovat DFE. Při vychýlení z DFE se do něj vrátí podle linearizovaného systému:

$$\dot{x} = Df(x_0)(x - x_0) \quad (9)$$

Ještě si definujme termíny Z-matice a M-matice. Nechť  $s(A)$  značí nejvyšší reálnou část vlastních čísel matice  $A$  (spektrální abscissa) a nechť  $\rho(A)$  značí nejvyšší absolutní hodnotu vlastních čísel matice  $A$  (spektrální poloměr). Matice  $B = [b_{ij}]$  je Z-maticí, pokud  $b_{ij} \leq 0$  pro všechna  $i \neq j$ . Pokud  $B = sI - P$ , kde  $I$  je jednotková matice,  $P$  je nezáporná matice a  $s > \rho(P)$ , pak  $B$  je regulární M-matice. Pokud  $s = \rho(P)$ , pak  $B$  je singulární M-matice. Za těchto předpokladů platí následující věta:

**Věta 1.** Pokud  $x_0$  je DFE ekvilibrium systému (8) a  $f_i(x)$  splňuje předpoklady (P1) – (P5), pak Jakobiho matice  $D\mathcal{F}(x_0)$  a  $D\mathcal{V}(x_0)$  odpovídající funkcím  $\mathcal{F}(x)$  a  $\mathcal{V}(x)$  v bodě  $x_0$  lze zapsat jako:

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

Kde  $F$  a  $V$  jsou matice  $m \times m$  definovány jako:

$$F = \left[ \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad a \quad V = \left[ \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]; \quad 1 \leq i, j \leq m$$

Dále,  $F$  je nezáporná,  $V$  je regulární M-matice a všechna vlastní čísla  $J_4$  mají kladnou reálnou část.

**Důkaz.** Nechť  $x_0 \in X_S$  je DFE. Podle (P3) a (P4) platí, že  $(\partial \mathcal{F}_i / \partial x_j)(x_0) = 0 \Leftrightarrow (i > m) \vee (j > m)$ . Dále podle (P2) a (P4) platí, že  $x \in X_S \Rightarrow \mathcal{V}_i(x) = 0, i \leq m$ . Tím pádem  $(\partial \mathcal{V}_i / \partial x_j)(x_0) = 0, i \leq m \wedge j > m$ . Nezápornost  $F$  vyplývá z (P1) a (P4).

Nechť  $\{e_j\}$  je standardní báze. Pak pro  $j = 1, \dots, m$  platí:

$$\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \left( \frac{\mathcal{V}_i(x_0 + he_j) - \mathcal{V}_i(x_0)}{h} \right)$$

Pokud je  $x_0$  DFE, pak podle (P2) a (P4) platí, že  $\mathcal{V}_i(x_0) = 0, i = 1, \dots, m$  a pokud  $i \neq j$ , pak  $i$ -tá složka  $x_0 + he_j = 0$  a z (A1) a (A2) vychází, že  $\mathcal{V}_i(x_0 + he_j) \leq 0$ . Proto  $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} \leq 0$  pro  $i \leq m$  a  $j \neq i$  a  $V$  je Z-matice. Přidáním (P5) dostáváme, že všechna vlastní čísla matice  $V$  mají

kladnou reálnou část. Snadno z těchto tvrzení vidíme, že  $V$  je regulární M-matice a vlastní čísla  $J_4$  mají kladnou reálnou část. ■

Důležitou veličinou je základní reprodukční číslo. K jeho odvození využijeme věty nacházející se výše. Abychom určili výsledek typického infekčního jedince v populaci, využijeme linearizovaného systému (2) bez reinfekce. Tento systém můžeme vyjádřit jako:

$$\dot{x} = -D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0) \quad (10)$$

Podle (P5) je v tomto systému DFE lokálně asymptoticky stabilní a můžeme tedy použít (10) pro malý počet infekčních jedinců. Položme  $\psi_i(0)$  jako prvotní počet infekčních jedinců v kompartmentu  $i$  a  $\psi(t) = (\psi_1(t), \dots, \psi_m(t))^t$  je zbývající počet těchto jedinců v čase  $t$ . Můžeme si všimnout, že vektor  $\psi$  představuje prvních  $m$  prvků  $x$ , z čehož lze vyvodit, že užitím (10) a Věty 1 dostaneme  $\psi'(t) = -V\psi(t)$ , rovnicí, jejímž řešením je  $\psi(t) = \exp(-Vt)\psi(0)$ . Dále podle Věty 1 víme, že matice  $V$  je regulární M-matice, a tudíž je invertibilní a všechny její vlastní čísla mají kladnou reálnou část. Z toho snadno vidíme, že pokud zintegrujeme funkci  $F\psi(t)$  od nuly do nekonečna, dostaneme počet nově nakažených vzniklým díky původně infekčním jedincům jako vektor  $FV^{-1}\psi(0)$  (jednoduše si z diferenciální rovnice pro  $\psi$  vyjádříme levou stranu). Samotné reprodukční číslo definujeme jako:

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) \quad (11)$$

Zde  $\rho(A)$  značí spektrální poloměr matice  $A$ . Intuice za tímto krokem se může zdát velmi nejasná a silně se opírá o abstraktní zobrazení povahy matic atp. Pro hlubší pochopení je vhodný např. Brouwer (2022) nebo van den Driessche (2002). Následující věta říká, že hodnota  $\mathcal{R}_0$  je kritickým parametrem pro stabilitu DFE.

**Věta 2.** Pokud  $x_0$  je DFE, pak je  $x_0$  lokálně asymptoticky stabilní pro  $\mathcal{R}_0 < 1$ , avšak pro  $\mathcal{R}_0 > 1$  je nestabilní, kde  $\mathcal{R}_0$  je definováno v (11).

**Důkaz.** Necht'  $J_1 = F - V$ . Z vlastností matic  $F$  a  $V$  vyplývá, že  $-J_1 = V - F$  je Z-matice. Využijeme pro ni tedy dvě lemmata od van den Driessche (2002).

**Lemma 1.** Necht'  $H$  je regulární M-matice a předpokládejme, že  $B$  a  $BH^{-1}$  jsou Z-matice. Pak  $B$  je regulární M-matice právě tehdy, když  $BH^{-1}$  je regulární M-matice.

**Lemma 2.** Necht'  $H$  je regulární M-matice a předpokládejme, že  $K \geq 0$ . Pak

- (i)  $(H - K)$  je regulární M-matice právě tehdy, když  $(H - K)H^{-1}$  je regulární M-matice.
- (ii)  $(H - K)$  je singulární M-matice právě tehdy, když  $(H - K)H^{-1}$  je singulární M-matice.

Z toho vyplývá, že  $s(J_1) < 0 \Leftrightarrow -J_1$  je regulární M-matice, přičemž  $s(A)$  značí nejvyšší reálnou část všech vlastních čísel matice  $A$ . Jelikož  $FV^{-1}$  je nezáporná,  $-J_1V^{-1} = I - FV^{-1}$  je také Z-matice. Použitím Lemmatu 1, kde  $H = V$  a  $B = -J_1$ , dostáváme, že  $-J_1$  je regulární M-

matice, právě tehdy když  $I - FV^{-1}$  je regulární M-matice. Dále jelikož je  $FV^{-1}$  nezáporná, všechny její vlastní čísla mají menší velikost nebo jsou rovny  $\rho(FV^{-1})$ . Tudíž  $I - FV^{-1}$  je regulární M-matice právě tehdy, když  $\rho(FV^{-1}) < 1$ .

Proto  $s(J_1) < 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0 < 1$ .

Podobně,  $s(J_1) = 0 \Leftrightarrow -J_1$  je singulární M-matice

$\Leftrightarrow I - FV^{-1}$  je singulární M-matice

$\Leftrightarrow \mathcal{R}_0 = 1$

Druhá ekvivalence pro  $\mathcal{R}_0 > 1$  plyne podobně z lemmatu 2, kde  $H = V$  a  $K = F$ . Tím pádem  $s(J_1) = 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0 = 1$  a  $s(J_1) > 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0 > 1$ .

■

Dále je vhodné analyzovat stabilitu řešení systému. To lze udělat tak, že linearizujeme okolí fázového prostoru tohoto řešení (to může být nejen DFE ale i endemické ekvilibrium EE). Platí následující věta (uvedeme ji bez důkazu).

**Věta 3.** (Routh-Hurwitzova věta) Pokud všechna vlastní čísla Jakobiánu matice mají záporné reálné části, pak řešení je asymptoticky stabilní. Pokud má alespoň jedno vlastní číslo kladnou reálnou část, pak je řešení nestabilní. Pokud maximální reálná část všech vlastních čísel je rovna nule, pak Jakobiho matice nedokáže charakterizovat stabilitu.

Nyní si na modelu (1) ukážeme výpočet  $\mathcal{R}_0$  a důkazy stability DFE a EE. Začneme výpočtem reprodukčního čísla.

Sestavíme si nejprve vektory  $\mathcal{F}$  a  $\mathcal{V}$ . Jediný člen, kterým se do kompartmentu nakažených dostávají noví jedinci jinak než z jiného kompartmentu nakažených, je  $\beta TV$ . Dostáváme tedy:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta TV \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}; \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} \delta I \\ uV - kI \\ mT + \beta TV - \lambda \end{bmatrix}$$

Nyní vypočteme Jacobiho matici a zachováme pouze část týkající se nakažených a nyní již budeme uvažovat konfiguraci v DFE.

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}; \quad V = \begin{pmatrix} \delta & 0 \\ -k & u \end{pmatrix} \Rightarrow V^{-1} = \frac{1}{u\delta} \begin{pmatrix} u & 0 \\ k & \delta \end{pmatrix}$$

A tyto matice již jen vynásobíme a vypočteme nejvyšší vlastní číslo:

$$FV^{-1} = \frac{1}{u\delta} \begin{pmatrix} 0 & \beta T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u & 0 \\ k & \delta \end{pmatrix} = \frac{1}{u\delta} \begin{pmatrix} \beta T_0 k & \beta T_0 \delta \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Z čehož vyplývá charakteristická rovnice:

$$\frac{1}{u\delta}(x - \beta T_0 k)x = 0$$

Kde  $x$  značí vlastní číslo. Rovnou vidíme, že nejvyšší vlastní číslo bude to nenulové, a tedy reprodukční číslo je:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta k T_0}{u\delta} = \frac{\beta k \lambda}{u\delta m}$$

neboť  $T_0 = \lambda/m$ , jak plyne z rovnice (1). S touto znalostí budeme pokračovat v důkazu stability DFE. Sestavíme si Jacobiho matici:

$$J(DFE) = \begin{pmatrix} -\delta & \beta T_0 & \beta V_0 \\ k & -u & 0 \\ 0 & -\beta T_0 & -\beta V_0 - m \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta & \frac{\beta \lambda}{m} & 0 \\ k & -u & 0 \\ 0 & -\frac{\beta \lambda}{m} & -m \end{pmatrix}$$

Abychom mohli použít Routh-Hurwitzovo kritérium, napíšeme charakteristickou rovnici matice  $J(DFE)$ .

$$(m+x)(u+x)(\delta+x) - (m+x)k\beta \frac{\lambda}{m} = 0$$

Vytknutím závorky  $(m+x)$  vidíme, že první řešení  $x_1 = -m < 0$  a dále řešíme rovnici:

$$(u+x)(\delta+x) - k\beta \frac{\lambda}{m} = 0$$

Vzniká nám zde podmínka, že DFE je stabilní jen a pouze pokud  $k\beta T_0 < u\delta$ , což je jinak řečeno, že reprodukční číslo musí být menší než jedna. Můžeme toto tvrzení dokázat buď Descartovým znaménkovým pravidlem (Xiaoshen 2004), ale zatím si vystačíme s jednoduchým porovnáním, kdy:

$$(u+x)(\delta+x) = k\beta \frac{\lambda}{m}$$

- (i)  $\mathcal{R}_0 < 1 \Leftrightarrow k\beta \frac{\lambda}{m} < u\delta \Rightarrow$  aby se jednotlivé členy rovnaly, musí být  $x_{4,5} < 0$ , kde  $x_4$  a  $x_5$  jsou zbývajícími kořeny rovnice.
- (ii)  $\mathcal{R}_0 > 1 \Leftrightarrow k\beta \frac{\lambda}{m} > u\delta \Rightarrow$  aby se jednotlivé členy rovnaly, musí být  $x_{4,5} > 0$ .

Ke studiu stability EE využijeme taktéž Routh-Hurwitzův teorém. Jelikož je postup analogický předchozímu výpočtu, vynechávám první kroky a začnu od charakteristické rovnice.

$$x^3 + x^2 \left( \delta + u + \frac{\lambda\beta k}{u\delta} \right) + x(\delta + u) \frac{\lambda\beta k}{u\delta} + (\lambda\beta k - mu\delta) = 0$$

Zde  $x$  je opět vlastní číslo. Z Descartova znaménkového pravidla (Xiaoshen 2004) víme, že aby rovnice neměla kladné kořeny, musí být poslední člen kladný (nulové kořeny neuvažujeme, snadno toto tvrzení dokážeme dosazením do polynomu). To nastane, jakmile bude reprodukční číslo větší než jedna.

### 6.3 Základní analýza – aplikace na model

Nyní již máme definována obecná tvrzení a postupy pro analýzu kompartmentových modelů. V následujících řádcích je budeme využívat pro konkrétní případ našeho modelu HBV s imunitním systémem (7). Začneme studiem omezenosti systému, zjistíme DFE a jeho stabilitu, vypočteme reprodukční číslo a následně se budeme věnovat endemickému ekvilibriu.

Začneme počáteční podmínkou: z biologického významu proměnných uvažujeme systém (7) s počátečními podmínkami:

$$I(0) \geq 0, V(0) \geq 0, E(0) \geq 0, A(0) \geq 0, T(0) > 0 \quad (12)$$

**Lemma 4.** Při (12) jsou pro  $t > 0$  všechna řešení systému (7) nezáporná.

Důkaz.  $\dot{T}|_{T=0} = \lambda$ ,  $\dot{E}|_{E=0} = \lambda_e$ ,  $\dot{A}|_{A=0} = \lambda_a + qV > 0$  a  $\dot{I}|_{I=0} = \beta VT$ ,  $\dot{V}|_{V=0} = pI \geq 0$

Také necht'  $\tau > 0$  je první čas, kdy  $T(\tau) = 0$ . Ze 3. rovnice (7) máme

$$\dot{T}(\tau) = \lambda > 0 \Rightarrow t \in (\tau - \varepsilon, \tau): T(t) < 0$$

Což je spor s předpokladem (12). Analogicky i pro rovnice pro  $E$  a  $A$ .

Opět necht'  $\tau > 0$  je první čas, kdy  $I(\tau) = 0$ . Z 1. rovnice (7) máme

$$I(\tau) = \beta VT \geq 0 \Rightarrow t \in (\tau - \varepsilon, \tau): I(t) \leq 0$$

Pokud platí ostrá nerovnost, jedná se o spor s předpokladem (12). V případě, že  $I(0) = 0$ , tvrzení se shoduje s podmínkou (12). Analogicky pro rovnici pro  $V$ .

■

**Lemma 5.** Pro systém (7) při podmínce (12)  $\exists M > 0: I(t), V(t), T(t), E(t), A(t) < M$ .

Důkaz. Necht'  $N = T + I$ . Pak

$$\dot{N} = \lambda - dT - \delta I - \mu IE \leq \lambda - aN; a = \min(d, \delta)$$

a integrací dostáváme  $N \leq \frac{\lambda}{a}$ . Jelikož  $I, T \leq N \leq \frac{\lambda}{a}$ , dále pro  $V$  a  $A$  platí:

$$\dot{V} = pI - cV - kAV \leq p \frac{\lambda}{a} - cV \Rightarrow V(t) \leq \frac{p\lambda}{ca}$$

$$\dot{A} = \lambda_a - d_a A + qV - kAV \leq \lambda_a - d_a A + \frac{q\lambda p}{ca} \Rightarrow A(t) \leq \frac{\lambda_a}{d_a} + \frac{qp\lambda}{cad_a}$$

A nakonec pro CTL využijeme znalosti o omezenosti ze zbylých funkcí:

$$\dot{E} + \left( d_e + \omega \frac{p\lambda}{ca} - \alpha \frac{\lambda}{a} \right) E \leq \lambda_e \Rightarrow E(t) \leq \frac{\lambda_e}{d_e + \omega \frac{p\lambda}{ca} - \alpha \frac{\lambda}{a}}$$

Zde vzniká podmínka rozlišitelná v rovnici pro  $E$ . Aby byla  $E(t)$  omezená shora, musí platit

$$d_e + \omega V(t) > \alpha \frac{\lambda}{a}$$

kde hodnoty  $V(t)$  se mohou pohybovat od 0 do  $\frac{p\lambda}{ca}$ .

Nyní můžeme definovat  $M$  jako

$$M = \max \left( \frac{\lambda}{a}, \frac{\lambda_e}{d_e + \omega \frac{p\lambda}{ca} - \alpha \frac{\lambda}{a}}, \frac{p\lambda}{ca}, \frac{\lambda_a}{d_a} + \frac{qp\lambda}{cad_a} \right); \quad a = \min(d, \delta)$$

■

**Věta 6.** Funkce  $I$ ,  $V$ ,  $T$ ,  $E$ ,  $A$  jsou omezené.

Důkaz. Tvzení vyplývá z definice omezenosti a lemmat 1 a 2.

■

**Lemma 7.** DFE systému (7) existuje, je pro tento systém jediné a je ve tvaru  $DFE = (0, 0, \frac{\lambda}{d}, \frac{\lambda_e}{d_e}, \frac{\lambda_a}{d_a})$

Důkaz. Pro DFE platí:  $I = V = 0$  a zároveň  $\dot{I} = \dot{V} = \dot{T} = \dot{E} = \dot{A} = 0$ .

Dosadíme tedy do systému (7):

$$0 = \lambda - dT$$

$$0 = \lambda_e - d_e E$$

$$0 = \lambda_a - d_a A$$

Z čehož následně vyplývá i jediné řešení  $DFE = (0, 0, \frac{\lambda}{d}, \frac{\lambda_e}{d_e}, \frac{\lambda_a}{d_a})$ .

■

Nyní jsme schopni vypočítat reprodukční číslo infekce popsané systémem (7).

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta VT \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} \delta I + \mu IE \\ -pI + cV + kAV \\ -\lambda + dT + \beta VT \\ -\lambda_e + d_e E - \alpha IE + \omega EV \\ -\lambda_a + d_a A - qV + kAV \end{bmatrix}$$

Protože  $m = 2$  (infekční kompartmenty jsou  $I$  a  $V$ ), sestavením příslušných Jakobiho matic získáváme matice  $F$  a  $V$  vyčíslené v DFE.

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta T_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad V = \begin{pmatrix} \delta + \mu E_0 & 0 \\ -p & c + kA_0 \end{pmatrix}$$

Abychom spočetli reprodukční číslo, budeme potřebovat inverzní matici k  $V$ , která je ve tvaru:

$$V^{-1} = \frac{1}{(\delta + \mu E_0)(c + kA_0)} \begin{pmatrix} c + kA_0 & 0 \\ p & \delta + \mu E_0 \end{pmatrix}$$

A pokračujeme v postupu:

$$FV^{-1} = \frac{1}{(\delta + \mu E_0)(c + kA_0)} \begin{pmatrix} \beta p T_0 & \beta T_0(\delta + \mu E_0) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Vlastní čísla této matice zjistíme z charakteristické rovnice

$$0 = x \left[ x - \frac{\beta p T_0}{(\delta + \mu E_0)(c + kA_0)} \right]$$

kde  $x$  značí vlastní číslo. Z této rovnosti automaticky vyplývá spektrální poloměr (nejvyšší vlastní číslo), jelikož parametry jsou kladné a druhé vlastní číslo bude kladné, a tedy vyšší než první, které je rovno nule:

$$\rho(FV^{-1}) = \frac{\beta p T_0}{(\delta + \mu E_0)(c + kA_0)} = \frac{\beta p \lambda}{d \left( \delta + \mu \frac{\lambda_e}{d_e} \right) \left( c + k \frac{\lambda_a}{d_a} \right)}$$

Reprodukční číslo infekce popsané systémem (7) je tedy

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta p \lambda}{d \left( \delta + \mu \frac{\lambda_e}{d_e} \right) \left( c + k \frac{\lambda_a}{d_a} \right)} \quad (13)$$

**Věta 8.**

a)  $\mathcal{R}_0 < 1 \Rightarrow DFE$  existuje a je lokálně asymptoticky stabilní.

b)  $\mathcal{R}_0 > 1 \Rightarrow DFE$  je nestabilní.

Důkaz. Využijeme věty 3 (Routh-Hurwitzova kritéria). Sestavíme Jakobiho matici systému (7) v DFE.

$$J(DFE) = \begin{pmatrix} -\delta - \mu \frac{\lambda_e}{d_e} & \beta \frac{\lambda}{d} & 0 & 0 & 0 \\ p & -c - k \frac{\lambda_a}{d_a} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\beta \frac{\lambda}{d} & -d & 0 & 0 \\ \alpha & 0 & 0 & -d_e & 0 \\ 0 & -k \frac{\lambda_a}{d_a} + q & 0 & 0 & -d_a \end{pmatrix}$$

Z toho dopočítáme charakteristickou rovnici:

$$\beta p \frac{\lambda}{d} (d+x)(d_e+x)(d_a+x) - \left( \delta + \mu \frac{\lambda_e}{d_e} + x \right) \left( c + k \frac{\lambda_a}{d_a} + x \right) (d+x)(d_e+x)(d_a+x) = 0$$

kde  $x$  značí vlastní číslo matice  $J(DFE)$ . Přímou v rovnici vidíme, že  $x_1 = -d$ ;  $x_2 = -d_e$ ;  $x_3 = -d_a$  jsou její řešení.

Zbývá:

$$\beta p \frac{\lambda}{d} - \left( \delta + \mu \frac{\lambda_e}{d_e} + x \right) \left( c + k \frac{\lambda_a}{d_a} + x \right) = 0$$

- (i)  $\mathcal{R}_0 < 1 \Leftrightarrow \beta p \frac{\lambda}{d} < \left( \delta + \mu \frac{\lambda_e}{d_e} + x \right) \left( c + k \frac{\lambda_a}{d_a} + x \right) \Rightarrow$  aby se jednotlivé členy rovnaly, musí být  $x_{4,5} < 0$ , kde  $x_4$  a  $x_5$  jsou zbývajícími kořeny charakteristické rovnice.
- (ii)  $\mathcal{R}_0 > 1 \Leftrightarrow \beta p \frac{\lambda}{d} > \left( \delta + \mu \frac{\lambda_e}{d_e} + x \right) \left( c + k \frac{\lambda_a}{d_a} + x \right) \Rightarrow$  aby se jednotlivé členy rovnaly, musí být  $x_{4,5} > 0$ .

Z Routh-Hurwitzova kritéria následně vyplývá tvrzení věty 8. ■

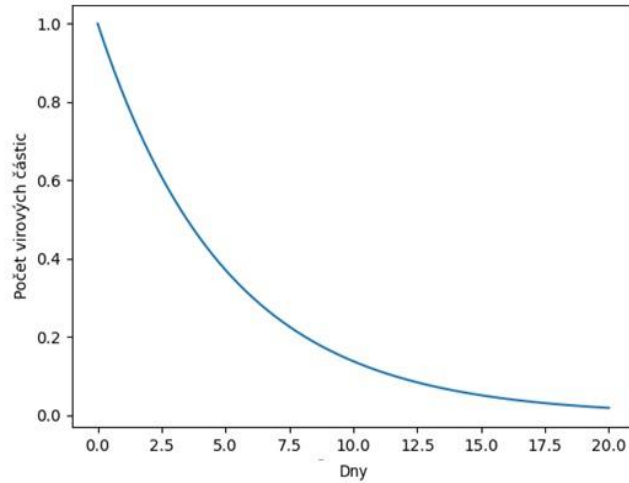
Pokud budeme vycházet z parametrů v tabulce 6, příkladem, kdy je DFE stabilní, je např. obrázek 13 při  $\beta = 5 \cdot 10^{-7}$  a  $\omega = 10^{-6}$ . Opačný případ neboli když je DFE nestabilní, vidíme na obrázku 14. O tendenci dynamiky modelu se můžeme přesvědčit také výpočtem základního reprodukčního čísla. Nejprve vypočteme  $\mathcal{R}_0$  podle (13) pro obrázek 13 a následně pro obrázek 14.

$$\mathcal{R}_{013} = \frac{5 \cdot 10^{-7} \cdot 2 \cdot 3300}{0,003 \cdot \left( 0,2 + 5 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{100}{0,1} \right) \cdot \left( 0,2 + 0,002 \cdot \frac{100}{0,1} \right)} \approx 0,7$$

$$\mathcal{R}_{014} = \frac{10^{-6} \cdot 2 \cdot 3300}{0,003 \cdot \left( 0,2 + 5 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{100}{0,1} \right) \cdot \left( 0,2 + 0,002 \cdot \frac{100}{0,1} \right)} \approx 1,4$$



Vidíme, že pro první z nich skutečně platí, že je  $\mathcal{R}_{013} < 0$  (DFE stabilní) a druhý je naopak  $\mathcal{R}_{014} > 0$  (DFE nestabilní).



Obrázek 13 - Konvergence systému (7) do DFE, pro parametry z tabulky 6,  $\beta = 10^{-7}$

Co se bude dít dál pro  $\mathcal{R}_0 > 1$ ? Kvůli komplexitě modelu, avšak jeho řešení neumíme analyticky vyjádřit v přehledné formě. Z tohoto důvodu nemohl být také proveden obecný důkaz stability endemického ekvilibria. Abych alespoň nastínil, jak se systém chová, provedl jsem rozsáhlé numerické simulace pro různé velikosti parametrů. Výsledky naznačují, že endemické ekvilibrium existuje pouze pro  $\mathcal{R}_0 > 1$ , při kterém je i stabilní. Projdeme si jeden příklad takové simulace pro parametry v tabulce 6. Pokud vypočteme reprodukční číslo pro tyto parametry, dostáváme:

$$\mathcal{R}_0 \approx 1,43 > 1$$

Vidíme, že reprodukční číslo je větší než jedna, a tedy očekáváme, že bude existovat další řešení systému. Výpočtem následující soustavy rovnic pro parametry v tabulce 6

$$0 = \beta VT - \delta I - \mu IE$$

$$0 = pI - cV - kAV$$

$$0 = \lambda - dT - \beta VT$$

$$0 = \lambda_e - d_e E + \alpha IE - \omega EV$$

$$0 = \lambda_a - d_a A + qV - kAV$$

získáváme numerické řešení:

$$I^* \approx 410; V^* \approx 3526; T^* \approx 505627; E^* \approx 8284; A^* \approx 16$$

Stabilitu endemického ekvilibria dále určíme pomocí Jacobiánu:

$$J(EE) = \begin{pmatrix} -\delta - \mu E^* & \beta T^* & \beta V^* & -\mu I^* & 0 \\ p & -c - kA^* & 0 & 0 & -kV^* \\ 0 & -\beta T^* & -d - \beta V^* & 0 & 0 \\ \alpha E^* & -\omega E^* & 0 & -d_e - \omega V^* & 0 \\ 0 & -kA^* + q & 0 & 0 & -d_a - kV^* \end{pmatrix}$$

Reálné části vlastních čísel této matice jsou v tomto případě rovny:

$$x_1 \approx -7,18; x_2 \approx -4,46; x_3 \approx -0,13; x_4 \approx -0,08; x_5 \approx -0,02$$

Vidíme, že všechna jsou záporná, z čehož za pomoci Routh-Hurwitzova kritéria vyplývá stabilita endemického ekvilibria. Pokud bychom změnili např. parametr  $p$  na  $p = 1$ , pak reprodukční číslo má poloviční velikost

$$\mathcal{R}_0 \approx 0,72 < 1$$

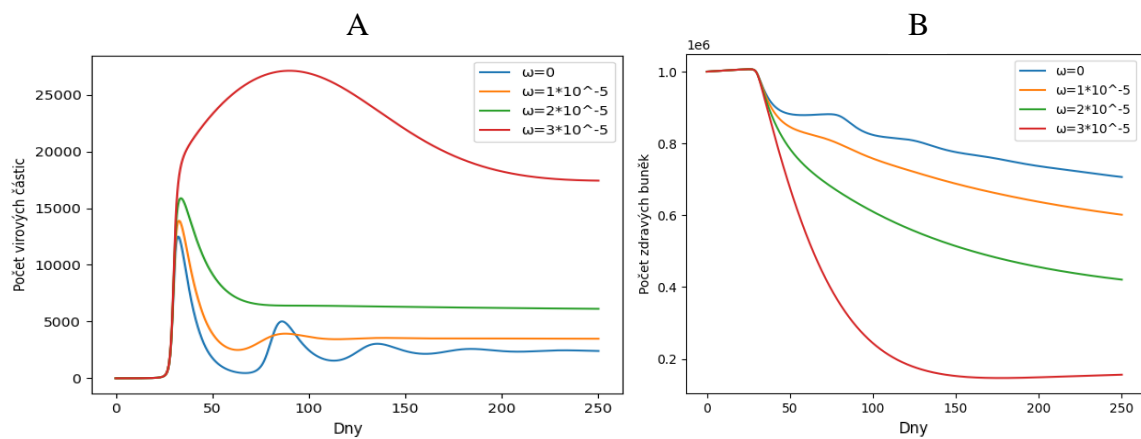
a pro tuto možnost neexistuje endemické ekvilibrium. Tento postup byl mnohokrát zopakován pro různé hodnoty.

Parametr	Hodnota	Parametr	Hodnota
$\lambda$	3300	$\lambda_a$	100
$d$	$3 \cdot 10^{-3}$	$d_a$	0,1
$\beta$	$10^{-6}$	$q$	$5 \cdot 10^{-3}$
$\delta$	0,2	$\alpha$	$3 \cdot 10^{-4}$
$\mu$	$5 \cdot 10^{-4}$	$p$	2
$\omega$	$10^{-5}$	$c$	0,2
$\lambda_e$	100	$k$	$2 \cdot 10^{-3}$
$d_e$	0,1		

Tabulka 6 – Příklad číselných hodnot parametrů pro numerické simulace soustavy (7)

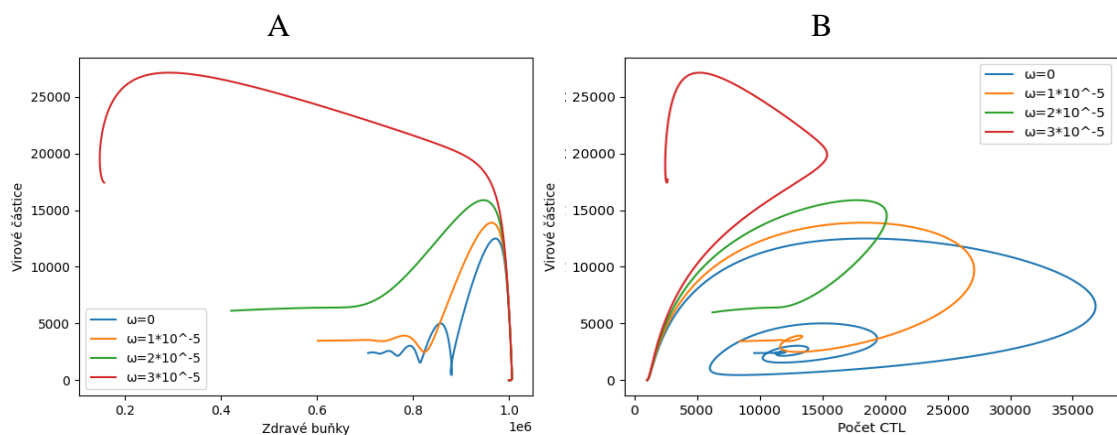
## 6.4 Analýza členu $\omega EV$

Použitím algoritmů ze sekce 2.3 jsme schopni systém (7) řešit numericky. Parametrům modelu byly přiřazeny hodnoty z tabulky 6. Při studiu vůči členu  $\omega EV$  budeme využívat hlavně populace  $T$  a  $V$ , neboť se jedná o vhodné indikátory průběhu onemocnění. Na obrázku 14A vidíme počet virových částic v závislosti na čase a na obrázku 14B počet zdravých buněk v závislosti na čase. Můžeme si všimnout, že při vyšších hodnotách  $\omega$  roste jak maximum peaku, tak i počet virů v endemickém ekvilibriu, což souhlasí s předpokladem významu členu  $\omega EV$ , který oslabuje imunitní reakci, a tím pádem se mohou viry více šířit. Navíc model předpovídá, že velmi oslabené počty CTL souvisí s přechodem do chronické fáze, což by odpovídalo skutečným případům. Lze tedy říci, že první obrázek nám popisuje sílu onemocnění při různých hodnotách  $\omega$ . Na druhém obrázku vidíme, že množství zdravých buněk v ekvilibriu klesá s rostoucím parametrem  $\omega$ , což koreluje s větším počtem virů. Jelikož tkáň tvoří zdravé buňky, jejich snižování znamená, že dochází k poškození. Vykreslení funkce  $T(t)$  nám tedy říká, zda např. dojde k selhání jater. Z těchto dvou obrázků poznáváme, že studovaný jev může mít vysoký potenciál měnit průběh onemocnění.



Obrázek 14 – Průběh funkce  $V(t)$  (panel A) a  $T(t)$  (panel B) při různých hodnotách  $\omega$ , pro model (7) a parametry z tabulky 6

Dalším způsobem, jak můžeme zkoumat vliv nového členu, je fázový diagram. Jeho zobrazením jsme schopni sledovat chování modelu, např. různé cykly či pozice ekvilibríí. Na obrázcích 15 A a B máme fázový diagram kompartmentů  $T$  s  $V$  a  $E$  s  $V$ . Lze si povšimnout, že postupným zvyšováním parametru  $\omega$  dochází k posouvání EE do vyšších hodnot pro  $V$  a menších pro  $T$  a  $E$ , což souhlasí s předchozími odstavci. Z grafů lze usoudit, že čím vyšší je parametr  $\omega$ , tím výrazněji se projevuje i jeho změna. Tato informace je velmi podstatná při popisu průběhu nemoci, neboť nám popisuje charakter velikosti rizika.



Obrázek 15 – Fázový prostor funkcí  $T(t)$  a  $V(t)$  (panel A) a funkcí  $E(t)$  a  $V(t)$  (panel B) při hodnotách v tabulce 6 a různých hodnotách  $\omega$

## 7. ZÁVĚR

V úvodu práce jsem si vytyčil dva cíle. Prvním bylo seznámit čtenáře se základy matematického modelování interakce viru a imunitního systému uvnitř hostitele. Jako druhý cíl jsem chtěl tyto znalosti využít na sestavení nového modelu průběhu infekce virem hepatitidy B a na jeho následné podrobení analýze. Těchto cílů jsem dosáhnul. Nejprve jsem se věnoval obecnému matematickému modelování a následně čtenáře uvedl do základů biologie virů a imunity, abych mohl navázat příklady některých obecných modelů. V druhé části jsem krátce popsal hepatitidu B a představil jsem zde nový model zohledňující biologický jev známý jako vyčerpání CTL. Ověřil jsem omezenost tohoto modelu, jeho chování při různých parametrech a popsal jsem vliv sledovaného jevu na průběhu nemoci. Ze simulací vyplývá, že nový člen posouvá výsledné endemické ekvilibrium k vyšším počtům virových částic a zvyšuje sílu infekce na úkor lymfocytů.

Přínosem nového modelu je lepší porozumění studovaného onemocnění, díky kterému jsme schopni účelněji kontrolovat jeho průběh. Pomocí léčiv se můžeme zaměřit na specifické parametry a ze znalosti modelu je upravovat do požadovaných hodnot, čímž můžeme nejen zmírnit příznaky a následky, ale i zamezit postupu infekce do chronické fáze.

Model kvalitativně souhlasí se skutečnou infekcí, ovšem mnohem lepších výsledků by bylo možné dosáhnout nastavením jeho parametrů tak, aby modelové trajektorie odpovídaly datům skutečných pacientů. Pokud bychom chtěli model použít v praxi, byl by tento krok nezbytný. Dále lze výsledky vylepšit robustnějším modelem zahrnujícím více jevů, jelikož v této práci jsme se jinými jevy příliš nezabývali. To sebou nicméně přináší i vyšší nároky na výkon počítače a na zpracování symbolických výrazů. V neposlední řadě by mohla být v budoucnu analýza modelu rozšířena o silnější tvrzení jakožto např. o rigorózní důkaz lokální stability endemického ekvilibria či globální stability obecně.

## 8. REFERENCE

### 8.1 Literárni zdroje

1. Bauer, A. L., Beauchemin, C. A. A., Perelson, A. S., (2008), Agent-based modeling of host–pathogen systems: The successes and challenges, *Information Sciences* 179 (2009), 1379-1389, doi: 10.1016/j.ins.2008.11.012
2. Best, K., Perelson, A.S, (2018), Mathematical modeling of within-host Zika virus dynamics. *Immunological Reviews*. 2018; 285: 81–96. doi: 10.1111/imr.12687.
3. Bonhoeffer, S., et al., (1997), Virus dynamics and drug therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. doi: 94.13: 6971-6976.
4. Brouwer, A.F., (2022), Why the Spectral Radius? An intuition-building introduction to the basic reproduction number. *Bulletin of Mathematical Biology* 84, 96. doi: 10.1007/s11538-022-01057-9.
5. Bruinsma, R.F., Wuite, G.J.L., Roos, W.H., (2021), Physics of viral dynamics. *Nature Review Physics* 3, 76–91. doi: 10.1038/s42254-020-00267-1
6. Cao, Y., Gao, W., Caro, L., Stone, J.A., (2021), Immune-viral dynamics modeling for SARS-CoV-2 drug development. *Clinical and Translational Science*. Nov;14(6):2348-2359. doi: 10.1111/cts.13099.
7. Dai, C., Ma, C., Song, L., Wang, K., (2014), Dynamics of a viral infection model with general contact rate between susceptible cells and virus particles. *Discrete Dynamics National Society*. doi: 10.1155/2014/546795.
8. Dienstag, J., (2008), Hepatitis B Virus Infection. *The New England journal of medicine*. 359. 1486-500. doi: 10.1056/NEJMra0801644.
9. Driessche, P. van den, Watmough, J., (2002), Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*. 1.9.2002, 2002(180), 29-48. ISSN 0025-5564. doi:10.1016.
10. E. Bender, A., (2000), *An introduction to mathematical modeling*. Mineola, NY: Dover Publications. ISBN 9780486411804.
11. Eftimie, R., Gillard, J.J., Cantrell, D.A., (2016) *Mathematical Models for Immunology: Current State of the Art and Future Research Directions*. *Bulletin of Mathematical Biology* 78, 2091–2134. doi: 10.1007/s11538-016-0214-9.
12. Goyal, A., Liao, L. E., Perelson, A. S., (2019), Within-host mathematical models of hepatitis B virus infection: Past, present, and future, *Current Opinion in Systems Biology*, Volume 18, December 2019, 27-35, doi: 10.1016/j.coisb.2019.10.003.
13. Goyal, A., Murray, J.M., (2016), Modelling the Impact of Cell-To-Cell Transmission in Hepatitis B Virus. *PLoS One*. 2016 Aug 25;11(8): e0161978. doi: 10.1371/journal.pone.0161978.
14. Handel, A., La Gruta, N.L., Thomas, P.G., (2020), Simulation modelling for immunologists. *Nature Review Immunology* 20, 186–195. doi: 10.1038/s41577-019-0235-3.

15. Chenar F. F., Kyrychko, Y.N., Blyuss, K.B., (2018), Mathematical model of immune response to hepatitis B. *Journal of Theoretical Biology*. 2018 Jun 14;447:98-110. doi: 10.1016/j.jtbi.2018.03.025.
16. Chu, Y., Yassen, M. F., Ahmad, I., Sunthrayuth, P., Khan, M. A., (2022), A fractional SARS-CoV-2 model with atanganabaleanu derivative: Application to fourth wave, *Fractals* volume 30, number 08, 2240210 (2022). doi: 10.1142/S0218348X22402101
17. Means, S., Ali, M. A., Ho, H., Heffernan, J., (2020), Mathematical Modeling for Hepatitis B Virus: Would Spatial Effects Play a Role and How to Model It?, *Frontier Physiology*. Volume 11 – 2020. doi: 10.3389/fphys.2020.00146.
18. Odaka, M., Inoue, K., (2021), Modeling viral dynamics in SARS-CoV-2 infection based on differential equations and numerical analysis, *Heliyon*7. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08207.
19. Pawelek, K.A., Huynh, G.T., Quinlivan, M., Cullinane, A., Rong, L., et al. (2012), Modeling Within-Host Dynamics of Influenza Virus Infection Including Immune Responses. *PLOS Computational Biology* 8(6): e1002588. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002588.
20. Pearce-Pratt, R., Malamud, D., Phillips, D.M., (1994), Role of the cytoskeleton in cell-to-cell transmission of human immunodeficiency virus, *J. Virol.* 68 (5) 2898–2905. doi: 10.1128/JVI.68.5.2898-2905.1994.
21. Perelson, A.S., Ribeiro, R.M., (2013), Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biololgy* 11, 96. doi: 10.1186/1741-7007-11-96.
22. Perelson, A.S., Ribeiro, R.M., (2018), Introduction to modeling viral infections and immunity. *Immunological Review*. 2018; 285: 5–8. doi: 10.1111/imr.12700.
23. Sandhu P., et al., (2017), Hepatitis B Virus Immunopathology, Model Systems, and Current Therapies. *Frontiers in imunology*, Volume 8 – 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00436.
24. Smith, A.M., (2018), Host-pathogen kinetics during influenza infection and coinfection: insights from predictive modeling. *Immunological Review* Sep;285(1):97-112. doi: 10.1111/imr.12692.
25. Sohlenius-Sternbeck, A.K., (2006), Determination of the hepatocellularity number for human, dog, rabbit, rat and mouse livers from protein concentration measurements. *Toxicol In Vitro*. 2006 Dec;20(8):1582-6. doi: 10.1016/j.tiv.2006.06.003.
26. Tan, A., Koh, S., Bertoletti, A., (2015), Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*. 2015 Jul 1;5(8):a021428. doi: 10.1101/cshperspect.a021428.
27. Wang K., Tan W., Tang Y., Deng, G., (2011), Numerical diagnoses of superinfection in chronic hepatitis B viral dynamics, *Intervirolgy*, vol. 54, no. 6, pp. 349–356. doi: 10.1159/000321454.
28. Wang, J., Yang, J., Kuniya, T., (2016), Dynamics of a PDE viral infection model incorporating cell-to-cell transmission, *Mathematical Analysis and Applications* Volume 444, Issue 2, 2016, 1542-1564, doi: 10.1016/j.jmaa.2016.07.027
29. Wang, S., Pan, Y., Wang, Q., Miao, H., Brown, A.N., Rong, L., (2020), Modeling the viral dynamics of SARS-CoV-2 infection. *Mathematical Bioscience*. 2020 Oct; 328:108438. doi: 10.1016/j.mbs.2020.108438.

30. Wodajo, F.A., Gebru, D.M., Alemneh, H.T., (2023), Mathematical model analysis of effective intervention strategies on transmission dynamics of hepatitis B virus. *Scientific Report* 13, 8737 (2023). doi: 10.1038/s41598-023-35815-z.
31. Wodarz, D., (2005), Mathematical models of immune effector responses to viral infections: Virus control versus the development of pathology, *Journal of Computational and Applied Mathematics* 184 (2005) 301-319. doi: 10.1016/j.cam.2004.08.016.
32. Xiaoshen W. (2004) A Simple Proof of Descartes's Rule of Signs, *The American Mathematical Monthly*, 111:6, 525-526, DOI: 10.1080/00029890.2004.11920108
33. Yi, J.S., Cox, M.A., Zajac, A.J., (2010), T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology*. 2010 Apr;129(4):474-81. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03255.x.
34. Zhang, S., Zhou, Y., (2012), The analysis and application of an HBV model, *Applied Mathematical Modelling*, 36, 1302-1312. doi: 10.1016/j.apm.2011.07.087.

## 8.2 Internetové zdroje

1. Hepatitis B. World Health Organization [online]. [cit. 2023-08-08]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Holčík, J., Komenda, M. et al., (2015), *Matematická biologie: e-learningová učebnice* [online]. 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita, 2015. ISBN 978-80-210-8095-9. Dostupné z <https://portal.matematickabiologie.cz/>
3. Marion, G., Lawson, D., (2008), *An Introduction to Mathematical Modelling* [online]. Bioinformatics and Statistics Scotland, 2008. Dostupné z: [https://people.maths.bris.ac.uk/~madjl/course\\_text.pdf](https://people.maths.bris.ac.uk/~madjl/course_text.pdf)
4. Reddy, S., (2021), Hepatitis can't wait: WHO commemorates World Hepatitis Day 2021 [online]. 28.7.2021 [cit. 2023-04-17]. Dostupné z: <https://www.who.int/news/item/28-07-2021-hepatitis-can-t-wait---who-commemorates-world-hepatitis-day-2021>
5. Sundnes, J., (2023), *Solving Ordinary Differential Equations in Python* [online]. Simula Research Laboratory, 2023. Dostupné z: [https://sundnes.github.io/solving\\_odes\\_in\\_python/ode\\_book.pdf](https://sundnes.github.io/solving_odes_in_python/ode_book.pdf)

# 9. SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

## 9.1 Seznam tabulek

Tabulka 1 – Parametry a testovací hodnoty pro SIRS model.....	9
Tabulka 2 – Parametry a jejich hodnoty pro SARS-CoV-2 podle Wang et al. 2020 .....	22
Tabulka 3 - Jevy obsažené v modelu Chenar et al. (2018).....	29
Tabulka 4 – Popis vybraných populací .....	29
Tabulka 5 – Popis a matematický tvar zahrnutých jevů.....	30
Tabulka 6 – Příklad číselných hodnot parametrů pro numerické simulace soustavy (7).....	41

## 9.2 Seznam obrázků

Obrázek 1 – Schéma interakcí v SIRS modelu.....	9
Obrázek 2 – Grafické řešení SIRS modelu pro počáteční hodnoty $S_0 = 107, I_0 = 10, R_0 = 0$ a parametry z tabulky 1 .....	10
Obrázek 3 – Fáze modelování .....	11
Obrázek 4 – Vykreslení spojitého a diskrétního populačního modelu pro $d_0 = p(0)$ a $b = ea$ .....	13
Obrázek 5 – Stochastický populační model pro $d_0 = 1$ a $b \in 1; 1,05$ .....	14
Obrázek 6 – Řešení jednotlivých metod při kroku $\Delta x = 0,05$ pro diferenciální rovnici $dy(x)dx = y(x)$ .....	15
Obrázek 7 – Schéma interakcí mezi viry a buňkami .....	20
Obrázek 8 – Množství virových částic podle Perelsonova modelu (1) při nákaze pro počáteční hodnoty $T_0 = 103, I_0 = 0, V_0 = 100$ a parametry z tabulky 2 .....	22
Obrázek 9 – Množství virových částic podle modelu s latentní fází při nákaze pro počáteční hodnoty $T_0 = 103, I_0 = 0, V_0 = 100$ a pro $\mu = 13$ a parametry z tabulky 2.....	23
Obrázek 10 – Množství virových částic podle modelu (4) pro počáteční hodnoty $T_{10} = 103, T_{20} = 0, I_0 = 0, V_0 = 100$ a pro $\omega = 10 - 3a$ parametry z tabulky 2.....	24
Obrázek 11 – Množství virových částic podle modelu s virální synapsí při nákaze pro počáteční hodnoty $T_0 = 103, I_0 = 0, V_0 = 100$ a pro $\beta_2 = 10 - 4$ a parametry z tabulky 2 .....	25
Obrázek 12 – Grafické znázornění jevů v modelu .....	30
Obrázek 13 - Konvergence systému do DFE .....	40
Obrázek 14 – Průběh funkce $V(t)$ (panel A) a $T(t)$ (panel B) při různých hodnotách $\omega$ .....	42
Obrázek 15 – Fázový prostor funkcí $T(t)$ a $V(t)$ (panel A) a funkcí $E(t)$ a $V_t$ (panel B) při hodnotách v tabulce 7 a různých hodnotách $\omega$ .....	42



## 10. PŘEHLED ZKRATEK

CTL.....	Cytotoxické T-lymfocyty
DFE.....	Ekvilibrium bez nákazy (Disease-free ekvilibrium)
EE.....	Endemické ekvilibrium
H.....	Hemaglutinin
HBcAG.....	Hepatitis B core antigen
HBsAG.....	Hepatitis B surface antigen (Australský antigen)
HBV.....	Hepatitis B virus
HIV.....	Virus lidské imunitní nedostatečnosti
IFN- $\alpha$ .....	Interferon $\alpha$
IgG.....	Imunoglobulin G
IgM.....	Imunoglobulin M
MERS-CoV.....	Blízkovýchodní respirační syndrom
N.....	Neuraminidáza
NK.....	Natural killer buňka
$\mathcal{R}_0$ .....	Základní reprodukční číslo
RK.....	Runge-Kutta
SARS-CoV.....	Koronavirus těžkého akutního respiračního syndromu
TCR.....	T-buněčný receptor
TGF- $\beta$ .....	Transformační růstový faktor

## 11. Příloha 1: Algoritmus řešení diferenciálních rovnic

```
class ODESolver:
    def __init__(self, f):
        # Wrap user's f in a new function that always
        # converts list/tuple to array (or let array be array)
        self.f = lambda u, t: np.asarray(f(u, t), float)

    def set_initial_condition(self, U0):
        if isinstance(U0, (float, int)): # scalar ODE
            self.neq = 1 # no of equations
            U0 = float(U0)
        else: # system of ODEs
            U0 = np.asarray(U0)
            self.neq = U0.size # no of equations
        self.U0 = U0

    def advance(self):
        """Advance solution one time step."""
        raise NotImplementedError # implement in subclass

    def solve(self, time_points):
        self.t = np.asarray(time_points)
        N = len(self.t)
        if self.neq == 1: # scalar ODEs
            self.u = np.zeros(N)
        else: # systems of ODEs
            self.u = np.zeros((N, self.neq))

        # Assume that self.t[0] corresponds to self.U0
        self.u[0] = self.U0

        # Time loop
        for n in range(N - 1):
            self.n = n
            self.u[n + 1] = self.advance()
        return self.u, self.t
```

```
class ForwardEuler(ODESolver):
    def advance(self):
        u, f, n, t = self.u, self.f, self.n, self.t
        dt = t[n+1] - t[n]
        unew = u[n] + dt*f(u[n], t[n])
        return unew
```

```
class RungeKutta4(ODESolver):
    def advance(self):
        u, f, n, t = self.u, self.f, self.n, self.t
        dt = t[n+1] - t[n]
        dt2 = dt/2.0
        k1 = f(u[n], t)
        k2 = f(u[n] + dt2*k1, t[n] + dt2)
        k3 = f(u[n] + dt2*k2, t[n] + dt2)
        k4 = f(u[n] + dt*k3, t[n] + dt)
        unew = u[n] + (dt/6.0)*(k1 + 2*k2 + 2*k3 + k4)
        return unew
```