

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

Матросов Андрей Александрович

Выпускная квалификационная работа бакалавра

**Математическая модель иммунокомплексной
патологии**

Направление 010400

Прикладная математика и информатика

Научный руководитель,
доктор мед. наук,
профессор
Шишкин В. И.

Санкт-Петербург

2016

Содержание

Введение	3
Постановка задачи	5
Обзор литературы	6
Глава 1. Вводные определения	9
Глава 2. Математическая модель.....	10
2.1. Патогены и антигены	10
2.1.1. Частицы антигена	10
2.1.2. Внутриклеточный антиген	12
2.1.3. Растворимые антигены и иммунные комплексы	13
2.2. Профессиональные фагоциты.....	14
2.2.1. Нейтрофилы	15
2.2.2. Макрофаги	17
2.3. Дендритные клетки	18
2.4. Химические соединения.....	19
2.4.1. Антитела	19
2.4.2. Хемокины	20
Глава 3. Численные эксперименты.....	22
Выводы	26
Заключение	27
Список литературы	28
Приложение А	34
Приложение В	38

Введение

Целью иммунной системы является защита хозяина, находящегося под постоянным обстрелом микроорганизмов, от болезней. Иммунная система обычно представляется как сеть, которая включает в себя различные компоненты взаимодействующие друг с другом. Действия, выполняемые иммунными агентами против чужеродных патогенов, определяются как иммунный ответ. Иммунная система может быть классифицирована как некий физический барьер с врожденным и приобретенным иммунитетом, в зависимости от линии защиты. Каждая подсистема состоит из определенных иммунных агентов и генерирует соответствующие ответы.

Кожа и слизистая оболочка (эпителий слизистой оболочки) формируют физический барьер, это первая линия обороны, которая занимает площадь около 400 м² и препятствует физическому вторжению. Врожденный иммунитет является следующей линией защиты от патогенных микроорганизмов, нарушающих физический барьер. Он имеет две составляющие: систему комплемента, содержащую около двадцати различных белков, и профессиональные фагоциты (например, макрофаги и нейтрофилы). Во время врожденного иммунного ответа, система устраняет чужеродных захватчиков без разбора очень эффективным способом; в то же время, цитокины (такие как хемокины) высвобождаются фагоцитами для пополнения и направления клеток иммунной системы.

В отличие от врожденного иммунитета, основным действующим звеном в адаптивной иммунной системе являются лимфоциты, которые несут на себе весьма большое многообразие антиген-специфических рецепторов, таким образом, врожденный иммунитет можно адаптировать для защиты системы от любых чужеродных антигенов. Активированные антиген-презентирующими клетками, лимфоциты пролиферируют и быстро

дифференцируются. Зрелые антиген-специфические лимфоциты регулируют иммунные системы на местах инфекции и лимфоидных органах, высвобождая определенные цитокины (такие как ИЛ-2, ИЛ-4 и т.д.). Адаптивный иммунный ответ не только способствует устранению болезнетворных микроорганизмов, он также создает лимфоциты памяти и антитела, чтобы предложить более быстрый и эффективный ответ при любом повторном проникновении инфекции.

Постановка задачи

Границей нашей симметричной области моделирования Ω будет служить некоторая область по своим свойствам напоминающая лимфатический узел. Основным уравнением, регулирующим движение клеток в лимфе или крови, будем использовать уравнения Келлера-Сигела [1]:

$$\begin{cases} \partial_t \rho + \operatorname{div}(\chi_p(\nabla c)\rho) = \operatorname{div}(D_p \nabla \rho) + R(\rho, c) \\ \partial_t c - \operatorname{div}(D_c \nabla c) = g(\rho, c) \end{cases}$$

где $\rho(x, t)$ и $c(x, t)$ – плотность организмов и хемоаттрактантов соответственно, и $(x, t) \in \Omega \times [0, \infty)$. В модели, функции реакций $R(\rho, c)$ и $g(\rho, c)$ применяются для моделирования взаимодействия между иммунными агентами и антигенами. Граничное условие будет определено для каждого иммунного агента в соответствии со своим собственным функциональным механизмом в лимфатических узлах. Химические вещества (белки), включая цитокины, антигены и антитела, моделируются на основе уравнений типа «реакция-диффузия» с соответствующими граничными условиями. Для того, чтобы симитировать реалистичный механизм движения клеток иммунной системы в естественных условиях, нужно принять во внимание случайную сетчатую структуру микрососудов. Для оценки коэффициентов диффузии и хемотаксиса в модели применяется концепция гомогенизации [2, 3].

Теперь сформулируем задачи данной работы:

1. Определить компоненты участвующие в образовании и элиминации иммунных комплексов.
2. На основе полученной информации построить математическую модель, описывающую процесс образования и элиминации иммунных комплексов.

Обзор литературы

С конца 1960-х годов наблюдается большое количество иммунологических открытий связанных с патологическими процессами. К основным результатам можно отнести взаимодействие механизмов патогенно-иммунной системы [4]. В свою очередь новые результаты порождают появление новых иммунологических явлений, стимулирующие применение математических моделей для изучения иммунных реакций.

Ранние исследования сосредоточены, главным образом, на идиотипических сетях В-клеток и антителам к ним. С помощью дифференциальных уравнений, в работе Хиджа и Коула [5] описана динамика изменения числа антител в зависимости от популяции плазматических клеток. Это исследование считается одним из первых в области математической иммунологии. В 1970 году, Жилек [6, 7, 8, 9] предложил первую серию вероятностных моделей для изучения взаимодействия антигенов с В-клетками и последующим клональным формированием методом Монте-Карло. Клональный отбор и гуморальный иммунный ответ против моновалентных и поливалентных антигенов были изучены Беллом [10, 11, 12, 13] и описаны моделью в терминах хищник-жертва в 1970-е годы. В 1975 году была представлена работа [14] посвященная моделированию гуморального иммунного ответа для изучения гетерогенности популяций иммунокомпетентных клеток с помощью непрерывных функций двух аргументов: аффинитета и времени. Взяв в основу сетевую теорию Эрне [15, 16], Рихтер [17] и Хоффман [18] представили актуальную модель иммунной системы в 1975 году. В 1977 году, Уолтаман [19] ввел понятие порога переключения В-лимфоцитов в модели. В то самое же время, Де Лизи опубликовал несколько работ [20, 21, 22, 23, 24] о механизмах роста опухолей в организме, напоминающие по своей сути, оригинальную модель Белла. Марчук [25], в 1975 году, построил

нелинейную систему дифференциальных уравнений с запаздыванием для изучения инфекционного заболевания путем включения повреждения органов-мишеней, а не только гуморального иммунного ответа. Следует также отметить работы Перельсона и Мерилла, рассматривавшие иммунные реакции с позиции теории оптимального управления и с позиции теории катастроф соответственно [26, 27, 28, 29].

Наряду с открытием и дальнейшим пониманием Т-клеток, математическое моделирование иммунной системы значительно возросло, особенно в 1980-х годах. Было предложено большое количество моделей для изучения иммунорегуляции, динамики антидиотипических иммунных сетей, пространственной организации иммунных процессов, а также иммунных реакций против инфекционных заболеваний [30, 31, 32, 33, 34, 35]. С начала 1990-х годов, было представлено множество более сложных математических моделей; и это разнообразие в моделях существенно возрастает.

Существуют две взаимодополняющих друг друга концепции: клональная теория Берне [36] и сетевая теория Ерне [15]. В частности, клональная теория визуализирует иммунную систему как совокупность большого числа независимых клонов клеток, выборочно взаимодействующих с антигенами. Опираясь на эти концепции, в последние 20 лет, использовались агент-ориентированные модели на основе клеточных автоматов, вероятностные модели, обыкновенные дифференциальные уравнения, дифференциально-алгебраические уравнения, дифференциальные уравнения с запаздыванием, интегрально-дифференциальные уравнения и уравнения в частных производных. Эти модели используются для представления механизма иммунной системы математически.

Учитывая, что основной задачей иммунной системы является защита хозяина против инфекций, математическое моделирование иммунных реакций во время инфекционного заболевания и изучение механизмов

вирусных и бактериальных инфекций, стало центром внимания как теоретической, так и экспериментальной иммунологии в последние несколько десятилетий. С 1980 года значительного прогресса достигли работы по моделированию иммунных реакций против определенного типа возбудителей, к ним относятся: временная динамика иммунной системы против ВИЧ-инфекции [37, 38, 39, 40]; иммунный ответ против гепатита В [41, 42], против гриппа [43], против бактериальных инфекций [44] и против паразитарных инфекций [45, 46]. Кроме того, изучалась динамика формирования гранулем и макрофагов при туберкулезе [47, 48] и [49, 50], где были изучены способности антигенов в инфицированных клетках иммунной системы. Активация В-клеток и их взаимодействия с антителами [51, 52, 53]. Изучены переменные динамики вакцинации против инфекционных заболеваний [54]. Другие механизмы иммунных реакций в различных контекстах изучаются многими авторами, такими как [55, 56, 57, 58, 59] и [60, 61].

Глава 1. Вводные определения

Антиген – молекула, вызывающая образование антител.

Антитела – белковые соединения плазмы крови, препятствующие размножению микроорганизмов и нейтрализующие выделяемые ими токсические вещества.

Главный комплекс гистосовместимости – это группа генов, которая играет важную роль в распознавании чужеродных антигенов и развитии иммунного ответа.

Гомогенизация – уменьшение степени неоднородности химических веществ.

Иммунокомплексная патология – образование в организме плохо растворимых, длительно живущих иммунных комплексов.

Иммунные комплексы – образования, которые имеют место быть, после встречи антител с антигеном, обычно эффективно разрушаются фагоцитами, но иногда сохраняются в течении длительного времени и откладываются в различных тканях и органах.

Патология – болезненное отклонение от нормального состояния или процесса развития.

Пиноцитоз – процесс поглощения и внутриклеточного разрушения микромолекул.

Секреция – образование и выведение веществ из клетки во внешнюю среду.

Хемоаттрактанты – вещества, которые заставляют клетку передвигаться в тканях организма.

Хемотаксис – направленное движение клеток.

Секреция – образование и выведение веществ из клетки во внешнюю среду.

Глава 2. Математическая модель

В данной главе мы займемся построением нашей математической модели. Все переменные с их биологическим значением представлены в таблице ниже.

Таблица 2.1 Переменные в модели

A	Частицы антигена
A_s	Растворимый антиген
A_p	Внутриклеточный антиген
C	Хемокины
R	Дендритные клетки
F	Антитела
I	Иммунные комплексы
M_a	Активированные макрофаги
M_r	Макрофаги в состоянии покоя
N	Нейтрофилы
P	Плазматические клетки

2.1 Патогены и антигены

Иммунная система разработала специфичные рецепторы PRRs (Pattern Recognition Receptors) для распознавания широкого спектра патогенов, находящихся в инфекционных агентах, именуемых как PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns). Для нашей модели, патоген определяется как внеклеточные частицы антигена, которые поглощаются иммунными агентами и становятся внутриклеточным антигеном, который, в свою очередь, может выделять растворимый антиген.

2.1.1 Частицы антигена

Иммунная система способна распознавать патогены через соответствующие антигены благодаря специфичным рецепторам (PRRs).

PRRs находятся на всех клетках иммунной системы, но лучше всего представлены на клетках врожденной иммунной системы, таких как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки.

Моделируемая нами иммунная система представляет собой упрощенную версию и срабатывает только на частицы антигена. Антиген поглощается, в основном за счет беспорядочного процесса пиноцитоза, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками. μ_A и α_A , константы скорости деградации и репликации антигена соответственно, D_A – диффузия, согласно уравнению Стокса-Эйнштейна. Чтобы смоделировать лимфатический узел на границе нашей области, для простоты, граничное условие для наших компонентов модели будет удовлетворять граничному условию Неймана. Модель, описывающая динамику изменения популяции антигена, имеет следующий вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial A}{\partial t} = D_A \Delta A - A(\lambda_{M_r} M_r + \lambda_{M_a} M_a + \lambda_N N + \lambda_R R + \lambda_A F) + \\ \quad + \alpha_A A + \left(k + \frac{M_a \cdot \rho}{\delta_{A_p} + A_p} (\mu_{M_a} + \mu_{M_a|A_p}) \right) - \mu_A A \\ A(x, 0) = A_0, \quad \left. \frac{\partial A}{\partial n} \right|_{\partial \Omega} = 0 \end{array} \right. \quad (1)$$

$D_A \Delta A$ – диффузия;

$\alpha_A A$ – репликация;

$\mu_A A$ – естественный распад (смертность);

$A(\lambda_{M_r} M_r + \lambda_{M_a} M_a + \lambda_N N + \lambda_R R + \lambda_F F)$ – нейтрализация антигена макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками и антителами соответственно;

$\left(k + \frac{M_a \cdot \rho}{\delta_{A_p + A_p}} (\mu_{M_a} + \mu_{M_a | A_p}) \right)$ – пополнение за счет внутриклеточного антигена.

2.1.2 Внутриклеточные антигены

Чтобы измерить скорость успеха обработки антигена макрофагами будем использовать параметр p^{eff} в нашей модели. Частицы антигены имеют вероятность $1 - p^{eff}$ выживания в макрофагах, но уже в качестве внутриклеточного антигена.

В результате высокой аффинности, движение внутриклеточного антигена доминируется движением макрофагов, так что скорость диффузии и хемотаксиса внутриклеточного антигена являются такой же, как и у соответствующих макрофагов.

Естественный распад внутриклеточного антигена протекает со скоростью μ_{A_p} , репликация со скоростью $-\alpha_{A_p}$. D_{A_p} – коэффициент диффузии. Все внутриклеточные антигены, содержащиеся внутри активированных макрофагов, высвобождаются после того, как макрофаги погибают либо из-за естественного распада, либо взрыва, вызванного перенаселенностью внутриклеточными антигенами. Комбинируя эти факторы, получим модель изменения популяции растворимого антигена:

$$\begin{cases} \frac{\partial A_p}{\partial t} = D_{A_p} \Delta A_p - \nabla \left(\chi_p (A_p \cdot \nabla C) \right) + \alpha_{A_p} A_p \left(1 - \frac{A_p}{M_a \cdot \rho + 1} \right) + \\ \quad + (1 - p^{eff}) (\lambda_{M_a} A \cdot M_a) - \mu_{A_p} A_p - M_a \left(\mu_{M_a} \frac{\rho A_p}{\delta_{A_p + A_p}} + \rho \frac{\mu_{M_a | A_p} A_p}{\delta_{A_p + A_p}} \right) \\ A_p(x, 0) = 0, \quad \frac{\partial A_p}{\partial n} \Big|_{\partial \Omega} = 0 \end{cases} \quad (2)$$

$D_{A_p} \Delta A_p$ – диффузия;

$\nabla \left(\chi_p (A_p \cdot \nabla C) \right)$ – хемотаксис;

$\alpha_{A_p} A_p \left(1 - \frac{A_p}{M_a \cdot \rho + 1}\right)$ – репликация;

$(1 - p^{eff})(\lambda_{MA} A \cdot M_a)$ – неудачный процесс обработки антигена макрофагами;

$\mu_A A$ – естественный распад (смертность);

$M_a \left(\mu_{M_a} \frac{\rho A_p}{\delta_{A_p} + A_p} + \rho \frac{\mu_{M_a|A_p} A_p}{\delta_{A_p} + A_p}\right)$ – уменьшение популяции внутриклеточного антигена за счет естественного распада и взрыва макрофагов, переполненных антигеном.

2.1.3 Растворимые антигены и иммунные комплексы

В целом, по сравнению с частицами или нерастворимым антигеном, растворимый антиген активирует иммунный ответ, в основном представленный антителами и плазматическими клетками. В нашей модели, растворимый антиген выделяется патогенами, количество которых моделируется общей популяцией антигенов в виде частиц и внутриклеточных антигенов. Растворимые антигены быстро диффундируют в лимфе и тканях и быстро достигают лимфатических узлов. Растворимые антигены не распознаются ни рецепторами на профессиональных фагоцитах ни дендритными клетки непосредственно (если только они не образуют иммунные комплексы посредством связывания с антителами). Тем не менее, они легко распознаются рецепторами плазматических клеток и специфических антител. Как только свободный растворимый антиген распознается, антитела связываются с растворимыми антигенами и образуют иммунные комплексы для нейтрализации и опсонизация. Диффузия иммунных комплексов проходит аналогично антителам и растворимым антигенам, и они либо элиминируются профессиональными фагоцитами при содействии хемокинов или переносятся дендритными клетками на лимфоциты в лимфатический узел.

Модели, описывающие динамику изменения популяции антигена и иммунных комплексов, имеют следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{\partial A_s}{\partial t} = D_{A_s} \Delta A_s - \mu_{A_s} A_s + \beta_{A_s|A} A + \beta_{A_s|A_p} A_p - \lambda_{A_s} A_s F \\ A_s(x, 0) = 0, \quad \frac{\partial A_s}{\partial n} \Big|_{\partial\Omega} = 0 \end{cases} \quad (3)$$

$D_A \Delta A$ – диффузия;

$\mu_{A_s} A_s$ – естественный распад (смертность);

$\beta_{A_s|A} A + \beta_{A_s|A_p} A_p$ – рост популяции за счет патогенов;

$\lambda_{A_s} A_s F$ – нейтрализация антителами.

$$\begin{cases} \frac{\partial I}{\partial t} = D_I \Delta I - \mu_I I - (\lambda_{I|M_a} M_a + \lambda_{I|R} R + \lambda_{I|N} N) \cdot I + (\lambda_{A_s} A_s + \lambda_A A) F \\ I(x, 0) = 0, \quad \frac{\partial I}{\partial n} \Big|_{\partial\Omega} = 0 \end{cases} \quad (4)$$

$D_A \Delta A$ – диффузия;

$\mu_I I$ – естественный распад (смертность);

$(\lambda_{I|M_a} M_a + \lambda_{I|R} R + \lambda_{I|N} N) \cdot I$ – элиминация профессиональными фагоцитами и дендритными клетками;

$\lambda_{A_s} A_s F$ – рост популяции за счет связывания с антителами.

2.2 Профессиональные фагоциты

В нашей модели представлены два типа профессиональных фагоцитов: нейтрофилы, являющиеся основным компонентом врожденного иммунитета, обозначим их N , и макрофаги, являющиеся основным компонентом приобретенного иммунитета.

2.2.1 Нейтрофилы

Нейтрофилы, обозначенные N , составляют 40-70% белых кровяных телец в кровяном потоке. Они преждевременно реагируют на угрозы против хозяина путем обнаружения изменений в эндотелии сосудов, вызванные повреждением ткани или инфекцией. Нейтрофилы и другие клетки иммунной системы, вначале приближаются к источнику антигена через систему микрососудов, которая простирается в тканях. После активации, путем изменений в сосудистой эндотелии, нейтрофилы выходят через микроциркуляторную часть сосудистого русла и перемещаются по тканям путем обнаружения молекулами или хемокинами, произведенными поврежденной или инфицированной тканью. Этот процесс, именуется как хемотаксис, он играет важную роль в движение иммунных клеток в нашей модели.

Движение нейтрофилов в кровеносных сосудах определяется уравнением Стокса. Значительно медленнее представлены процессы диффузии и хемотаксиса в тканях. Мы рассматриваем движение по микрососудам, опираясь на концепцию гомогенизации. Для простоты будем считать, что каналы микрососудов образуют случайную сетчатую структуру, плотно распределенное всюду и с произвольным направлением. С учетом этих допущений, гомогенизация применяется к смеси микрососудов и сосудистой ткани для получения эффективного процесса диффузии или хемотаксиса.

Движение большинства иммунных клеток сходны с нейтрофилами и, следовательно, мы можем использовать уравнения Келлера-Сегела для связи с функциями реакций иммунных клеток во время инфекции и иммунного ответа.

Одной из главных задач нейтрофилов является доставка сильно действующих вредных химических веществ к предполагаемому местоположению вторжения патогенных микроорганизмов. Доставка достигается посредством процесса, называемого дегрануляцией, который завершается смертью нейтрофилов. Если нейтрофилы не сталкиваются с частицами антигена после выхода из микрососудов, они умирают через процесс апоптоза, запрограммированной гибели клеток, что является гораздо более безопасным и менее разрушительным для окружающей ткани.

Дегрануляции нейтрофилов, независимо от того, как она запущена, оказывает разрушительное воздействие на окружающие ткани хозяина, поэтому число нейтрофилов нужно сокращать как можно скорее.

Так как повсюду в ткани наблюдается высокая плотность микрососудов, мы предполагаем, что начальная концентрация нейтрофилов является положительной константой N_0 . Нейтрофилы, как известно, представляют множество саморегулируемых молекул. Так как хемокины C преимущественно производятся нейтрофилами в ранней стадии инфекции, мы можем использовать хемокины C для автоматического регулирования нейтрофилов и ввести авторегуляцию $\delta_N C \cdot N$.

Модель, описывающая динамику изменения популяции нейтрофилов, где μ_N – скорость естественного распада и D_N – коэффициент диффузии, имеет следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{\partial N}{\partial t} = D_N \Delta N - \nabla(\chi_N(N \cdot \nabla C)) - \lambda_N A \cdot N - \lambda_{I|N} I \cdot N - \mu_N N - \delta_N C \cdot N \\ N(x, 0) = N_0, \frac{\partial N}{\partial n} \Big|_{\partial \Omega} = 0 \end{cases} \quad (5)$$

$D_N \Delta N$ – диффузия;

$\nabla(\chi_N(N \cdot \nabla C))$ – хемотаксис;

$\lambda_N A \cdot N$ – затраты на элиминацию антигена (дегрануляция);

$\lambda_{I|N} N \cdot I$ – затраты на элиминацию иммунных комплексов (дегрануляция);

$\mu_N N$ – естественный распад (апоптос);

$\delta_N C \cdot N$ – авторегуляция.

2.2.2 Макрофаги

Макрофаги, по сути, являются «мусорщиками», которые поглощают антиген в местах проникновения инфекции.

Как и все другие иммунные клетки в нашей модели, макрофаги притягиваются к источнику антигена путем хемотаксиса. В нашей модели, неактивированные макрофаги, патрулируют ткани за счет эффективной диффузии, сохраняя некоторый устойчивый уровень M_{r0} .

Активация макрофагов – это процесс включающий в себя много разных сигналов, которые могут привести к различным результатам. Врожденная активации, классическая активация, гуморальная активация и альтернативная активации включены в нашу модель, чтобы охватить более широкую область ответа у макрофагов. Для обозначения скорости активации макрофагов в модели будет использоваться константа γ_{MR} .

После активации, макрофаги теряют доступ к микрососудам и, следовательно, становятся менее подвижными, но более прожорливыми в потреблении антигена.

Принимая во внимание естественную гибель макрофагов и их взрывы за счет роста внутриклеточных антигенов, модель описывающая динамику изменения концентрации макрофагов, где μ – скорость естественного распада и D – коэффициент диффузии, принимает следующий вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial M_r}{\partial t} = D_{M_r} \Delta M_r - \nabla \left(\chi_{M_r} (M_r \cdot \nabla C) \right) - \mu_{M_r} M_r - \lambda_{M_r} A \cdot M_r - \gamma_{M_r} M_r \\ \frac{\partial M_a}{\partial t} = D_{M_a} \Delta M_a - \nabla \left(\chi_{M_a} (M_a \cdot \nabla C) \right) - \mu_{M_a} M_a + \lambda_{M_r} A \cdot M_r + \gamma_{M_r} M_r - \\ \quad - \left(\frac{\mu_{M_a} A_p}{\delta_{A_p} + A_p} \right) M_a \\ M_a(x, 0) = 0, M_r(x, 0) = M_{r0}, \left. \frac{\partial M_a}{\partial n} \right|_{\partial \Omega} = 0, \left. \frac{\partial M_r}{\partial n} \right|_{\partial \Omega} = 0 \end{array} \right. \quad (6)$$

$D_{M_a} \Delta M_a, D_{M_r} \Delta M_r$ – диффузия;

$\nabla \left(\chi_{M_a} (M_a \cdot \nabla C) \right), \nabla \left(\chi_{M_r} (M_r \cdot \nabla C) \right)$ – хемотаксис;

$\mu_{M_a} M_a, \mu_{M_r} M_r$ – естественный распад (смертность);

$\lambda_{M_r} A \cdot M_r$ – врожденные активированные макрофаги;

$\gamma_{M_r} M_r$ – активация макрофагов;

$\left(\frac{\mu_{M_a} A_p}{\delta_{A_p} + A_p} \right) M_a$ – взрыв макрофагов за счет роста внутриклеточного антигена.

2.3 Дендритные клетки

Спустя некоторое время после того, как врожденный иммунный ответ запускается на инфицированном участке, свидетельства инфекционного заражения достигают лимфатических узлов с помощью антигенпрезентирующих клеток. Будем считать, что дендритные клетки являются основными антигенпрезентирующими клетками.

Дендритные клетки, R в уравнении, мигрируют к месту инфекции вслед за хемокинами, произведенными нейтрофилами, а позже и активированными макрофагами. Следующим же этапом, жизненного цикла дендритных клеток, становится поглощение антигена и иммунных комплексов.

Дендритные клетки также испытывают естественную смертность со скоростью μ_R и диффузию с коэффициентом D_R . Модель описывающая динамику изменения концентрации дендритных клеток принимает следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{\partial R}{\partial t} = D_R \Delta R - \nabla(\chi_R(R \cdot \nabla C)) - \mu_R R - R(\gamma_R^1 A + \gamma_R^2 I) \\ R(x, 0) = R_0, \frac{\partial R}{\partial n} \Big|_{\partial \Omega} = 0 \end{cases} \quad (7)$$

$D_R \Delta R$ – диффузия;

$\nabla(\chi_R(R \cdot \nabla C))$ – хемотаксис;

$\mu_R R$ – естественный распад (смертность);

$R(\gamma_R^1 A + \gamma_R^2 I)$ – затраты на элиминацию антигена и иммунных комплексов;

2.4 Химические соединения

2.4.1 Антитела

Существуют различные типы антител с существенными структурными и функциональными различиями (например, IgG1, IgG2, IgE, IgM, IgA и т.д.). Чтобы избежать сложностей, мы будем использовать общее понятие антител, охватывающее различные, но по существу, сходные по эффектам различные типы антител.

Однажды произведенные плазматической клеткой, антитела быстро диффузируют в тканях. После столкновения с определенными антигенами, антитела связываются с ними и эффективно нейтрализуют их. Одной из особенностей этого связывания является образование иммунных комплексов, которыми уже могут заниматься профессиональные фагоциты.

Модель, описывающая динамику изменения концентрации антител, где μ_F и μ_P – скорости естественного распада, D_F и D_P – коэффициенты

диффузии антител и плазматических клеток соответственно, имеет следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{\partial F}{\partial t} = D_F \Delta F - (\lambda_{A_S} A_S + \lambda_A A) F - \mu_F F + \beta P \\ \frac{\partial P}{\partial t} = \alpha P - \mu_P P \\ F(x, 0) = 0, P(x, 0) = P_0, \frac{\partial F}{\partial n} \Big|_{\partial \Omega} = 0, \frac{\partial P}{\partial n} \Big|_{\partial \Omega} = 0 \end{cases} \quad (8)$$

$D_F \Delta F$ – диффузия;

$(\lambda_{A_S} A_S + \lambda_A A) F$ – образование иммунных комплексов;

βP – выработка антител плазматическими клетками;

$\mu_F F, \mu_P P$ – естественный распад (смертность);

αP – активация плазматических клеток.

2.4.2 Хемокины

Хемокины производятся различными типами клеток и способствуют направленному движению клеток врожденной и приобретенной иммунной системы. Хотя существует много хемокинов, которые используются иммунной системой, мы будем использовать единственный, общий хемокин, управляющий всеми формами хемотаксиса в нашей простейшей модели. В нашей модели, хемотаксис большинства иммунных клеток определяется градиентом концентрации общего хемокина C , произведенного нейтрофилами с коэффициентом β_N^i и активированными макрофагами с коэффициентом $\beta_{M_a}^i (i = 1, 2)$, в ответ на столкновения этих клеток с частицами антигена или иммунными комплексами.

Хемокинам также присущ естественный распад со скоростью μ_C и диффузия через ткани с коэффициентом D_C . Модель, описывающая динамику изменения популяции хемокинов, имеет следующий вид:

$$\begin{cases} \frac{\partial C}{\partial t} = D_C \Delta C + (\beta_{M_a}^1 M_a + \beta_N^1 N)A + (\beta_{M_a}^2 M_a + \beta_N^2 N)I - \mu_C C \\ C(x, 0) = 0, \frac{\partial C}{\partial n} \Big|_{\partial \Omega} = 0 \end{cases} \quad (9)$$

$D_C \Delta C$ – диффузия;

$(\beta_{M_a}^1 M_a + \beta_N^1 N)A$ – увеличение популяции хемокинов за счет столкновения нейтрофилов и макрофагов с антигеном;

$(\beta_{M_a}^2 M_a + \beta_N^2 N)I$ – увеличение популяции хемокинов за счет столкновения нейтрофилов и макрофагов с иммунными комплексами;

$\mu_C C$ – естественный распад (смертность).

Глава 3. Численные эксперименты

Теперь, используя искусственно разработанный патоген, мы изучим поведение некоторых иммунных агентов нашей системы при определенных условиях.

Таблица 3.1 Характеристики тестируемого патогена

A_0	α_A	α_{Ap}	$\beta_{As A}$	$\beta_{As Ap}$	p^{eff}	δ	ρ
10^3	0	2	0.5	0.5	98%	0.12	50

Рисунок 3.1 демонстрирует, что при отсутствии антител, система не способна реагировать на растворимый антиген.

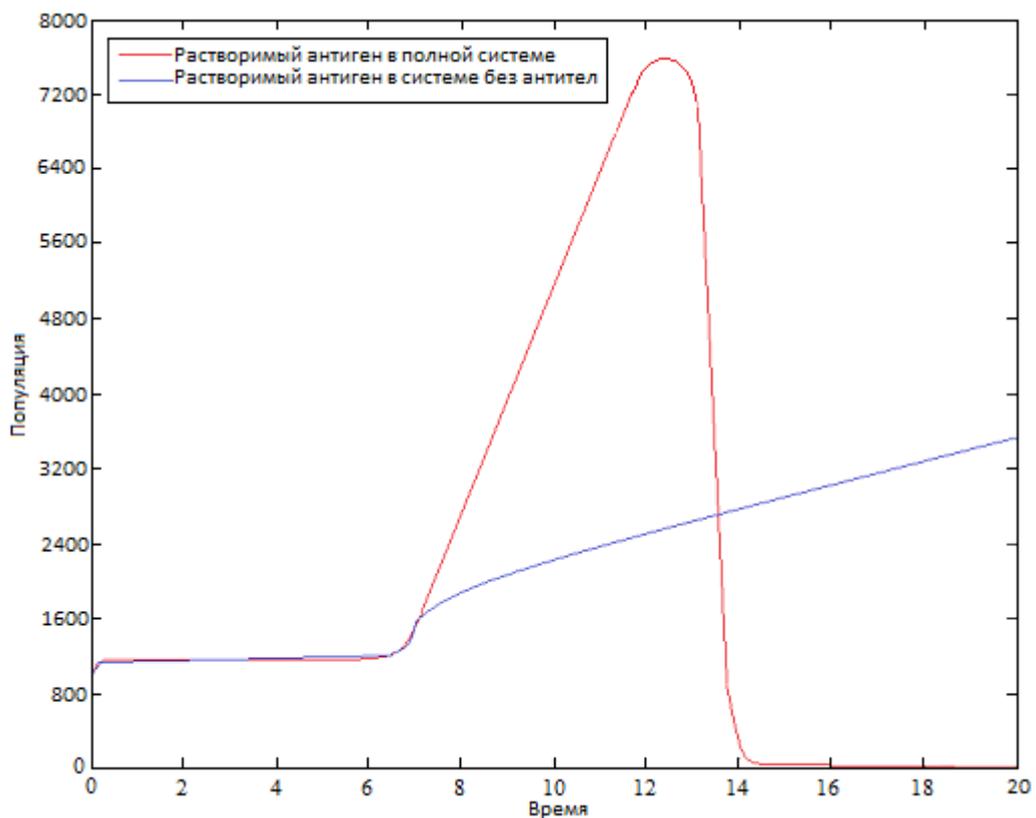


Рисунок 3.1 Динамика изменения популяции растворимого антигена

В этих же условиях антигены в виде частиц и внутриклеточные антигены не трудно полностью элиминировать из ткани (рис 3.2,3.3).

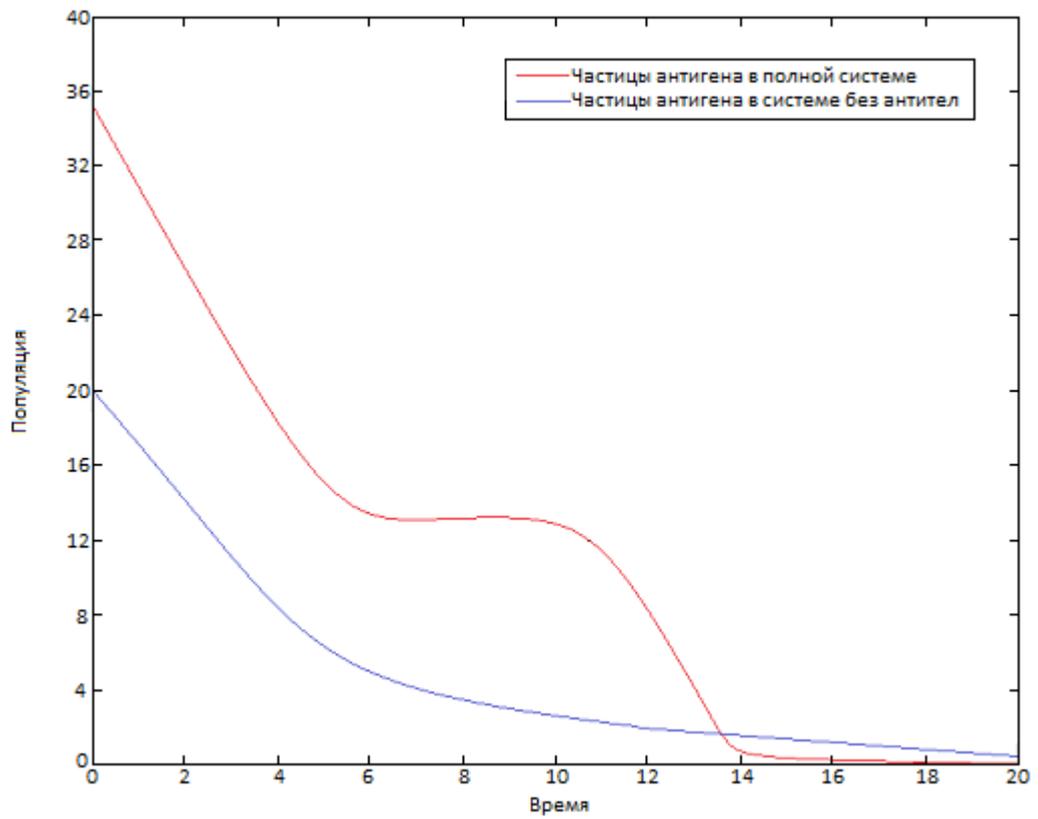


Рисунок 3.2 Динамика изменения популяции частиц антигена

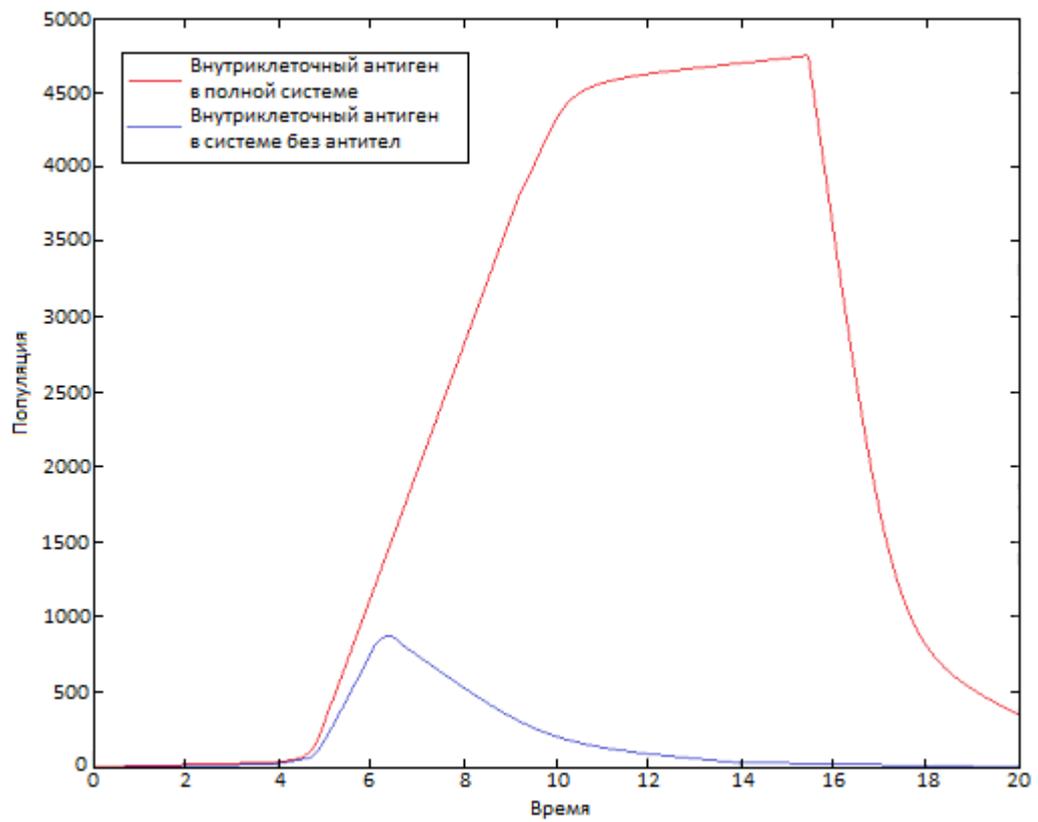


Рисунок 3.3 Динамика изменения популяции внутриклеточного антигена

Точно так же, без антител, популяция активированных макрофагов достигает равновесия в течение 3 недель после инфекции (рис 3.4).

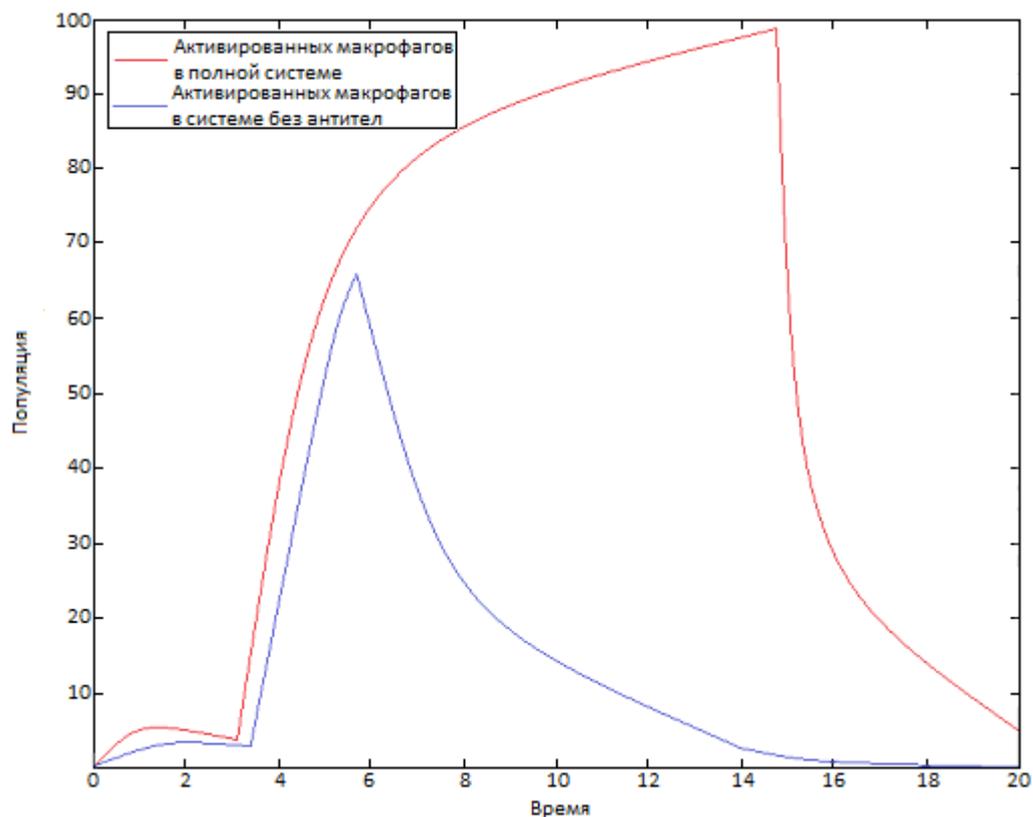


Рисунок 3.4 Динамика изменения популяции активированных макрофагов

На последнем рисунке (рис 3.5) представлен график изменения популяции иммунных комплексов, и как мы можем заметить, ситуация тут аналогична макрофагам.

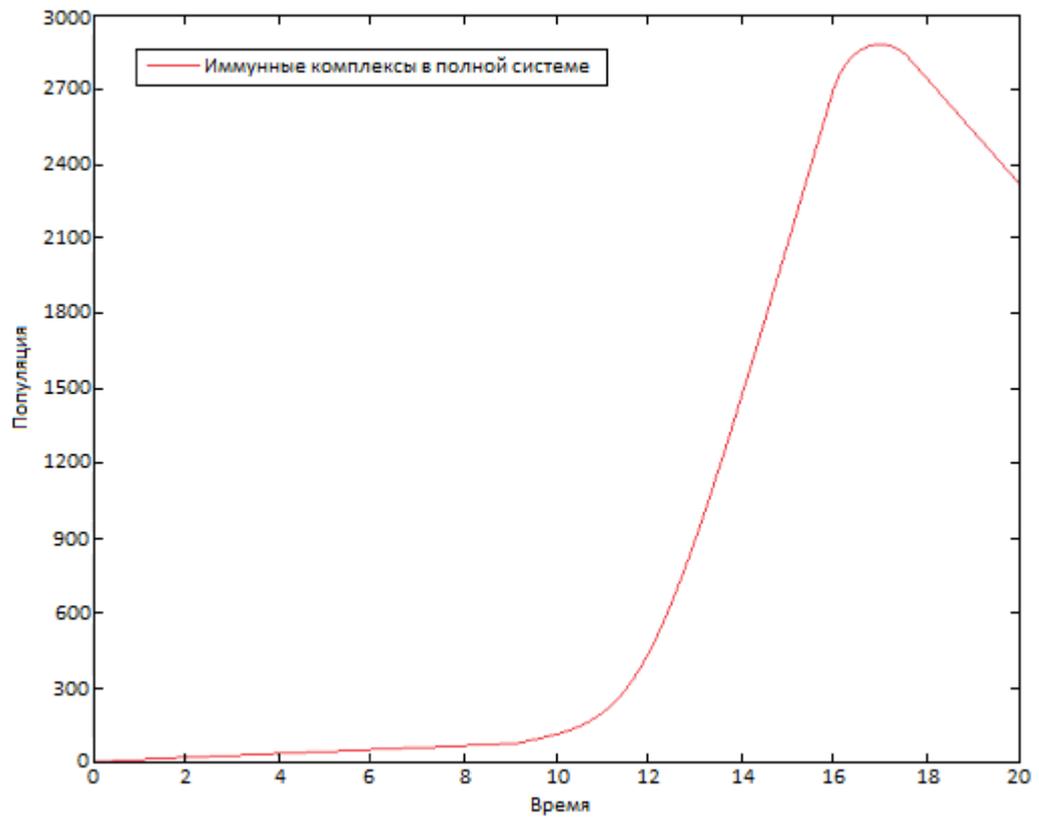


Рисунок 3.5 Динамика изменения популяции иммунных комплексов

Выводы

Итогами данной работы являются следующие результаты:

1. Определены компоненты иммунной системы необходимые для моделирования процесса образования и элиминации иммунных комплексов.
2. На основе полученных данных построена пространственно-временная математическая модель.
3. С помощью пакета прикладных программ математического моделирования (MATLAB), были проведены численные эксперименты, которые указывают на адекватность построенной модели.

Заключение

С помощью таких инструментов как концепция гомогенизации и уравнение Келлера-Сигела, мы построили пространственно-временную математическую модель, описывающую процесс иммунокомплексной патологии. Проведя численные эксперименты, используя искусственно разработанный патоген, мы получили результаты, которые согласуются с нашим пониманием иммунной системы и компонентов в ней.

Система (1) – (9) целенаправленно упрощена и содержит только фундаментальные компоненты, необходимые для иммунного ответа. Основные принципы, которые мы использовали для упрощения иммунной системы, чтобы рассмотреть основные функции иммунного ответа, вместо конкретных иммунных агентов: 1) распознавание антигена, 2) связывание, 3) перемещение, и 4) эффективность элиминации. Любые дополнительные факторы или особенности иммунного ответа, которые повысят степень детализации модели, должны попадать в одну из этих четырех категорий, описанных математическим аппаратом.

Список литературы

1. K. F. Keller, and L. A. Segel Initiation of slime mold aggregation viewed as an instability, *J. Theor. Biol.*, 26 (1970), P. 399-415.
2. B. Su, Homogenization in the diffusion of IP₃ from cell membrane to endoplasmic reticulum, preprint.
3. L. Tartar, Nonhomogeneous media and vibration theory, Ed. E. Sanchez-Palencia, Springer-Verlag, Berlin, 1980, Appendix
4. C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. J. Shlomchik *Immunobiology: the immune system in health and disease*, Garland Science Publishing, New York, 2005.
2. B. Su, Homogenization in the diffusion of IP₃ from cell membrane to endoplasmic reticulum, preprint.
3. L. Tartar, Nonhomogeneous media and vibration theory, Ed. E. Sanchez-Palencia, Springer-Verlag, Berlin, 1980, Appendix
5. J. S. Hege, and G. Cole, A mathematical model relating circulating antibody and antibody forming cells, *J. Immunol.*, 97 (1966), P. 34-40.
6. M. Jilek, and Z. Ursinova, The probability of a contact between immunocompetent cell and antigen, *Folia Microbiol.*, 15 (1970), P. 294-302.
7. M. Jilek, and Z. Ursinova On the distribution of the first contact of immunocompetent cell with antigen, *Folia Microbiol.*, 15 (1970), P. 492-299.
8. M. Jilek, The number of immunologically activated cells after repeated immunization (a mathematical model), *Folia Microbiol.*, 16 (1971), P. 12-23.
9. M. Jilek, On contact of immunocompetent cells with antigen (Note on probability model), *Folia Microbiol.*, 16 (1971), P. 83-87.
10. G. Bell, Mathematical model of clonal selection and antibody production. I, *J. Theor. Biol.*, 29 (1970), P. 191-232.
11. G. Bell, Mathematical model of clonal selection and antibody production. II, *J. Theor. Biol.*, 33 (1971), P. 339-378.

12. G. Bell, Mathematical model of clonal selection. III. The cellular basis of immunological paralysis, *J. Theor. Biol.*, 33 (1971), P. 379-398.
13. G. Bell, Lymphocyte traffic patterns and cell-cell interactions, *Theoretical Immunology*, Ed. G. Bell, A. Perelson, G. Pimbley. N.Y., 1978. P. 341-375.
14. C. Bruni, M. Giovenco, G. Koch, and R. Strom, A dynamical model of humoral immune response, *Math. Biosci.*, 27 (1975), P. 191-212.
15. N. K. Jerne, The immune system, *Scientific American*, 229 (1973), P. 52-60.
16. N. Jerne, Towards a network theory of the immune system, *Ann. Immunol.*, 125C (1-2) (1974), P. 373-389.
17. P. Richter, A network theory of the immune system, *Eur. J. Immunol.*, 5 (1975), P.350-354.
18. G. A. Hoffman, A theory of regulation and self-nonsel discrimination in an immune network, *Eur. J. Immunol.*, 5 (1975), P. 638-647.
19. P. Waltman, and E. Butz A threshold model of antigen-antibody dynamics, *J. Theor. Biol.*, 65 (1977), P. 499-512.
20. C. De Lisi, and A. S. Perelson, The kinetics of aggregation phenomena, *J. Theor. Biol.*, 62 (1976), P. 159-210.
21. C. De Lisi, Detection and analysis of recognition and selection in the immune response, *Bull. Math. Biol.*, 39 (1977), P. 705-719.
22. C. De Lisi, Some mathematical problems in the initiation and regulation of the immune response, *Math. Biosci.*, 35 (1977), P. 1-26.
23. C. De Lisi, and A. Rescigno, Immune surveillance and neoplasia. I. Minimal mathematical model, *Bull. Math. Biol.*, 39 (1977), P. 204-221.
24. C. De Lisi, and A. Rescigno, Immune surveillance and neoplasia. II. Two-stage mathematical model, *Bull. Math. Biol.*, 39 (1977), P. 487-497.
25. G. I. Marchuk, Mathematical immune response models and their interpretation, *Proc. Of the IFIP Working Conference on Modelling and Optimization of Complex Systems*. Berlin a.o.: Springer-Verlag, 1979, P. 114-129.

26. S. Merrill, Mathematical model of humoral immune response, Techn. Rep. of the Univ. of Iowa, 1976, P. 1-40
27. S. Merrill, A mathematical model of B cell stimulation and humoral immune response, Techn. Rep. of the Univ. of Iowa, 1976, P. 1-70
28. A. S. Perelson, The IgM-IgG switch looked at from a control theoretic viewpoint, Proc. Of the 8th IFIP Conference on Optimization Techniques, Heidelberg: Springer-Verlag, 1978, P. 431-440.
29. A. S. Perelson, M. Mirmirani, and G. Oster, Optimal strategies in immunology. I. B cell differentiation and proliferation, J. Math. Biol., 5 (1978), P. 213-256.
30. J. R. Lumb, Lymphocyte differentiation, repertoire development and migration: The need for mathematical models, Computers and Mathematics with Applications, 14 (1987), P. 657-697.
31. C. A. Macken, and A. S. Perelson, A multistage model for the action of cytotoxic T lymphocytes in multicellular conjugates, J. Immunol., 132 (1984), P. 1614-1624.
32. R. R. Mohler, C. Bruni, and A. Gandolfi A systems approach to immunology, Proc. IEEE., 68 (1980), P. 964-990.
33. M. A. Nowak, and R.M. May, Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology, Oxford University Press, 2000.
34. A. S. Perelson, Towards a realistic model of the immune network, Theoretical Immunology Part Two, SFI Studies in the Science of Complexity, Ed. Perelson A. S., Addison-Wesley, Redwood CA, 1988, Volume III, P. 337-401.
35. A. S. Perelson, and G. Weisbuch, Immunology for Physicists, Review in Modern Physics, 69 (4) (1997), P. 1219-1267.
36. F. M. Burnet, The clonal selection theory of acquired immunity, The University Press, Cambridge, 1959.
37. M. A. Nowak, and R. M. May, Mathematical biology of HIV infection: antigenic variation and diversity threshold, Math. Biosci., 106 (1991), P. 1-21.

38. M. A. Nowak, S. Bonhoeffer, A. M. Hill, R. Boehme, H. C. Thomas, and H. McDade, Viral dynamics in hepatitis B virus infection, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93 (1996), P. 4398-4402.
39. A. S. Perelson, Modeling the interaction of the immune system with HIV, *Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology (Lecture Notes In Biomathematics)*, Ed.C. Castillo-Chavez, Springer-Verlag, New York, 1989, P. 350-370.
40. A. S. Perelson, and P. W. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, *SIAM Rev.*, 41 (1999), P. 3-44.
41. G. I. Marchuk, R. V. Petrov, A. A. Romanyukha, and G. A. Bocharov, Mathematical model of antiviral immune response. I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B, *J. Theor. Biol.*, 151 (1991), P. 1-40.
42. R. J. H. Payne, M. A. Nowak, and B. S. Blumberg, Analysis of a cellular model to account for the natural history of infection by Hepatitis B Virus and its role in the development of Primary Hepatocellular Carcinoma, *J. Theor. Biol.*, 159 (1992), P. 215-240.
43. G. A. Bocharov, and A. A. Romanyukha, Mathematical model of antiviral immune response. III. Influenza A Virus Infection, *J. Theor. Biol.*, 167 (1994), P. 323-360.
44. A. V. Karpov, and A. A. Romanyukha, Mathematical modelling of destructive pneumonia, *Immunological and Metabolic Systems Mathematical Models and Methods of Investigations*, Eds. G. I. Marchuk, A. Werynski, *Lecture Notes of the ICB Seminars, Biosystems, Warsaw: ICB, 1992*, P. 50-67.
45. Z. A. Agur, Theoretical analysis of the immune response to antigenically varying pathogens, *Mathematics Applied to Biology and Medicine*, Eds. J. Demongeot, V. Capasso, *Mathematica Biology Ser. Winnipeg, Canada: Wuerz Publishing Ltd., 1993*, P. 237-242.

46. B. Hellriegel, Modelling the immune response to malaria with ecological concepts: short-term behavior against long-term equilibrium, *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 250 (1992), P.249-256.
47. S. Marino, D. Sud, H. Plessner, P. L. Lin, J. Chan, J. L. Flynn, and D. E. Kirschner, Differences in reactivation of tuberculosis induced from anti-TNF treatments are based on bioavailability in granulomatous tissue, *PLoS Comput. Biol.*, 3 (10) (2007), P. 1909-1924.
48. M. R. Owen, and J. A. Sherratt, Mathematical modeling of macrophage dynamics in tumours, *Math. Models. Methods. Appl.*, 9 (1999), P. 513-539.
49. S. Marino, and D. E. Kirschner, The human immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* in lung and lymph node, *J. Theor. Biol.*, 227 (2004), P. 463-486.
50. J. E. Wigginton, and D. E. Kirschner, A model to predict cell-mediated immune regulatory mechanisms during human infection with *mycobacterium tuberculosis*, *J. Immunol.*, 166(2001), P. 1951-1967.
51. C. Kemir, and R. J. De Boer, A Mathematical Model on Germinal Center Kinetics and Termination, *J. Immunol.*, 163 (1999), P. 2463-2469.
52. A. S. Perelson, M. Mirmirani, and G. Oster, Optimal strategies in immunology. I. B cell differentiation and proliferation, *J. Math. Biol.*, 5 (1978), P. 213-256.
53. L. A. Segel, and A. S. Perelson, Exploiting the diversity of time scales in the immune system: A B-cell antibody model, *Journal of Statistical Physics*, 63 (1991), P. 1113-1131.
54. D. J. Smith, S. Forrest, D. H. Ackley, and A. S. Perelson, Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96 (1999), P. 14001-14006.
55. G. A. Funk, A. D. Barbour, H. Hengartner, and U. Kalinke, Mathematical Model of a Virus-neutralizing Immunglobulin Response, *J. Theor. Biol.*, 195 (1) (1998), P. 41-52.

56. R. W. Glaser, Antigen-Antibody Binding and Mass Transport by Convection and Diffusion to a Surface: A Two-Dimensional Computer Model of Binding and Dissociation Kinetics, *Analytical Biochemistry*, 213 (1) (1993), P. 152-161.
57. O. Kim, D. Levy, and P. Lee, Modeling Regulatory Mechanisms in the Immune System, *J. Theor. Biol.*, 246 (2007), P. 33-69.
58. G. I. Marchuk, *Mathematical modelling of immune responses in infectious diseases*, Kluwer Academic Publishers, 1997.
59. S. Felder, and Z. Kam, Human neutrophil motility: Time-dependent three-dimensional shape and granule diffusion, *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 28 (4) (1994), P. 285-302.
60. A. S. Perelson, Modelling viral and immune system dynamics, *Nature Review*, 2 (2002), P. 28-36.
61. A. S. Perelson, and G. Weisbuch, Immunology for Physicists, *Review in Modern Physics*, 69 (4) (1997), P. 1219-1267.

Приложение А. Таблицы коэффициентов

Таблица А.1 Начальная плотность клеток (Единицы измерения 1/мл)

Название	Тип клетки	Предполагаемый диапазон
N_0	Нейтрофилы	$2,5 \sim 7,5 \times 10^6$
R_0	Дендритные клетки	1×10^4
M_{r0}	Макрофаги	1×10^2
P_0	Плазматические клетки	1 – 5

Таблица А.2 Показатели смертности и скорости распада клеток (Единицы измерения 1/день)

Символ	Уровень смертности/распада	Предполагаемый диапазон
μ_N	Нейтрофилов	0,69 – 2,08
μ_R	Дендритных клеток	0,23 – 0,35
μ_{M_a}	Активированных макрофагов	0,01 – 0,4
μ_{M_r}	Неактивированных макрофагов	0,0033
$\mu_{M_a A_p}$	Макрофагов за счет взрыва	2
μ_C	Хемокинов	10^{-3}
μ_A	Частиц антигена	#
μ_{A_s}	Растворимого антигена	#
μ_{A_p}	Внутриклеточного антигена	#
μ_I	Иммунных комплексов	10^{-5}
μ_F	Антител	0,1 – 0,043
μ_P	Плазматических клеток	0,33 – 0,5

- зависит от патогена

Таблица А.3 Активация и темпы прироста (Единицы измерения 1/(клеток · день))

Символ	Активация/поглощение	Предполагаемый диапазон
γ_{M_r}	Макрофагов	0,025
γ_R^1	Дендритных клеток распознающих А	$1 \times 10^{-4} - 6,5 \times 10^{-3}$

γ_R^2	Дендритных клеток распознающих I	1×10^{-4}
--------------	------------------------------------	--------------------

Таблица А.4 Скорость поглощения (Единицы измерения $1/(\text{клеток} \cdot \text{день})$)

Символ	Скорость поглощения	Предполагаемый диапазон
λ_{M_a}	A активированными макрофагами	$0,8 \times 10^{-4}$
λ_{M_r}	A неактивированными макрофагами	$0,25 \times 10^{-6}$
λ_N	A нейтрофилами	$0,55 \times 10^{-6}$
λ_R	A дендритными клетками	$1,5 \times 10^{-4}$
λ_F	A антителами	1×10^{-4}
λ_{A_s}	A_s антителами	5×10^{-4}
λ_A	A антителами	1×10^{-4}
$\lambda_{I M_a}$	I активированными макрофагами	1×10^{-3}
$\lambda_{I R}$	I дендритными клетками	2×10^{-4}
$\lambda_{I N}$	I нейтрофилами	$1,1 \times 10^{-5}$

Таблица А.5 Скорость хемотаксиса (Единицы измерения $\text{см}^2/(\text{пг/мл} \cdot \text{день})$)

Символ	Коэффициент хемотаксиса	Предполагаемый диапазон
χ_R	Дендритных клеток	$3,5 \times 10^{-3}$
χ_N	Нейтрофилов	8×10^{-3}
χ_{M_r}	Неактивированных макрофагов	$2,5 \times 10^{-3}$
χ_{M_a}	Активированных макрофагов	3×10^{-3}
χ_p	Внутриклеточного антигена	3×10^{-3}

Таблица А.5 Скорость диффузии (Единицы измерения $\text{см}^2/\text{день}$)

Символ	Коэффициент диффузии	Предполагаемый диапазон
D_I	Иммунных комплексов	#
D_R	Дендритных клеток	7×10^{-2}

D_N	Нейтрофилов	0,002 – 0,8
D_{M_a}	Активированных макрофагов	5×10^{-2}
D_{M_r}	Неактивированных макрофагов	8×10^{-2}
D_A	Частиц антигена	#
D_{A_p}	Внутриклеточного антигена	5×10^{-2}
D_{A_s}	Растворимого антигена	#
D_F	Антител	2
D_C	Хемокинов	1

- зависит от патогена

Таблица А.6 Скорость регуляции (Единицы измерения 1/(клеток · день))

Символ	Скорость	Предполагаемый диапазон
δ_N	Авторегуляции нейтрофилов	1×10^{-5}

Таблица А.7 Скорость репликации и пролиферации (Единицы измерения 1/(клеток·день))

Символ	Скорость репликации/пролиферации	Предполагаемый диапазон
α_A	Частиц антигена	#
α_{A_p}	Внутриклеточного антигена	#
α_P	Плазматических клеток	1

- зависит от патогена

Таблица А.8 Различные параметры модели

Символ	Описание	Предполагаемый диапазон
k	Скорость высвобождения внутриклеточного антигена	#
ρ	Способность M_a вмещать внутриклеточный антиген	#
δ_{A_p}	Способность макрофагов удерживать антиген в виде частиц	#

- зависит от патогена

Таблица А.9 Скорость секреции (Единицы измерения пг/(клеток · день))

Символ	Описание	Предполагаемый диапазон
$\beta_{A_s A}$	Растворимого антигена A	#
$\beta_{A_s A_p}$	Растворимого антигена A_p	#
β	Антител плазматическими клетками	2 – 4
$\beta_{M_a}^1$	Хемокинов макрофагами, после встречи с антигеном	$3 \times 10^{-5} - 15 \times 10^{-3}$
$\beta_{M_a}^2$	Хемокинов макрофагами, после встречи с иммунными комплексами	6×10^{-7}
β_N^1	Хемокинов нейтрофилами, после встречи с антигеном	3×10^{-6}
β_N^2	Хемокинов нейтрофилами, после встречи с иммунными комплексами	6×10^{-7}

- зависит от патогена

Приложение В. Код MATLAB

```
function f=system(t,x)
A=0; B=50; C=2; D=0.98; E=0.5; F=0.5;
f=[
    A*x(1)-x(1)*(0.00000055*x(3)+0.00000025*x(4)+0.0001*x(5))+
    +(0.005+((B*x(7))/(E+x(10))*(0.2+2)));
    -0.00001*x(2)-x(2)*(0.001*x(7)+0.0002*x(4)+0.000011*x(3))+
    +0.0001*x(1)*x(5)+0.0005*x(10)*x(5);
    0.8*x(3)-0.00000055*x(3)*x(1)-0.000011*x(2)*x(3)-x(3)-
    0.00001*x(11)*x(3);
    0.07*x(4)-0.25*x(4)-x(4)*(0.0001*x(1)+0.0004*x(2));
    -0.0001*x(1)*x(5)-0.0005*x(10)*x(5)-0.23*x(5)+3*x(6);
    3*x(6)-0.45*x(6);
    C*x(9)*(1-(x(9)/(x(7)*B+1)))+(1-D)*(0.005*x(1)*x(7))-
    x(7)*(0.2*(B*x(9)/(0.1+x(9))+B*(2*x(9)/(0.1+x(9)))));
    -x(10)*0.1+x(1)*E+x(9)*F-0.0005*x(5)*x(10);
    x(1)*(0.0005*x(7)+0.000003*x(3))+x(2)*(0.0000006*x(7)+
    +0.0000006*x(3))-0.001*x(11);
    -0.2*x(7)+0.0008*x(8)*x(1)+0.025*x(8)-x(7)*
    *(2*x(9)/(0.005+x(9)));
    -0.0033*x(8)-0.0000025*x(8)*x(1)-0.025-x(8);
    ];

[T,Y]=ode45(@system,[1 20],[1000 0 250000 50000 0 3 0 150000 0
0 0]);
plot(T,Y)
```