

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR

---

# POLIKLONÁLIS ANTIGÉN-ANTITEST REAKCIÓK VIZSGÁLATA

BSc Szakdolgozat

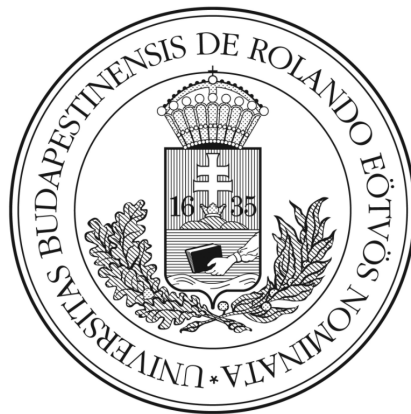
Készítette: *Herbály Blanka Anna*

Matematika BSc, Matematikai elemző szakirány

Témavezető: *Pfeil Tamás*

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar

Alkalmazott Analízis és Számításmatematikai Tanszék



Budapest, 2020.

## NYILATKOZAT

Név: Herbály Blanka Anna

ELTE Természettudományi Kar, szak: Matematika Bsc

NEPTUN azonosító: TN6MGK

Szakedolgozat címe:

Poliklonális antigén-antitest reakciók vizsgálata

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

Budapest, 2020.12.21.

  
a hallgató aláírása

# Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Pfeil Tamásnak, akinek hálás vagyok a sok segítségért, amit mind konzultációk alatt, mind pedig írásos formában nyújtott. Szakdolgozatom elkészítésén túl, a témával kapcsolatos kutatásban is részt vehettem, amiért külön köszönettel tartozom.

Továbbá szeretném megköszönni Gustav Söderlind professzornak, hogy az általa készített matlab-programot használhattam, és Dr. Prechl József immunológusnak, hogy a numerikus szimulációk adataihoz témavezetőmön keresztül információt és tanácsokat adott.

Végezetül pedig köszönöm szüleimnek a sok támogatást, amit nyújtottak az évek során, ezzel megalapozva tanulmányaimat.

# Tartalomjegyzék

<b>Bevezetés</b>	<b>5</b>
<b>1. Matematikai előismeretek</b>	<b>6</b>
1.1. Lineáris algebra . . . . .	6
1.2. Differenciálszámítás . . . . .	8
1.3. Differenciálegyenletek . . . . .	9
<b>2. Biológiai előismeretek</b>	<b>13</b>
2.1. Immunológiai áttekintés . . . . .	13
2.2. Reakciókinetikai ismeretek . . . . .	17
2.3. ELISA . . . . .	18
<b>3. A modell felállítása</b>	<b>20</b>
3.1. A reakció egy és több típusú antitest esetén . . . . .	20
3.2. Kvalitatív tulajdonságok megőrződése . . . . .	22
3.3. Az egyensúlyi pont meghatározása . . . . .	24
3.4. Az egyensúlyi pont stabilitása . . . . .	28
3.5. Az origóból induló pálya alakja . . . . .	31
<b>4. Numerikus szimulációk</b>	<b>35</b>

# Bevezetés

A matematika mellett mindig érdekesnek tartottam a biológia tudományát is, szakdolgozatom témájaként ezért választottam olyat, ahol vegyíteni tudom ezt a két tudományterületet. A biológiában számos olyan folyamat van, amelyet matematikai modellek segítségével tudunk leírni, vizsgálni. Többek között ilyen folyamatok a szakdolgozatomban részletezett poliklonális antigén-antitest reakciók, amely során a komplexek képződésének dinamikáját vizsgálom.

Az ismertetett modellek, majd szimulációk célja tulajdonképpen az lenne, hogy részben alátámasszam az immunológusok egyes megfigyeléseit, részben pedig az, hogy segítsen olyan folyamatok megismerését, amelyekhez nélkülözhetetlen matematikai modellek használata.

# 1. fejezet

## Matematikai előismeretek

Ebben a fejezetben a szakdolgozatomban ismertetett matematikai módszerek háttéréül szolgáló definíciókat és tételeket ismertetem.

### 1.1. Lineáris algebra

**1. Definíció.** A lineáris egyenletrendszer általános alakja  $m$  egyenlet és  $n$  ismeretlen esetén

$$\left. \begin{array}{l} a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n = b_1 \\ a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n = b_2 \\ \vdots \\ a_{m1}x_1 + a_{m2}x_2 + \dots + a_{mn}x_n = b_m \end{array} \right\},$$

ahol  $x_1, x_2, \dots, x_n$  az ismeretlenek,  $a_{ij}$  az  $i$ . egyenletben az  $x_j$  ismeretlen együtthatóját jelöli, és  $b_i$  az  $i$ . egyenlet konstans tagja. Ha mindegyik egyenlet konstans tagja 0, homogén lineáris egyenletrendszerről beszélünk, ha csak egy is különbözik 0-tól, akkor inhomogénnek nevezük az egyenletrendszert.

**1. Tétel.** *A homogén lineáris egyenletrendszer mindig megoldható, mert az  $(x_1, x_2, \dots, x_n) = 0_{\mathbb{R}^n}$ , úgynevezett triviális megoldás mindig megoldás.*

**2. Tétel. (Cramer-szabály)**

*Legyen a lineáris egyenletrendszerben  $n$  egyenlet és  $n$  ismeretlen. Az egyenletrendszer*

felírható  $Ax = b$  alakban, ahol

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{pmatrix}, \quad x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}, \quad b = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_n \end{pmatrix}.$$

Ha  $D = \det A \neq 0$ , akkor az  $Ax = b$  egyenletrendszernek pontosan egy megoldása van. A megoldás koordinátái  $x_j = \frac{D_j}{D}$ , ahol a  $D_j$  determinánst úgy kapjuk, hogy  $D$ -ben a  $j$ . oszlop helyére a jobb oldali konstansokat, azaz a  $b$  vektor koordinátáit írjuk.

**1. Következmény.** Ha az  $A$  mátrix invertálható, akkor az  $Ax = b$  egyenletrendszer egyetlen megoldása  $x = A^{-1}b$ .

**2. Definíció.** Legyen  $A$  egy  $n \times n$ -es (négyzetes) mátrix.

- Az  $A$  mátrix pozitív definit, ha minden  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $x \neq 0_{\mathbb{R}^n}$  vektorra  $x^T Ax > 0$ .
- Az  $A$  mátrix pozitív szemidefinit, ha minden  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $x \neq 0_{\mathbb{R}^n}$  vektorra  $x^T Ax \geq 0$ .
- Az  $A$  mátrix negatív definit, ha minden  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $x \neq 0_{\mathbb{R}^n}$  vektorra  $x^T Ax < 0$ .
- Az  $A$  mátrix negatív szemidefinit, ha minden  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $x \neq 0_{\mathbb{R}^n}$  vektorra  $x^T Ax \leq 0$ .
- A fenti kategóriákba nem sorolható négyzetes mátrixokat indefinit mátrixoknak nevezük.

**3. Definíció.** Az  $A$   $n \times n$ -es mátrix szimmetrikus, ha teljesül az  $A = A^T$  feltétel.

**4. Definíció.** Egy négyzetes mátrixot szingulárisnak (vagy elfajulónak) nevezünk, ha a determinánsa nulla, és regulárisnak (vagy nemelfajulónak), ha a determinánsa nem nulla.

**5. Definíció.** Ha az  $A$  és  $B$   $n \times n$ -es mátrixokra létezik olyan  $X$  nemelfajuló mátrix, hogy  $A = X^{-1}BX$ , akkor azt mondjuk, hogy  $A$  és  $B$  hasonlók.

**3. Tétel. (Cholesky-felbontás)**

Minden szimmetrikus, pozitív definit  $A$  mátrix felbontható két háromszög mátrix szorzatára, pontosabban létezik olyan  $L$  alsó háromszög mátrix, melyre  $A = LL^T$ .

## 1.2. Differenciálszámítás

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

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

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

Az  $x_0$  pontbeli deriváltat az alábbi módokon jelölhetjük:  $f'(x_0)$ ,  $\dot{f}(x_0)$ ,  $\frac{df}{dx}(x_0)$ .

**7. Definíció.** Egy intervallumon értelmezett  $f$  függvény differenciálható, ha az intervallum minden belső pontjában differenciálható, valamint az  $f'$  deriváltfüggvénynek véges (egy oldali) határértéke van az intervallum azon végpontjaiban, ahol  $f$  értelmezve van.

Az  $f$  függvény folytonosan differenciálható, ha differenciálható és a deriváltfüggvénye folytonos.

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

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

**8. Definíció.** Legyen  $f$  egyváltozós valós függvény és  $x_0 \in D(f)$ . Az  $f$  függvénynek az  $x_0$  helyen lokális minimuma [maximuma] van, ha van olyan  $\delta > 0$  szám, melyre minden  $x \in D(f) \cap (x_0 - \delta, x_0 + \delta)$  esetén  $f(x) \geq f(x_0)$  [ $f(x) \leq f(x_0)$ ]. Ekkor az  $x_0$  pontot az  $f$  függvény lokális minimumhelyének [maximumhelyének] nevezzük.

Ugyanezen feltételek teljesülése mellett,  $f(x) > f(x_0)$  [ $f(x) < f(x_0)$ ] esetén az  $f$  függvénynek az  $x_0$  helyen szigorú lokális minimuma [maximuma] van. Ekkor az  $x_0$  pontot az  $f$  függvény szigorú lokális minimumhelyének [maximumhelyének] nevezzük.

**5. Tétel.** Legyen az  $f$  függvény differenciálható  $x_0$ -ban. Ha  $f$ -nek lokális szélsőértéke van  $x_0$ -ban, akkor  $f'(x_0) = 0$ .



**6. Tétel.** Legyen az  $f$  függvény differenciálható  $x_0$ -ban. Ha  $f'(x_0) = 0$  és  $f'$  (szigorúan) lokálisan növekedő [fogyó] az  $x_0$  helyen, akkor  $f$ -nek az  $x_0$  hely (szigorú) lokális minimumhelye [maximumhelye].

**7. Tétel.** Legyen az  $f$  függvény kétszer differenciálható  $x_0$ -ban. Ha  $f'(x_0) = 0$  és  $f''(x_0) < 0$  [  $f''(x_0) > 0$  ], akkor  $f$ -nek az  $x_0$  hely (szigorú) lokális minimumhelye [maximumhelye].

**9. Definíció.** Legyen  $I$  intervallum, akkor az  $f: I \rightarrow \mathbb{R}^n$  függvény koordinátafüggvényeinek nevezzük azokat az  $f_1, \dots, f_n: I \rightarrow \mathbb{R}$  függvényeket, amelyekre  $f(t) = (f_1(t), \dots, f_n(t))$  minden  $t \in I$  esetén.

**10. Definíció.** Legyen  $I$  intervallum és  $f: I \rightarrow \mathbb{R}^n$  függvény. Ha  $f$  minden koordinátafüggvénye differenciálható a  $t_0 \in I$  pontban, akkor az  $f$  függvényt differenciálhatónak mondjuk a  $t_0$  pontban, és az ottani deriváltja  $f'(t_0) = (f'_1(t), \dots, f'_n(t))$ .

### 1.3. Differenciálegyenletek

**11. Definíció.** Ha  $f: \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}$  összefüggő nyílt halmazon értelmezett folytonos függvény, akkor az

$$x^{(n)}(t) = f(t, x(t), \dot{x}(t), \dots, x^{(n-1)}(t))$$

egyenletet  $n$ -edrendű explicit közönséges differenciálegyenletnek nevezzük, ahol  $x: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  az ismeretlen függvény, amely intervallumon van értelmezve és folytonosan differenciálható.

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

Legyenek az  $x$  ismeretlen függvény koordinátafüggvényei  $x_1, \dots, x_n$ , ekkor  $x = \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}$ , mely-

nek a deriváltfüggvénye  $\dot{x} = \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{pmatrix}$ . A differenciálegyenlet-rendszert megadó  $f: \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}^n$  függvény koordinátafüggvényei legyenek  $f_1, \dots, f_n$ , ezért a vektoregyenletet átírhatjuk egyenletrendszerre:

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t)) \quad \Leftrightarrow \quad \left. \begin{array}{l} \dot{x}_1(t) = f_1(t, x_1(t), \dots, x_n(t)) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) = f_n(t, x_1(t), \dots, x_n(t)) \end{array} \right\}$$

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

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

Az  $L$  számot Lipschitz-konstansnak hívjuk.

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

### 8. Tétel. (Egyértelműség tétele)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**12. Tétel.** Tekintsük az  $\dot{x}(t) = Ax(t)$  állandó együtthatós homogén lineáris rendszert, ahol  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  mátrix.

- Ha minden sajátérték valós része negatív, akkor a  $0_{\mathbb{R}^n}$  egyensúlyi pont aszimptotikusan stabil.
- Ha minden sajátérték valós része nem pozitív, a 0 valós részű sajátértékek egyszeres gyökei a karakterisztikus polinomnak és van 0 valós részű egyszeres sajátérték, akkor a  $0_{\mathbb{R}^n}$  egyensúlyi pont stabil, de nem aszimptotikusan stabil.

- *Ha van olyan sajátérték, melynek valós része pozitív vagy van nulla valós részű többszörös sajátérték, akkor a  $0_{\mathbb{R}^n}$  egyensúlyi pont instabil.*

### **13. Tétel. (Linearizálási tétel)**

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

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

## 2. fejezet

# Biológiai előismeretek

### 2.1. Immunológiai áttekintés

Az immunbiológia, vagy immunológia, a biológiának a szervezetben lejátszódó védekező folyamatokkal foglalkozó ága. Az orvostudományban a latin eredetű immunitás fogalma alatt kezdetben elsősorban a fertőzések elleni védettséget értették. A tudomány fejlődésével azonban kiderült, hogy az immunfolyamatok biológiai jelentősége ennél jóval szélesebb körű: az immunrendszer alapfunkciója, hogy különbséget tud tenni a saját és nem saját, illetve veszélyes struktúrák között, és azokra eltérő módon reagál. Ebben az értelemben az immunrendszer felismerő, információkat továbbító és effektor (végrehajtó, pusztító) funkciókat ellátó rendszer.

Az immunfolyamatok megértéséhez feltétlen szükséges először az antigén fogalmát megismerni. Az antigén az, amit az immunrendszer bizonyos sejtjei specifikus módon felismernek. Ezek a sejtek a B- illetve T-limfociták. A specificitás olyan receptorok jelenlétét feltételezi, amelyek bizonyos anyagokhoz képesek hozzákötődni, más anyagokhoz azonban nem. Ez akár azt is jelentheti, hogy egy antigéneen végzett kis mértékű változtatás eredményeként az eddig ezt felismerő receptor már nem tudja felismerni. Az antigén molekula azon részlete, amely felismerésre kerül, az antigén determináns, vagy más néven epitóp. Egyetlen antigén több epitópot is tartalmazhat. Elsősorban immunválaszt kiváltó sajátosága alapján jellemzünk antigénként egy adott struktúrát. Ezek a felismerésre kerülő struktúrák nem csak kórokozók, hanem saját szervezetünk részei is lehetnek. Ez az

úgynevezett autoimmun folyamat normál esetben nem következik be, ugyanis saját szöveteket egy egészséges immunrendszer sajátként felismerni hivatott. Ha az antigén saját szervezetünk struktúrája, akkor autoantigénről, ha ugyanazon faj egy másik, genetikailag eltérő egyedéből származik, akkor alloantigénről, ha pedig másik faj eredetű, akkor xenantigénről beszélünk. Az érett immunrendszer által felismert antigének immunválaszt és toleranciát egyaránt indukálhatnak. Immunválasz során az immunrendszer antitesteket, más néven ellenanyagokat termel, amelyek olyan fehérjék, amik képesek a szervezetbe bekerülő idegen anyagokat közvetlen vagy közvetett úton elpusztítani.

Vannak olyan immunsejtek, amelyek más szövetekbe beépülve végzik a feladatukat, vannak olyanok, amelyek más immunsejtekkel együtt immunszövetekbe csoportosulnak. Bizonyos helyeken az immunszövetek szervekbe rendeződnek, ezeket limfoid szerveknek nevezük. Beszélhetünk elsődleges és másodlagos nyirokszervekről egyaránt. Míg az elsődleges nyirokszervek (elsődleges limfoid szervek) a fehérvérsejtek képződéséért felelősek, a másodlagos nyirokszervek (másodlagos limfoid szervek) az antigén specifikus, avagy adaptív immunválasz sejtjeinek, a B- illetve T-limfocitáknak az antigénnel való első találkozásának helyszínei. A másodlagos nyirokszervek biztosítják a limfociták aktiválódásához, osztódásához, differenciálódásához szükséges szöveti környezetet is. Elsődleges nyirokszerv a vörös csontvelő és a csecsemőmirigy (tímusz), mert itt keletkeznek és fejlődnek a limfociták. A T-limfociták elő alakjai a csontvelőből való kilépés után a tímuszban fejezik be érési folyamataikat. Az elsődleges nyirokszervekben nem történik aktív immunválasz, itt jellemzően a saját szervezet anyagai, saját antigénjei vannak jelen. Az immunrendszer adaptív ága itt tudja megtanulni, hogy melyek azok az anyagok, amelyeket sajátjának tekinthet. Az elsődleges nyirokszervek nem az immunogén, hanem a tolerogén válasz fő helyszínei. A másodlagos nyirokszövetek például a lép, a különböző nyirokcsomók, a bőrhez, vagy a bél és a légzőszervek nyálkahártyájához kapcsolódó nyirokszövetek. Ezen nyirokszervek elsősorban az adaptív immunválasz aktivizációjának helyei. Az elsődleges nyirokszervekből kikerülő naiv limfociták a másodlagos nyirokszervekbe vándorolnak, ahol aktiválódnak és további differenciálódáson esnek át. A naiv jelző itt az jelenti, hogy ezen limfociták specifikus antigénjükkel még nem találkoztak. Az aktivizálódás után válhatnak valódi funkcióképes immunsejtté, úgynevezett effektor sejtté. A nyirokszervekben

a specifikus B- és T-limfociták intenzív osztódási cikluson mennek keresztül, ezáltal az adott antigént, esetleg antigéneket felismerő limfociták száma megsokszorozódik. Azon limfociták, melyek egyetlen antigént sem ismertek fel, nem osztódnak, hanem nyirokkeringés, vérkeringés útján más másodlagos immunszervekbe kerülnek. Ha nem találkoznak számukra felismerhető antigénnel, akkor apoptózissal elpusztulnak. Apoptózisnak a biológia területén a programozott sejthalál egyik változatát nevezzük. Az immunválaszban a különféle sejttípusok mellett a testnedvek, a vér, a nyirok, a szövetközi folyadék egyes elemei is felelősek az immunrendszer összehangolt működéséért. Attól függően, hogy melyik kapja a hangsúlyosabb szerepet, rendre beszélhetünk celluláris vagy humorális immunválaszról.

A csontvelőben újonnan képződött éretlen B-sejtek a perifériára kerülve érési folyamaton mennek keresztül. Miután elhagyják a csontvelőt tranzicionális 1 (T1) sejté, majd tranzicionális 2 (T2) sejté fejlődnek. Az ezutáni érési folyamatot szakdolgozatomban nem részletezem. Az érett, naiv B-sejtek betelepítik a perifériás nyirokszerveket, ahol találkoznak az antigénnel. A humorális immunválaszt az aktiválódott B-sejtek utódsejtjei, illetve az azokból differenciálódott plazmasejtek által termelt ellenanyagok közvetítik. Az ellenanyagok közömbösítik az antigént, majd elősegítik azok elpusztítását és eltávolítását a szervezetből. A plazmasejtek keletkezéséig lezajló folyamat több fázisra osztható. Első fázis az antigén felismerése, amelynek során az antigén felismerő receptorkomplex találkozik az antigénnel. Ezután megindul az antigén specifikus B-sejt klonális szaporodása, és azonos specificitású receptorral rendelkező sejtekből álló klón keletkezik. Azt ezt követő differenciálódási fázis során alakulnak ki a különböző izotípusú ellenanyagokat termelő plazmasejtek: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD, illetve a memóriasejtek. A végső, effektor fázisban a plazmasejtek által termelt ellenanyagok közömbösítik az antigént, vagy hozzájárulnak a szervezetből való eltávolításhoz.

Az immunglobulinok nagy molekulaméretű plazmafehérjék. Az IgM egy polimer szerkezetű molekula, amelyben több monomer immunglobulin kovalens kötéssel kapcsolódik egymással. Nagy erősséggel köti az antigéneket, illetve hatékony a komplement rendszer aktiválásában is. Az IgD szerkezetileg monomer immunglobulin, amely csak kis mennyiségben van jelen. Szerepe egyelőre nem ismert. Az IgG szintén egy monomer im-

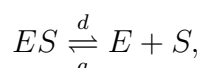
immunglobulin, amely nagy mennyiségben van jelen a vérben és a szövetközi folyadékban egyaránt. Vírusokat, baktériumokat és gombákat is megköt, amelyekkel szemben megvédi a szervezetet a komplement rendszer aktiválásával. Az IgA a vér immunglobulinjainak 15-20 százalékát alkotja, melynek jelentős része monomer szerkezetű. Ez az immunglobulin a testfelszínre jutott, lenyelt vagy belélegzett patogénekkal szemben fejti ki védő tevékenységét. Az IgE egy monomer immunglobulin molekula, amelynek vérbeli koncentrációja igen alacsony. Az IgE alapvető szereppel bír az azonnali túlérzékenységi reakcióban és a paraziták elleni immunitásban.

Két fajta immunitást különböztetünk meg: a veleszületett, illetve a szerzett (adaptív) immunitást. A veleszületett immunitás természetes, nem specifikus. Elemei már jóval a születést megelőzően megjelennek. A kórokozók amint átlépik fizikai és kémiai védelmi rendszerünket, a veleszületett immunrendszer elemeivel találkoznak. Egyik fő jellemző, hogy ezek a molekulák, mechanizmusok a veszélyt észlelve azonnal aktivizálódnak, a károsító tényezőktől függetlenül jelen vannak szervezetünkben. Az ekkor végbe menő folyamatok tehát nem antigén-specifikus reakciók: a kórokozók azonosítása széles patogén-specifitású mintázat-felismerő receptorok segítségével történik. Jellemző sejtes képviselői a granulociták, a dendritikus sejtek, a monociták/makrofágok, az NK (természetes ölő) sejtek. Humorális elemei közé tartoznak például a komplement rendszer, és más antimikrobiális fehérjék, enzimek, vagy peptidek. Ezzel szemben a szerzett immunitás antigén-specifikus, késleltetett, azaz a válaszreakció csak napokkal, esetleg hetekkel a kórokozók bejutása után történik. Lezajlását immunológiai memória követi, az effektor funkciót ellátó B és T sejtek mellett memória B és T sejtek is keletkeznek. Ez azt jelenti, hogy az adott antigénnel való legközelebbi találkozáskor az immunrendszer már készen áll az antigén elleni specifikus immunválasszal, gyorsabban, intenzívebben és hatékonyabban reagál rá. Aktív saját adaptív immunitás az újszülöttekben gyakorlatilag még nincsen jelen. Az adaptív immunitás sejtes képviselői a T- és B-limfociták, humorális elemei a B sejtekből plazmasejteké differenciálódott B-sejtek által termelt antitestek.



## 2.2. Reakciókinetikai ismeretek

Ebben az alfejezetben pontos képet adok a disszociáció és asszociáció fogalmáról, amik ismertetése elengedhetetlen a következő fejezetek megértéséhez. Disszociációnak hívjuk azt a folyamatot, amely során egy molekula vagy molekuláris komplexum szétbomlik két összetevőjére. Jelöljük ezt a molekuláris komplexumot például  $ES$ -sel, ahol  $E$  az enzim,  $S$  a szubsztrátum szóra utalnak. Disszociáció során az  $ES$  komplexum  $E$ -re, illetve  $S$ -re bomlik szét. Ezen folyamat reverzibilis, azaz megfordítható. Megfordítottját asszociációnak, vagy más néven rekombinációnak hívjuk, amely során  $E$  és  $S$  összeáll  $ES$  komplexummá. A folyamat a következő reakcióegyenlettel írható fel:



ahol  $a$  az asszociáció,  $d$  a disszociáció rövidítése. A reakciósebesség az időegységenként és térfogategységenként lejátszódó reakciók számát adja meg adott körülmények között. A disszociáció reakciósebessége arányos az  $ES$  koncentrációjával, abban az esetben, ha az  $ES$  disszociációja függetlenül megy végbe a többi oldott anyagtól:

$$v_d = k_d[ES], \quad (2.1)$$

ahol  $k_d$  a reakció sebességi állandója,  $[ES]$  pedig az  $ES$  koncentrációja. A szögletes zárójel a továbbiakban is a zárójelben lévő molekula vagy komplexum koncentrációját fogja jelölni. Tehát feltesszük, hogy a disszociáció egy elsőrendű kémiai reakció, amely pontosan (2.1)-t jelenti. A reakció sebességi állandóját pedig elsőrendű sebességi állandónak hívjuk.

Az asszociáció reakciósebessége arányos a két résztvevő koncentrációjával, ha az összetalkozó molekulák egymástól függetlenek:

$$v_a = k_a[E][S], \quad (2.2)$$

ahol  $k_a$  a reakció sebességi állandója. Vagyis feltesszük, hogy az asszociáció egy másodrendű kémiai reakció, amely pontosan (2.2)-t jelenti. Ebből következően a reakció sebességi állandóját másodrendű sebességi állandónak hívjuk.

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

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

Az egyenletet átrendezve azt kapjuk, hogy

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

amelyből bevezethető a  $K_d$  disszociációs egyensúlyi állandó fogalma:

$$K_d = \frac{k_d}{k_a}. \quad (2.3)$$

Ennek reciproka a  $K_a$  asszociációs egyensúlyi állandó:

$$K_a = \frac{k_a}{k_d}. \quad (2.4)$$

## 2.3. ELISA

Az ELISA elnevezés az enzime-linked immunosorbent assay rövidítése, amely enzimhez kötött ellenanyag-vizsgálatot jelent. Ez széles körben használt biokémiai módszer a laboratóriumi analitika és diagnosztika terén. A módszer feladata az, hogy észleljen és mennyiségileg meghatározzon egyéb anyagok között lévő peptideket, fehérjéket, antitesteket és hormonokat.

Az ELISA folyamat több változatában első lépésben az antigént rögzítjük a reakciótartály aljára. Ezután az antigénre ráengedünk egy oldatot, amely olyan antitesteket tartalmaz, amik megkötik a rögzített antigént. Ez antigén-antitest komplex kialakulásához vezet. A szabadon maradt molekulákat egy tisztító mosással távolítjuk el.

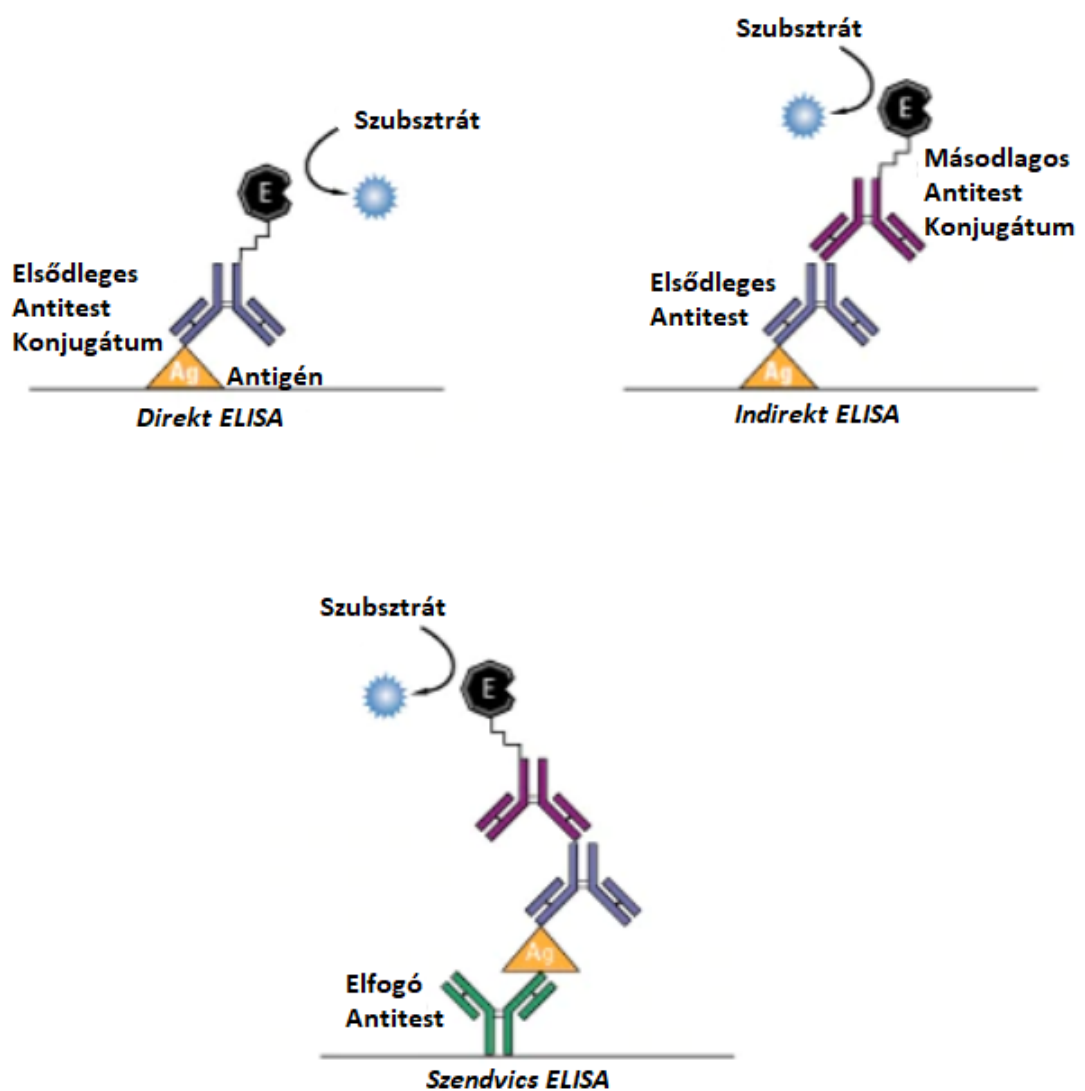
A direkt ELISA esetén a rögzített antigént egy enzimmel közvetlenül kapcsolódó antitest köti meg. Az antigén-antitest komplexek kialakulása után az oldathoz egy olyan szubszt-rátot adunk, amely a jelenlevő enzimekkel reagál, amit az esetek többségében színreakció jelez. A színreakció intenzitásából következtethetünk az antitestek koncentrációjára.

Az indirekt ELISA esetén első lépésben jelöletlen elsődleges antitest kötődik az antigénhez a vizsgált oldatból, majd az utóbbihoz a második lépésben egy enzimmel kapcsolódó másodlagos antitest.

A szendvics ELISA során nem közvetlenül, hanem egy úgynevezett "elfogó" antitest felhasználásával rögzítjük az antigént. Utána ehhez kapcsolódhat egy elsődleges antitest, majd ahhoz egy enzimmel kapcsolódó másodlagos antitest.

A kompetitív ELISA esetén az antigén nemcsak a felszínhez rögzítve, hanem korábban oldott állapotban is reagálhat az antitestekkel.

Az ELISA-t gyakran használják egy betegség jelenlétének megállapítására, illetve annak eldöntésére is, hogy a páciens korábban átesett-e már az adott betegségen. Különösen gyakran használt módszer az autoimmun betegségek nyomonkövetésére. Ha a vizsgálat célja specifikus antitestek kimutatása, akkor a vizsgálat során az adott betegség specifikus antigénjét rögzítik a mikrotiter lemezre, majd ehhez adják a páciens hígított szérumát. A színváltozás intenzitásából lehet következtetni a betegség jelenlétére, illetve annak aktivitására is.



## 3. fejezet

# A modell felállítása

### 3.1. A reakció egy és több típusú antitest esetén

Az alfejezethez szükséges a klonalitás definíciójának megismerése. Adott plazmasejt egyféle kémiai szerkezetű antitesteket termel, ezért egy antigénre vonatkozó mindkét reakciósebességi állandója is közös. Ha egy oldat azonos szerkezetű antitesteket tartalmaz, azt monoklonálisnak nevezzük, ha pedig többféle szerkezetűt, akkor poliklonálisnak. Az előbbire példák a daganatok gyógyításában használatos monoklonális antitest oldatok, az utóbbira a szérum és a hígított szérum.

Szakedolgozatomban az ELISA módszer során lezajló antigén-antitest reakciót vizsgálom abban az esetben, amikor az antigén ismert konstans koncentrációban van kinyomtatva a reakciótartály aljára, és a tartályt poliklonális antitesteket tartalmazó oldat tölti ki. Ehhez először szükség van annak a reakciónak a bemutatására, ahol a tartály monoklonális antitesteket tartalmaz.

A következőkben felteszem, hogy egy antigén- és egy antitest-molekula alkot immunkomplexet, a kinyomtatott antigén-molekulák egyrétegű felületet képeznek (több rétegű antigén felület esetén csak a molekulák felső rétege léphet reakcióba), az antigén molekulák irreverzibilis módon kötődnek a tartály aljához, az oldat nem tartalmaz antigéneket és az antigén-molekulák száma nagyságrendekkel kisebb az oldatbeli antitestek számához képest.

Az antigén-antitest reakciót az antigénréteg felszínén az asszociációs és a disszociációs

folyamatok határozzák meg, ahol az asszociáció elsőrendű, a disszociáció másodrendű reakció. Az asszociáció növeli az antigén-antitest felszíni koncentrációt, míg a disszociáció csökkenti. A monoklonális esetben jelölje  $[AbAg]$  az antigén-antitest komplex,  $[Ag]$  a szabad antigén felszíni koncentrációját, mint a  $t$  idő függvényét, továbbá  $[Ab]_T$  a szabad antitestek koncentrációját. Az (2.1) és (2.2) összefüggések alapján az immunkomplex koncentrációjának idő szerinti deriváltjához az asszociáció  $k_a[Ab]_T[Ag]$ -vel, a disszociáció pedig  $-k_d[AbAg]$ -vel járul hozzá, ahol  $k_a$  és  $k_d$  a reakciók sebességi állandója. Ezek alapján a komplex felszíni koncentrációja az idő függvényében leírható a következő inhomogén lineáris differenciálegyenlettel:

$$\frac{d}{dt}[AbAg] = k_a[Ab]_T[Ag] - k_d[AbAg].$$

Mivel  $[Ag] = [Ag]_T - [AbAg]$ , a differenciálegyenlet megoldása

$$[AbAg] = \frac{k_a[Ab]_T[Ag]_T}{k_a[Ab]_T + k_d} + C e^{-(k_a[Ab]_T + k_d)t}.$$

Poliklonális esetben legyen  $n$  fajta antitest molekula az oldatban, akkor a reakció során  $n$  fajta antigén-antitest komplex alakul ki. Az  $n$  fajta immunkomplex koncentrációjának idő szerinti deriváltja felírható  $n$  differenciálegyenlettel, amiből a következő differenciálegyenlet-rendszer adódik:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt}[Ab_1Ag] &= k_{a_1}[Ab_1][Ag] - k_{d_1}[Ab_1Ag] \\ &\vdots \\ \frac{d}{dt}[Ab_nAg] &= k_{a_n}[Ab_n][Ag] - k_{d_n}[Ab_nAg] \end{aligned} \right\},$$

ahol  $[Ab_1Ag], \dots, [Ab_nAg]$  az  $n$  fajta antigén-antitest komplex felszíni koncentrációját és  $[Ag]$  a szabad antigén felszíni koncentrációját, mint a  $t$  idő függvényét, valamint  $[Ab_1], \dots, [Ab_n]$  az  $n$  fajta szabad antitest állandó koncentrációját jelöli. Továbbá  $k_{a_1}, \dots, k_{a_n}$  az  $n$  fajta asszociáció és  $k_{d_1}, \dots, k_{d_n}$  az  $n$  fajta disszociáció sebességi állandója. Jelölje  $[Ag]_T$  az antigén kezdeti felszíni koncentrációját, ekkor

$$[Ag] = [Ag]_T - \sum_{i=1}^n [Ab_iAg],$$

hiszen pontosan annyi antigén van kötött állapotban a felszínen, mint az antigén-antitest komplexek száma. Ezek alapján a differenciálegyenlet-rendszer:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} [Ab_1 Ag] \\ \vdots \\ [Ab_n Ag] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{a_1}[Ab_1] - k_{d_1} & -k_{a_1}[Ab_1] & \dots & -k_{a_1}[Ab_1] \\ -k_{a_2}[Ab_2] & -k_{a_2}[Ab_2] - k_{d_2} & \dots & -k_{a_2}[Ab_2] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -k_{a_n}[Ab_n] & -k_{a_n}[Ab_n] & \dots & -k_{a_n}[Ab_n] - k_{d_n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} [Ab_1 Ag] \\ \vdots \\ [Ab_n Ag] \end{pmatrix} +$$

$$+ \begin{pmatrix} k_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots \\ k_{a_n}[Ab_n] \end{pmatrix} [Ag]_T.$$

Legyen a rendszer mátrixa

$$A = \begin{pmatrix} -k_{a_1}[Ab_1] - k_{d_1} & -k_{a_1}[Ab_1] & \dots & -k_{a_1}[Ab_1] \\ -k_{a_2}[Ab_2] & -k_{a_2}[Ab_2] - k_{d_2} & \dots & -k_{a_2}[Ab_2] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -k_{a_n}[Ab_n] & -k_{a_n}[Ab_n] & \dots & -k_{a_n}[Ab_n] - k_{d_n} \end{pmatrix}.$$

Továbbá legyen  $B = -A$ .

## 3.2. Kvalitatív tulajdonságok megőrződése

A kvalitatív tulajdonságok megőrződése szükséges ahhoz, hogy a matematikai modelünk viszonylag megfelelően írja le a vizsgált jelenséget.

**14. Tétel.** *Ha a (3.1) differenciálegyenlet-rendszer egy megoldására  $[Ab_i Ag]|_{t=0} \geq 0$ ,  $i = 1, \dots, n$  és  $\sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]|_{t=0} \leq [Ag]_T$ , akkor  $[Ab_i Ag] \geq 0$ ,  $i = 1, \dots, n$  és  $\sum_{i=1}^n [Ab_i Ag] \leq [Ag]_T$  minden  $t \geq 0$  esetén.*

**Bizonyítás.** A bizonyítás indirekt módon történik. Tegyük fel, hogy létezik olyan  $i$ , amelyre  $[Ab_i Ag] < 0$  egy pozitív helyen vagy  $\sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]$  pozitív helyen felvesz  $[Ag]_T$ -nél nagyobb értéket. Ekkor két eset lehetséges:

- Létezik olyan legkisebb  $t_0 \geq 0$ , hogy  $[Ab_i Ag]|_{t=t_0} \geq 0$ ,  $i = 1, \dots, n$ ,  $\sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]|_{t=t_0} \leq [Ag]_T$  és létezik olyan  $j$ , melyre  $[Ab_j Ag]|_{t=t_0} = 0$  és  $t_0$  bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, ahol  $[Ab_j Ag] < 0$ .

Ekkor egyrészt

$$\frac{d}{dt}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} = k_{a_j}[Ab_j][Ag]|_{t=t_0} - k_{d_j}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} = k_{a_j}[Ab_j][Ag]|_{t=t_0} - 0 \geq 0.$$

Másrészt  $[Ab_j Ag]|_{t=t_0} = 0$  és  $t_0$  bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, ahol  $[Ab_j Ag] < 0$ , így  $\frac{d}{dt}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} \leq 0$ . Tehát  $\frac{d}{dt}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} \geq 0$  és  $\frac{d}{dt}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} \leq 0$ , amiből következik, hogy

$$\frac{d}{dt}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} = 0, \quad (3.2)$$

majd  $[Ag]|_{t=t_0} = 0$ , hiszen  $0 = \frac{d}{dt}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} = k_{a_j}[Ab_j][Ag]|_{t=t_0}$ , ezért minden  $i$ -re

$$\frac{d}{dt}[Ab_i Ag]|_{t=t_0} = 0 - k_{d_i}[Ab_i Ag]|_{t=t_0} \leq 0.$$

$\sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]|_{t=t_0} = [Ag]_T > 0$  szerint van olyan  $i$ , melyre  $[Ab_i Ag]|_{t=t_0} > 0$ , így  $\frac{d}{dt}[Ab_i Ag]|_{t=t_0} < 0$ . Ebből következik, hogy

$$\frac{d}{dt}[Ag]|_{t=t_0} = \frac{d}{dt} \left( [Ag]_T - \sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]|_{t=t_0} \right) = - \sum_{i=1}^n \frac{d}{dt}[Ab_i Ag]|_{t=t_0} > 0.$$

A (3.1) rendszer  $j$ -edik egyenletét deriválva (3.2) szerint

$$\begin{aligned} \frac{d^2}{dt^2}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} &= k_{a_j}[Ab_j] \frac{d}{dt}[Ag]|_{t=t_0} - k_{d_j} \frac{d}{dt}[Ab_j Ag]|_{t=t_0} = \\ &= k_{a_j}[Ab_j] \frac{d}{dt}[Ag]|_{t=t_0} - 0 > 0. \end{aligned} \quad (3.3)$$

A (3.2) és (3.3) mutatja, hogy  $[Ab_j Ag]$ -nek lokális minimuma van  $t = t_0$ -ban. Ez  $[Ab_j Ag]|_{t=t_0} = 0$  miatt azt jelenti, hogy  $[Ab_j Ag]$  a  $t = t_0$  pont egy környezetében nemnegatív, ami ellentmondás.

- Létezik olyan legkisebb  $t_0 \geq 0$ , hogy minden  $i$ -re  $[Ab_i Ag]|_{t=t_0} \geq 0$  és  $\sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]|_{t=t_0} = [Ag]_T$ , valamint  $t_0$  bármely jobb oldali környezetében van olyan pont, ahol  $\sum_{i=1}^n [Ab_i Ag] > [Ag]_T$ .

Ekkor  $[Ag]|_{t=t_0} = 0$ , ezért

$$\frac{d}{dt}[Ab_i Ag]|_{t=t_0} = -k_{d_i}[Ab_i Ag]|_{t=t_0} \leq 0, \quad i = 1, \dots, n \quad \text{és} \quad \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]|_{t=t_0} < 0.$$

Ebból következően  $t_0$  egy környezetének jobb oldalán

$$\sum_{i=1}^n [Ab_i Ag] < \sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]|_{t=t_0} = [Ag]_T,$$

ami szintén ellentmondás.

□

### 3.3. Az egyensúlyi pont meghatározása

Célunk az egyensúlyi helyzet meghatározása, ekkor a differenciálegyenlet-rendszer jobb oldala nullvektor, azaz

$$B \begin{pmatrix} [Ab_1 Ag]_e \\ \vdots \\ [Ab_n Ag]_e \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_{a_1} [Ab_1] \\ \vdots \\ k_{a_n} [Ab_n] \end{pmatrix} [Ag]_T,$$

ahol  $B = -A$  és  $[Ab_i Ag]_e$ ,  $i = 1, \dots, n$  az  $i$ . fajta komplex felszíni koncentrációja az egyensúlyi helyzetben. Legyen

$$x_{i,e}^* = \frac{[Ab_i Ag]_e}{[Ag]_T}, \quad i = 1, \dots, n,$$

akkor az egyensúly pontra vonatkozó egyenletet  $[Ag]_T$ -lal osztva

$$\left. \begin{aligned} (k_{a_1} [Ab_1] + k_{d_1}) x_{1,e}^* + k_{a_1} [Ab_1] x_{2,e}^* + \dots + k_{a_1} [Ab_1] x_{n,e}^* &= k_{a_1} [Ab_1] \\ k_{a_2} [Ab_2] x_{1,e}^* + (k_{a_2} [Ab_2] + k_{d_2}) x_{2,e}^* + \dots + k_{a_2} [Ab_2] x_{n,e}^* &= k_{a_2} [Ab_2] \\ &\vdots \\ k_{a_n} [Ab_n] x_{1,e}^* + k_{a_n} [Ab_n] x_{2,e}^* + \dots + (k_{a_n} [Ab_n] + k_{d_n}) x_{n,e}^* &= k_{a_n} [Ab_n] \end{aligned} \right\},$$

azaz

$$\begin{pmatrix} k_{a_1} [Ab_1] + k_{d_1} & k_{a_1} [Ab_1] & \dots & k_{a_1} [Ab_1] \\ k_{a_2} [Ab_2] & k_{a_2} [Ab_2] + k_{d_2} & \dots & k_{a_2} [Ab_2] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{a_n} [Ab_n] & k_{a_n} [Ab_n] & \dots & k_{a_n} [Ab_n] + k_{d_n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{1,e}^* \\ \vdots \\ x_{n,e}^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_{a_1} [Ab_1] \\ \vdots \\ k_{a_n} [Ab_n] \end{pmatrix}. \quad (3.4)$$



Minden  $i = 1, \dots, n$  esetén osszuk el a vektoregyenlettel ekvivalens egyenletrendszer  $i$ . sorát  $k_{a_i}[Ab_i]$ -val, akkor a következőt kapjuk:

$$\begin{pmatrix} 1 + \frac{k_{d_1}}{k_{a_1}[Ab_1]} & 1 & \dots & 1 \\ 1 & 1 + \frac{k_{d_2}}{k_{a_2}[Ab_2]} & \dots & 1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & 1 & \dots & 1 + \frac{k_{d_n}}{k_{a_n}[Ab_n]} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{1,e}^* \\ \vdots \\ x_{n,e}^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix}$$

$$\left. \begin{aligned} x_{1,e}^* + \dots + x_{n,e}^* + \frac{1}{K_{a_1}[Ab_1]} x_{1,e}^* &= 1 \\ &\vdots \\ x_{1,e}^* + \dots + x_{n,e}^* + \frac{1}{K_{a_n}[Ab_n]} x_{n,e}^* &= 1 \end{aligned} \right\}.$$

Legyen  $c = 1 - (x_{1,e}^* + \dots + x_{n,e}^*)$ , akkor

$$\frac{x_{i,e}^*}{K_{a_i}[Ab_i]} = \frac{x_{j,e}^*}{K_{a_j}[Ab_j]} = c, \quad i, j = 1, \dots, n$$

$$x_{i,e}^* = cK_{a_i}[Ab_i], \quad i = 1, \dots, n.$$

$$c(K_{a_1}[Ab_1] + \dots + K_{a_n}[Ab_n]) + c = 1$$

$$c = \frac{1}{\sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i] + 1}$$

$$x_{i,e}^* = \frac{K_{a_i}[Ab_i]}{\sum_{l=1}^n K_{a_l}[Ab_l] + 1}$$

$$x_{i,e} = \frac{K_{a_i}[Ab_i][Ag]_T}{\sum_{l=1}^n K_{a_l}[Ab_l] + 1}.$$

**1. Állítás.** A (3.1) differenciálegyenlet-rendszer egyetlen egyensúlyi pontja

$$\begin{pmatrix} [Ab_1 Ag]_e \\ \vdots \\ [Ab_n Ag]_e \end{pmatrix} = \frac{[Ag]_T}{1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i]} \begin{pmatrix} K_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots \\ K_{a_n}[Ab_n] \end{pmatrix}. \quad (3.5)$$

Tehát egyetlen egyensúlyi pont van, melynek biológiai jelentése az, hogy a különböző fajta antitestekkel képzett komplexek felszíni koncentrációja egyenesen arányos az asszociációs állandójuk és az oldatbeli koncentrációjuk szorzatával:

$$\frac{[Ab_i Ag]_e}{[Ab_j Ag]_e} = \frac{x_{i,e}^*}{x_{j,e}^*} = \frac{K_{a_i}[Ab_i]}{K_{a_j}[Ab_j]}.$$

Az egyensúly másképp is felírható:

**2. Állítás.**

$$\begin{pmatrix} [Ab_1 Ag]_e \\ \vdots \\ [Ab_n Ag]_e \end{pmatrix} = [Ag]_T B^{-1} \begin{pmatrix} k_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots \\ k_{a_n}[Ab_n] \end{pmatrix}$$

**Bizonyítás.** Legyen  $b = [Ag]_T \begin{pmatrix} k_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots \\ k_{a_n}[Ab_n] \end{pmatrix}$ . Mivel a  $B \begin{pmatrix} [Ab_1 Ag]_e \\ \vdots \\ [Ab_n Ag]_e \end{pmatrix} = b$  egyenletrendszernek pontosan egy megoldása van, ezért a rendszer determinánsa nem nulla. Ekkor

$$\begin{aligned} A \begin{pmatrix} [Ab_1 Ag]_e \\ \vdots \\ [Ab_n Ag]_e \end{pmatrix} + b = 0_{\mathbb{R}^n} &\iff B \begin{pmatrix} [Ab_1 Ag]_e \\ \vdots \\ [Ab_n Ag]_e \end{pmatrix} = b \iff \\ &\iff \begin{pmatrix} [Ab_1 Ag]_e \\ \vdots \\ [Ab_n Ag]_e \end{pmatrix} = B^{-1}b = [Ag]_T B^{-1} \begin{pmatrix} k_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots \\ k_{a_n}[Ab_n] \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

□

Először az  $n \times n$ -es  $B$  mátrix determinánsát szeretnénk meghatározni, jelölje ezt  $D_n$ . A  $B$  mátrix utolsó oszlopát kivonva a többi oszlopból jutunk a determináns második alakjához, majd a kifejtési tételt alkalmazzuk, az 1. sor szerint kifejtve írjuk fel a determináns értékét. Mivel az 1. sorban csak a  $k_{d_1}$  és  $k_{a_1}[Ab_1]$  a nem nulla elemek, az azokhoz tartozó előjeles aldeterminánsokkal vett szorzatukat kell összeadni. A  $k_{d_1}$ -hez tartozó aldeterminánst  $D_{n-1}$ -vel jelöljük. A  $k_{a_1}[Ab_1]$ -hez tartozó aldeterminánst az első oszlop szerint fejtjük ki, ahol csak a  $-k_{d_n}$  a nem nulla tag, az ahhoz tartozó előjeles aldetermináns értéke

pedig  $(-1)^n \prod_{i=2}^n k_{d_i}$ .

$$\begin{aligned}
D_n = \det B &= \begin{vmatrix} k_{a_1}[Ab_1] + k_{d_1} & k_{a_1}[Ab_1] & \dots & k_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{a_n}[Ab_n] & k_{a_n}[Ab_n] & \dots & k_{a_n}[Ab_n] + k_{d_n} \end{vmatrix} = \\
&= \begin{vmatrix} k_{d_1} & \dots & 0 & 0 & k_{a_1}[Ab_1] \\ 0 & k_{d_2} & \dots & 0 & k_{a_2}[Ab_2] \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -k_{d_n} & \dots & -k_{d_n} & -k_{d_n} & k_{d_n}[Ab_n] + k_{d_n} \end{vmatrix} = \\
&= k_{d_1} \begin{vmatrix} k_{d_2} & \dots & 0 & k_{a_2}[Ab_2] \\ 0 & k_{d_3} & \dots & k_{a_3}[Ab_3] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -k_{d_n} & \dots & -k_{d_n} & k_{d_n}[Ab_n] + k_{d_n} \end{vmatrix} + (-1)^{n+1} k_{a_1}[Ab_1] \begin{vmatrix} 0 & k_{d_2} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & k_{d_{n-1}} \\ -k_{d_n} & -k_{d_n} & \dots & -k_{d_n} \end{vmatrix} = \\
&= k_{d_1} \begin{vmatrix} k_{d_2} & \dots & 0 & k_{a_2}[Ab_2] \\ 0 & k_{d_3} & \dots & k_{a_3}[Ab_3] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -k_{d_n} & \dots & -k_{d_n} & k_{d_n}[Ab_n] + k_{d_n} \end{vmatrix} + k_{a_1}[Ab_1] k_{d_n} \begin{vmatrix} k_{d_2} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & k_{d_{n-1}} \end{vmatrix} = \\
&= k_{d_1} \begin{vmatrix} k_{d_2} & \dots & 0 & k_{a_2}[Ab_2] \\ 0 & k_{d_3} & \dots & k_{a_3}[Ab_3] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -k_{d_n} & \dots & -k_{d_n} & k_{d_n}[Ab_n] + k_{d_n} \end{vmatrix} + K_{a_1} k_{d_1}[Ab_1] \prod_{i=2}^n k_{d_i} = \\
&= k_{d_1} D_{n-1} + K_{a_1}[Ab_1] \prod_{i=1}^n k_{d_i}.
\end{aligned}$$

A  $D_n$  értékére explicit képlet is adható.

### 3. Állítás.

$$D_n = \begin{vmatrix} k_{d_1} & \dots & 0 & 0 & k_{a_1}[Ab_1] \\ 0 & k_{d_2} & \dots & 0 & k_{a_2}[Ab_2] \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -k_{d_n} & \dots & -k_{d_n} & -k_{d_n} & k_{d_n}[Ab_n] + k_{d_n} \end{vmatrix} = \left( 1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i] \right) \prod_{i=1}^n k_{d_i} =$$

$$= \prod_{i=1}^n k_{d_i} + \sum_{i=1}^n k_{a_i}[Ab_i] \prod_{j \neq i} k_{d_j}.$$

**Bizonyítás.** Teljes indukcióval bizonyítunk  $n$  szerint.

- $n = 2$ -re igaz az állítás, mert

$$\begin{vmatrix} k_{d_1} & k_{a_1}[Ab_1] \\ -k_{d_2} & k_{a_2}[Ab_2] + k_{d_2} \end{vmatrix} = k_{a_2}k_{d_1}[Ab_2] + k_{d_1}k_{d_2} + k_{a_1}k_{d_2}[Ab_1] = k_{d_1}k_{d_2} (K_{a_1}[Ab_1] + K_{a_2}[Ab_2] + 1).$$

- Tegyük fel, hogy  $(n - 1)$ -re teljesül az állítás, ekkor  $k_{d_2}, \dots, k_{d_n}$  és  $[Ab_2], \dots, [Ab_n]$  paraméterekkel

$$D_{n-1} = \left( 1 + \sum_{i=2}^n K_{a_i}[Ab_i] \right) \prod_{i=2}^n k_{d_i}.$$

Bizonyítandó, hogy  $n$ -re is teljesül az állítás. A rekurzív képlet alapján

$$D_n = k_{d_1}D_{n-1} + K_{a_1}[Ab_1] \prod_{i=1}^n k_{d_i}$$

$$\begin{aligned} D_n &= k_{d_1} \left( 1 + \sum_{i=2}^n K_{a_i}[Ab_i] \right) \prod_{i=2}^n k_{d_i} + K_{a_1}[Ab_1] \prod_{i=1}^n k_{d_i} = \\ &= \prod_{i=1}^n k_{d_i} \left( 1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i] \right). \end{aligned}$$

□

## 2. Következmény.

$$\begin{pmatrix} [Ab_1 Ag]_e \\ \vdots \\ [Ab_n Ag]_e \end{pmatrix} = \frac{[Ag]_T}{\det B} \prod_{i=1}^n k_{d_i} \begin{pmatrix} K_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots \\ K_{a_n}[Ab_n] \end{pmatrix}.$$

## 3.4. Az egyensúlyi pont stabilitása

### 4. Állítás. $A$

$$B = \begin{pmatrix} k_{a_1}[Ab_1] + k_{d_1} & k_{a_1}[Ab_1] & \dots & k_{a_1}[Ab_1] \\ k_{a_2}[Ab_2] & k_{a_2}[Ab_2] + k_{d_2} & \dots & k_{a_2}[Ab_2] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{a_n}[Ab_n] & k_{a_n}[Ab_n] & \dots & k_{a_n}[Ab_n] + k_{d_n} \end{pmatrix}$$

mátrix karakterisztikus polinomja

$$K_B(\lambda) = \sum_{i=1}^n k_{a_i} [Ab_i] \prod_{j \neq i} (k_{d_j} - \lambda) + \prod_{i=1}^n (k_{d_i} - \lambda).$$

**Bizonyítás.** Alkalmazzuk a  $B$  mátrix determinánsának képletét  $k_{d_i}$  helyett  $(k_{d_i} - \lambda)$ -ra.

□

**3. Következmény.** Ha  $\lambda$  valós sajátértéke  $B$ -nek, akkor  $\lambda > 0$ .

**Bizonyítás.** Ha  $\lambda \in \mathbb{R}$ ,  $\lambda \leq 0$  sajátértéke  $B$ -nek, akkor  $k_{d_j} - \lambda > 0$ ,  $j = 1, \dots, n$  miatt  $K_B(\lambda) > 0$ . □

**15. Tétel.** (Drazin-Haynsworth)  $A$   $B$  mátrixnak valós sajátértékei vannak és van sajátvektorokból álló bázisa akkor és csak akkor, ha létezik olyan  $S$   $n \times n$ -es pozitív definit szimmetrikus mátrix, melyre  $BS = SB^T$ .

**Bizonyítás.** [1] Először azt bizonyítjuk, hogy a feltétel szükséges. Jelölje a  $B$   $n \times n$ -es mátrix egy sajátvektorokból álló bázisát  $v_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  és minden  $i$ -re a  $v_i$ -hez tartozó sajátértéket  $\lambda_i \in \mathbb{R}$ , akkor  $Bv_i = \lambda_i v_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ . Legyen  $V$  a  $v_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  vektorokból, mint oszlopvektorokból alkotott mátrix és  $D$  a sajátértékekkel képzett diagonális mátrix:

$$V = \begin{pmatrix} | & & | \\ v_1 & \dots & v_n \\ | & & | \end{pmatrix}, D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \lambda_n \end{pmatrix},$$

akkor

$$\begin{aligned} BV &= B \begin{pmatrix} | & & | \\ v_1 & \dots & v_n \\ | & & | \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} | & & | \\ Bv_1 & \dots & Bv_n \\ | & & | \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} | & & | \\ \lambda_1 v_1 & \dots & \lambda_n v_n \\ | & & | \end{pmatrix} = \\ &= \begin{pmatrix} | & & | \\ v_1 & \dots & v_n \\ | & & | \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \lambda_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \lambda_n \end{pmatrix} = VD. \\ B(VV^T) &= (BV)V^T = (VD)V^T = V(DV^T) = \\ &= V(D^T V^T) = V(VD)^T = V(BV)^T = V(V^T B^T) = (VV^T)B^T. \end{aligned}$$

Tehát a  $VV^T$  mátrixot választhatjuk  $S$ -nek a tételben, mert pozitív definit és szimmetrikus.

Most azt bizonyítjuk, hogy a feltétel elégséges. Legyen  $S$  a feltételbeli pozitív definit mátrix, akkor a Cholesky-felbontás szerint létezik olyan  $L$  alsó háromszög mátrix, melyre  $S = LL^T$ .  $S$  a pozitív definitása miatt invertálható, ebből adódóan  $L$  is invertálható.

$BS = SB^T$  akkor és csak akkor, ha  $BLL^T = LL^TB^T$ , amiből következik, hogy

$$BL = LL^TB^T(L^T)^{-1} = LL^TB^T(L^{-1})^T,$$

amiből pedig az következik, hogy

$$L^{-1}BL = L^TB^T(L^{-1})^T = (L^{-1}BL)^T.$$

Tehát  $M = L^{-1}BL$  szimmetrikus, így minden sajátértéke valós és van sajátvektorokból álló bázisa. Mivel  $M$  hasonló  $B$ -hez, így  $B$ -nek is minden sajátértéke valós és van sajátvektorokból álló bázisa.  $\square$

**16. Tétel.** Legyen  $a_i = k_{a_i}[Ab_i]$  és  $d_i = k_{d_i}$ ,  $i = 1, \dots, n$  továbbá legyen  $a_i, d_i > 0$ ,  $i = 1, \dots, n$ , akkor a

$$B = \begin{pmatrix} a_1 + d_1 & a_1 & \dots & a_1 \\ a_2 & a_2 + d_2 & \dots & a_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_n & a_n & \dots & a_n + d_n \end{pmatrix}$$

mátrix minden sajátértéke valós és pozitív.

**Bizonyítás.** Legyen

$$S = \begin{pmatrix} a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & a_n \end{pmatrix}$$

és alkalmazzuk a 15. tételt.  $S$  a feltételnek megfelelő, ugyanis pozitív definit és szimmet-

rikus.

$$BS = SB^T = \begin{pmatrix} a_1(a_1 + d_1) & a_1a_2 & a_1a_3 & \dots & a_1a_n \\ a_1a_2 & a_2(a_2 + d_2) & a_2a_3 & \dots & a_2a_n \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_1a_n & a_2a_n & a_3a_n & \dots & a_n(a_n + d_n) \end{pmatrix}.$$

Ezért a 15. Tétel szerint  $B$  minden sajátértéke valós és van sajátvektorokból álló bázisa.

A 3. Következmény alapján a sajátértékek pozitívak.  $\square$

**4. Következmény.** *A (3.1) rendszer egyetlen egyensúlyi pontja ( $x_e$ ) aszimptotikusan stabil.*

*A rendszer összes megoldása*

$$x(t) = x_e + \sum_{i=1}^n C_i e^{\lambda_i t} v_i, \quad C_i \in \mathbb{R}, \quad i = 1, \dots, n \quad (3.6)$$

*alakú, ahol  $\lambda_i < 0$ ,  $i = 1, \dots, n$  az  $A$  mátrix sajátértékei multiplicitással felsorolva, továbbá  $v_i \in \mathbb{R}^n$ ,  $i = 1, \dots, n$   $\lambda_i$ -hez tartozó olyan sajátvektor, melyek bázist alkotnak  $\mathbb{R}^n$ -ben.*

### 3.5. Az origóból induló pálya alakja

Ebben az alfejezetben azt vizsgálom, hogy az adott típusú antitestekkel képzett komplexek koncentrációjának aránya mikor független az időtől, ha kezdetben nincs komplex. Ha az arányok állandók, az épp azt jelenti, hogy a (3.1) rendszer origóból induló pályája egyenes szakasz. A következő tétel szerint ez pontosan akkor teljesül, amikor mindegyik antitest disszociációs reakciósebességi állandója azonos.

**17. Tétel.** *A (3.1) rendszer origóból induló pályája akkor és csak akkor egyenes szakasz, ha minden  $k_{d_i}$ ,  $i = 1, \dots, n$  egyenlő.*

**Bizonyítás.** Először azt bizonyítom, hogy ha az origóból induló pálya alakja egyenes szakasz, akkor minden  $k_{d_i}$ ,  $i = 1, \dots, n$  egyenlő. A (3.1) differenciálegyenlet-rendszer összes megoldása (3.6) alakú. A  $t = 0$  időpillanatban a differenciálegyenlet-rendszer megoldása

$$0_{\mathbb{R}^n} = x(0) = x_e + \sum_{i=1}^n C_i v_i,$$

amiből következik, hogy

$$x_e = \sum_{i=1}^n (-C_i)v_i. \quad (3.7)$$

A (3.7) alakot (3.6)-ba helyettesítve,

$$x(t) = \sum_{i=1}^n C_i(e^{\lambda_i t} - 1)v_i.$$

Feltételezve, hogy a (3.1) rendszer origóból induló pályájának alakja egyenes szakasz, amelyen az  $x_e$  egyensúlyi pont rajta fekszik, minden pozitív  $t$ -re  $x(t)$  párhuzamos  $x_e$ -vel, tehát van olyan  $f(t)$  szám, melyre

$$x(t) = \sum_{i=1}^n C_i(e^{\lambda_i t} - 1)v_i = f(t)x_e = f(t) \sum_{i=1}^n (-C_i)v_i. \quad (3.8)$$

A (3.8) összefüggésből következik, hogy

$$\sum_{i=1}^n C_i(e^{\lambda_i t} + f(t) - 1)v_i = 0_{\mathbb{R}^n}.$$

Mivel  $v_1, \dots, v_n$  bázist alkot, ezért a lineáris kombináció triviális, azaz minden  $i$  index és  $t \geq 0$  esetén

$$C_i(e^{\lambda_i t} + f(t) - 1) = 0.$$

Ha  $C_i \neq 0$ , akkor  $f(t) = 1 - e^{\lambda_i t}$  minden  $t \geq 0$  esetén. Ha  $i \neq j$  és  $C_i \neq 0$ ,  $C_j \neq 0$ , akkor

$$f(t) = 1 - e^{\lambda_i t} = 1 - e^{\lambda_j t}, \quad t \geq 0,$$

amiből következik, hogy

$$e^{\lambda_i t} = e^{\lambda_j t}$$

minden  $t \geq 0$  esetén. Ez akkor és csak akkor teljesül, ha  $\lambda_i = \lambda_j$ . Tehát ha a (3.1) rendszer origóból induló pályája egy egyenesre esik, akkor a megoldás felírható

$$x(t) = x_e + Ce^{\lambda t}v$$

alakban, ahol  $\lambda$  sajátértéke  $A$ -nak és  $v = \sum_{i:\lambda_i=\lambda} C_i v_i$   $\lambda$ -hoz tartozó sajátvektor vagy a nullvektor. Ebből  $t = 0$  esetén következik  $x_e = -Cv$ , tehát  $x_e$  sajátvektora a differenciálegyenlet-rendszer mátrixának.



A pálya origóbeli érintővektora  $\begin{pmatrix} k_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots \\ k_{a_n}[Ab_n] \end{pmatrix}$ , mivel a (3.1) rendszerben a  $t = 0$  időpillanatban

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt}[Ab_1 Ag]|_{t=0} &= k_{a_1}[Ab_1][Ag]_T \\ &\vdots \\ \frac{d}{dt}[Ab_n Ag]|_{t=0} &= k_{a_n}[Ab_n][Ag]_T \end{aligned} \right\}.$$

Ha a pálya origó kezdőpontú szakasz, akkor az origóbeli érintővektora a szakasz irányvektora, így sajátvektora  $A$ -nak.  $A$  és  $B = -A$  sajátértékei ellentettek és sajátvektorai azonosak. Legyenek a jobb áttekinthetőség kedvéért

$$a_i = k_{a_i}[Ab_i], \quad d_i = k_{d_i} \quad i = 1, \dots, n. \quad (3.9)$$

$$\begin{pmatrix} a_1 + d_1 & a_1 & \dots & a_1 \\ a_2 & a_2 + d_2 & \dots & a_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_n & a_n & \dots & a_n + d_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix} = \lambda \begin{pmatrix} a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix}.$$

Ebből következik, hogy

$$\left. \begin{aligned} (a_1 + d_1)a_1 + a_1 a_2 + \dots + a_1 a_n &= \lambda a_1 \\ a_2 a_1 + (a_2 + d_2)a_2 + \dots + a_2 a_n &= \lambda a_2 \\ &\vdots \\ a_n a_1 + a_n a_2 + \dots + (a_n + d_n)a_n &= \lambda a_n \end{aligned} \right\},$$

amelynek minden  $i$ -re az  $i$ . sorát osztva  $a_i > 0$ -val azt kapjuk, hogy

$$\left. \begin{aligned} a_1 + a_2 + \dots + a_n + d_1 &= \lambda \\ a_1 + a_2 + \dots + a_n + d_2 &= \lambda \\ &\vdots \\ a_1 + a_2 + \dots + a_n + d_n &= \lambda \end{aligned} \right\},$$

amely akkor és csak akkor teljesül, ha  $d_1 = \dots = d_n = \lambda - \sum_{i=1}^n a_i$ . Ekkor a sajátérték

$$\lambda = d_1 + \sum_{i=1}^n a_i.$$

A bizonyítás másik irányához megmutatjuk, hogy ha a  $k_d, i = 1, \dots, n$  értékek egyenlők, abból következik az, hogy a (3.1) rendszer origóból induló pályája egyenes szakasz.

$$\text{Ha } k_d = k_{d_1} = k_{d_2} = \dots = k_{d_n}, \text{ akkor a bizonyítás előző része alapján } a = \begin{pmatrix} a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix}$$

sajátvektora  $B$ -nek  $\lambda = d_1 + \sum_{i=1}^n a_i$  sajátértékkal. Ezért a (3.1) rendszernek megoldásai

$$x(t) = Ce^{\lambda t}a + x_e, \quad C \in \mathbb{R}. \quad (3.10)$$

A (3.5) képletből kiindulva

$$\begin{aligned} x_e &= \frac{[Ag]_T}{1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i]} \begin{pmatrix} \frac{k_{a_1}}{k_d}[Ab_1] \\ \vdots \\ \frac{k_{a_n}}{k_d}[Ab_n] \end{pmatrix} = \frac{[Ag]_T}{1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i]} \cdot \frac{1}{k_d} \cdot \begin{pmatrix} k_{a_1}[Ab_1] \\ \vdots \\ k_{a_n}[Ab_n] \end{pmatrix} = \\ &= \frac{[Ag]_T}{1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i]} \cdot \frac{1}{k_d} \cdot a. \end{aligned}$$

A (3.10) alakú megoldások

$$x(t) = Ce^{\lambda t}a + a \cdot \frac{[Ag]_T}{1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i]} \cdot \frac{1}{k_d} = a \left( Ce^{\lambda t} + \frac{[Ag]_T}{1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i]} \cdot \frac{1}{k_d} \right), \quad t \geq 0.$$

Ezek pályája  $a$  irányvektorú egyenes szakasz, és közülük  $C = -\frac{[Ag]_T}{1 + \sum_{i=1}^n K_{a_i}[Ab_i]} \cdot \frac{1}{k_d}$  képlet esetén kapjuk azt, amelyekre  $x(0) = 0_{\mathbb{R}^n}$ .  $\square$

## 4. fejezet

# Numerikus szimulációk

Ebben a fejezetben a Matlab szoftvert használva numerikus szimulációk segítségével illusztrálom a fentebb leírtakat. A bemutatott jelenségek mind matematikai, mind immunológiai szempontból érdekesek. Munkám során végig Söderlind professzor differenciálegyenlet megoldó *ode23sdc12* programját használom a Matlab beépített megoldó-programja helyett. Konzulensemmel a programkódot közvetlenül a professzortól kaptuk tudományos kutatás céljából.

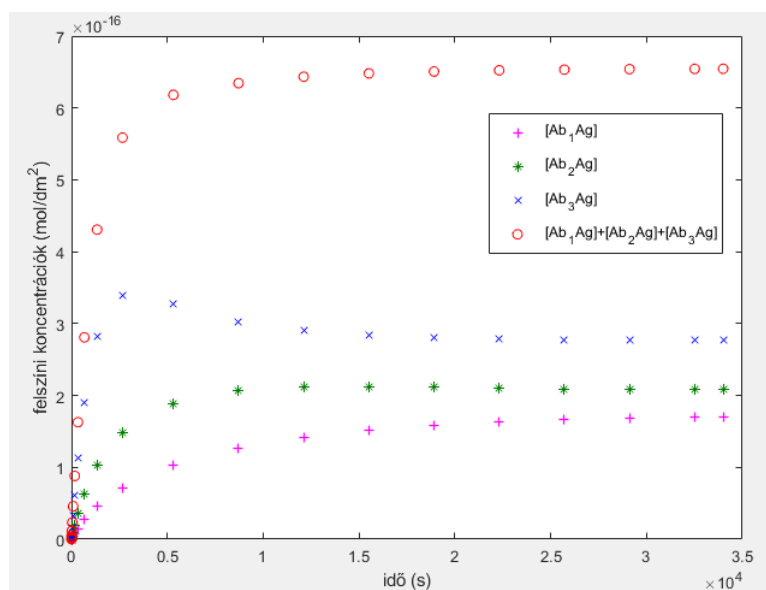
Az első két szimulációban rendre három, illetve négy klónt tartalmazó oldat reagál a kinyomtatott antigénnel. Ezen esetekben vizsgálom a képződő komplexek mennyiségét, illetve az egyes antitest klónokkal képzett komplexek arányát az idő függvényében.

**1. Szimuláció.** *Az alábbi táblázat tartalmazza az 1. Szimulációbeli paramétereket.*

*Az alábbi táblázatban és később is  $M = \text{mol}/\text{dm}^3$  a térbeli koncentráció mértékegysége, neve molaritás.*

(a)		(b)		
Komplexek száma	$[Ag]_T$ (mol/dm <sup>2</sup> )	$k_{a_i}$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_{d_i}$ (s <sup>-1</sup> )	$[Ab_i]$ (M)
3	$10^{-15}$	$10^5$	$10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-10}$
		$2 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-10}$
		$5 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^{-4}$	$8 \cdot 10^{-10}$

4.1. táblázat. 1. Szimuláció paraméterei



4.1. ábra. Komplex koncentrációk az idő függvényében az 1. Szimulációban

A 4.1. ábrán látható a különböző antitest klónokkal képzett komplexek koncentrációja az idő függvényében. Az egyes immunkomplexek határértéke az egyensúlyi pont megfelelő koordinátája. Az 1. Állításbeli (3.5) egyensúlyi képlet által adott értékek egyeznek az ábrán látható egyensúlyi értékekkel.

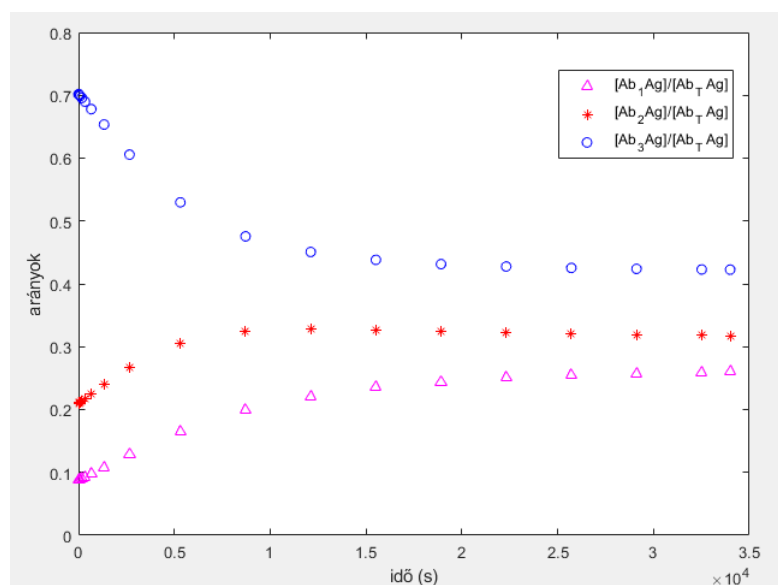
A harmadik komplex koncentrációjánál megfigyelhető egy kiugrás, az értéke meghaladja az egyensúlyi értékét, majd visszatér hozzá.

$$[Ab_1Ag] \text{ egyensúlyi értéke: } 1,7241 \cdot 10^{-16} \text{ mol/dm}^2$$

$$[Ab_2Ag] \text{ egyensúlyi értéke: } 2,0690 \cdot 10^{-16} \text{ mol/dm}^2$$

$$[Ab_3Ag] \text{ egyensúlyi értéke: } 2,7586 \cdot 10^{-16} \text{ mol/dm}^2$$

4.2. táblázat. Egyensúlyi koncentrációk az 1. Szimulációban



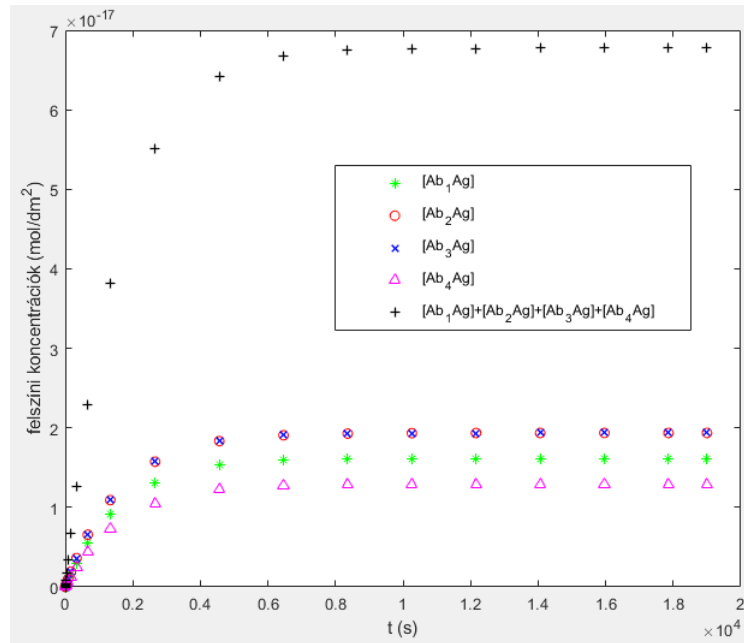
4.2. ábra. Komplex arányok az idő függvényében az 1. Szimulációban, az ábrán  $[Ab_T Ag] = [Ab_1 Ag] + [Ab_2 Ag] + [Ab_3 Ag]$

A 4.2. ábrán látható, hogy az egyes komplex koncentrációk és az összes komplex koncentráció összegének hányadosa nem állandó, azaz a (3.1) rendszer origóból induló pályájának alakja nem egyenes az eltérő disszociációs sebességi állandók miatt.

**2. Szimuláció.** Az alábbi táblázat tartalmazza a 2. Szimulációbeli paramétereit.

(a)		(b)		
Komplexek száma	$[Ag]_T$ (mol/dm <sup>2</sup> )	$k_{a_i}$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_{d_i}$ (s <sup>-1</sup> )	$[Ab_i]$ (M)
4	$10^{-16}$	$10^6$	$2 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-10}$
		$6 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-10}$
		$3 \cdot 10^5$	$2 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-10}$
		$10^5$	$2 \cdot 10^{-4}$	$8 \cdot 10^{-10}$

4.3. táblázat. 2. Szimuláció paramétereit



4.3. ábra. Komplex koncentrációk az idő függvényében a 2. Szimulációban

A 4.3. ábra a különböző antitest klónokkal képzett komplexek koncentrációját mutatja az idő függvényében. Az azonos disszociációs sebességi állandók miatt a (3.1) rendszer origóból induló pályája egyenes szakasz, mint ahogy azt a 4.4. ábra is szemlélteti.

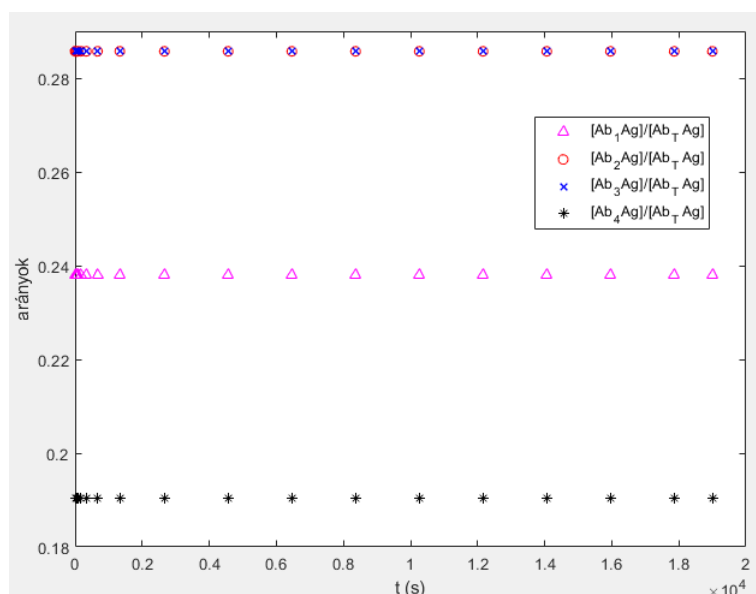
$[Ab_1Ag]$  egyensúlyi értéke:  $1,6129 \cdot 10^{-17} \text{ mol/dm}^2$

$[Ab_2Ag]$  egyensúlyi értéke:  $1,9355 \cdot 10^{-17} \text{ mol/dm}^2$

$[Ab_3Ag]$  egyensúlyi értéke:  $1,9355 \cdot 10^{-17} \text{ mol/dm}^2$

$[Ab_4Ag]$  egyensúlyi értéke:  $1,2903 \cdot 10^{-17} \text{ mol/dm}^2$

4.4. táblázat. Egyensúlyi koncentrációk a 2. Szimulációban



4.4. ábra. Komplex arányok az idő függvényében a 2. Szimulációban, az ábrán  $[Ab_T Ag] = [Ab_1 Ag] + [Ab_2 Ag] + [Ab_3 Ag] + [Ab_4 Ag]$

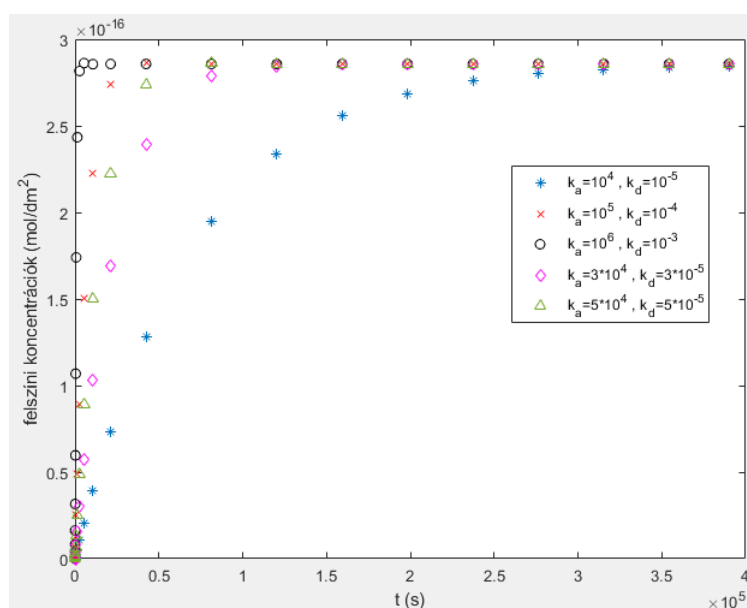
**3. Szimuláció.** A biklonális eset előtanulmányaként a monoklonális esetben vizsgálom azt, hogy adott  $K_a$  asszociációs egyensúlyi állandóra a sebességi állandók választásától hogyan függ a reakció gyorsasága. Egy reakció annál gyorsabb, minél hamarabb éri el a komplex koncentrációja az egyensúlyi helyzet adott arányú részét. Monoklonális esetben egy fajta komplex képződik, ennek a gyorsaságát vizsgálom. Legyen  $K_a$  értéke mind az öt vizsgált esetben  $10^9 \text{ M}^{-1}$ , amit különbözőképpen adok meg  $\frac{k_a}{k_d}$  alakban. Továbbá legyen  $[Ab]$  értéke mind az öt esetben  $4 \cdot 10^{-10} \text{ M}$  és  $[Ag]_T$  értéke  $10^{-15} \text{ mol/dm}^2$ .

A 4.5. ábrán látható, hogy  $k_a$  és  $k_d$  reakciósebességi állandók értékét növelve gyorsabban képződik a komplex, csökkentve lassabban képződik.

A 4.5. táblázat tartalmazza a 0,1, a 0,5, a 0,9 és a 0,98 arányú telítődés idejét az egyes esetekben. A táblázatban szereplő időértékek alátámasztják, hogy  $k_a$  és  $k_d$  növelésével az adott telítettség eléréséhez szükséges idő csökken. (Az adott arányú telítődés idejét a megoldás explicit alakjából ki is tudjuk számolni.)

arányok	$k_a = 10^4, k_d = 10^{-5}$	$k_a = 3 \cdot 10^4, k_d = 3 \cdot 10^{-5}$	$k_a = 5 \cdot 10^4, k_d = 5 \cdot 10^{-5}$	$k_a = 10^5, k_d = 10^{-4}$	$k_a = 10^6, k_d = 10^{-3}$
0,1	7522,9	2507,4	1505,7	752,8	75,2
0,5	49481	16394	9853,7	4926,7	491,9
0,9	162720	52195	30731	15247	1521,5
0,98	276240	83877	55358	31471	2516,3

4.5. táblázat. Adott arányú telítődés ideje monoklonális esetben,  $k_a$  mértékegysége  $M^{-1}s^{-1}$ ,  $k_d$  mértékegysége  $s^{-1}$ , az idő mértékegysége s



4.5. ábra. Reakció gyorsasága monoklonális esetben,  $k_a$  mértékegysége  $M^{-1}s^{-1}$ ,  $k_d$  mértékegysége  $s^{-1}$

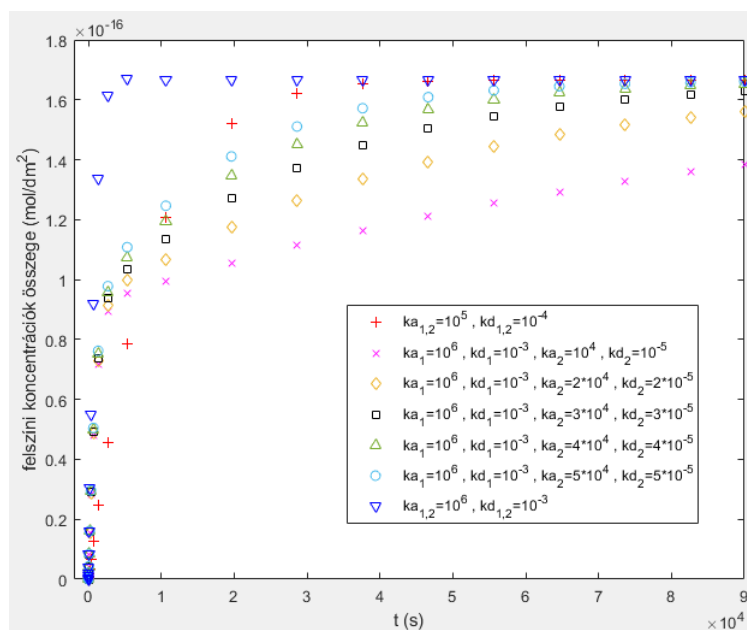
**4. Szimuláció.** *Biklonális esetben a monoklonális esethez hasonlóan azt vizsgálom, milyen a reakció gyorsasága különböző  $k_{a1}, k_{a2}$  és  $k_{d1}, k_{d2}$  reakciósebességi együtthatóknál. Legyen mindkét klónnál mind a hét vizsgált esetben  $K_{a1}$  és  $K_{a2}$  értéke is  $10^9 M^{-1}$ ,  $[Ab_1]$  és  $[Ab_2]$  értéke mindig  $10^{-10} M$ , továbbá  $[Ag]_T$  értéke  $10^{-15} mol/dm^2$ . Mindkét klón reakciósebességi állandóit arányosan változtatom, hogy az asszociációs egyensúlyi állandó ne változzon.*

*A 4.6. ábrán jól látszik, hogy ha a két klón közül csak a második  $k_{a2}$  és  $k_{d2}$  reakciósebességi állandóit változtatjuk, miközben az egyensúlyi állandójuk változatlan marad, akkor a reakciósebességi állandók értékét növelve gyorsabban képződik a komplex, csökkentve lassabban képződik.*



oldatok	$k_{a1}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{d1}(\text{s}^{-1})$	$k_{a2}(\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$k_{d2}(\text{s}^{-1})$
1.	$10^5$	$10^{-4}$	$10^5$	$10^{-4}$
2.	$10^6$	$10^{-3}$	$10^4$	$10^{-5}$
3.	$10^6$	$10^{-3}$	$2 \cdot 10^4$	$2 \cdot 10^{-5}$
4.	$10^6$	$10^{-3}$	$3 \cdot 10^4$	$3 \cdot 10^{-5}$
5.	$10^6$	$10^{-3}$	$4 \cdot 10^4$	$4 \cdot 10^{-5}$
6.	$10^6$	$10^{-3}$	$5 \cdot 10^4$	$5 \cdot 10^{-5}$
7.	$10^6$	$10^{-3}$	$10^6$	$10^{-3}$

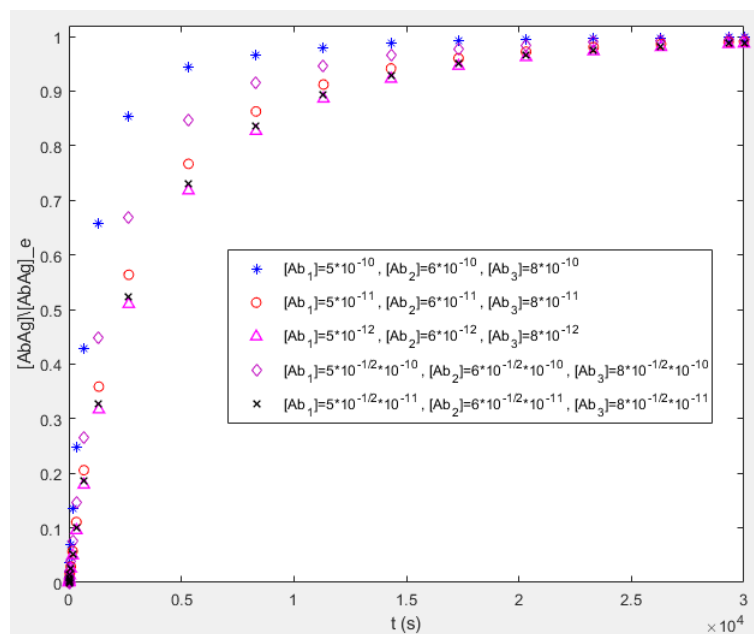
4.6. táblázat. Reakciósebességi állandók a 4. Szimulációban



4.6. ábra. Reakció gyorsasága biklonális esetben

**5. Szimuláció.** A következőkben azt vizsgálom, hogy mi történik akkor, ha hígítom az oldatot. Ekkor minden  $[Ab_i]$ ,  $i = 1, \dots, n$  ugyanakkora konstansszorosóra változik, ami a hígítás arányának reciproka. Az egyensúlyi állapotbeli összes komplex koncentrációja a hígítás nemlineáris függvénye. A 4.1. táblázat adataiból indulok ki, majd az oldatot  $10^{1/2}$ ,  $10$ ,  $10^{3/2}$  majd  $10^2$ -szorosára hígítom. Először a komplex koncentrációjának és annak egyensúlyi értékének hányadosát  $\left(\frac{[AbAg]}{[AbAg]_e}\right)$  ábrázolom az idő függvényében mind az

öt esetben. A 4.7. ábrán jól látható, hogy adott mértékű telítettség annál hosszabb idő alatt valósul meg, minél hígabb az oldat.



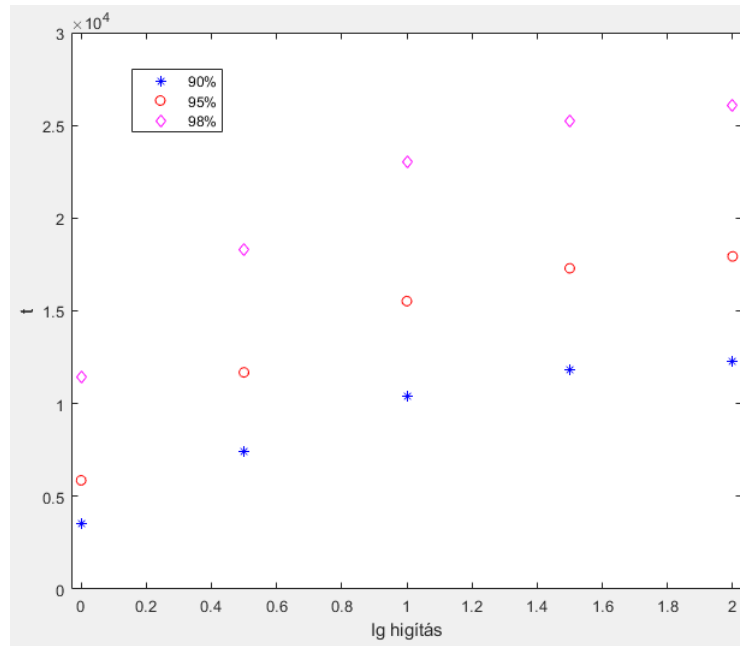
4.7. ábra. Telítettség aránya az idő függvényében különböző mértékű hígítások esetén

**6. Szimuláció.** Ezután azt vizsgálom, hogy az adott arányú (0,9, 0,95, 0,98) telítődéshez szükséges idő hogyan változik az egyes hígításokra. A 4.6. táblázat tartalmazza az idő értékeket másodpercben az egyes hígítások esetén.

hígítás mértéke → telítettség aránya ↓	1	$10^{1/2}$	10	$10^{3/2}$	100
0,9	3550,4	7433	10422	11794	12303
0,95	5862,1	11686	15526	17297	17937
0,98	11452	18311	23062	25264	26068

4.7. táblázat. Adott arányú telítődéshez szükséges idő a vizsgált hígításoknál

A kémiai folyamatokban a koncentrációt sokszor logaritmus skálán veszik, vagyis a változó nem a koncentráció, hanem annak a logaritmusa. Ennek alapján az telítődéshez szükséges időt a hígítás tízes alapú logaritmusa függvényében is ábrázolom a 4.8 ábrán.

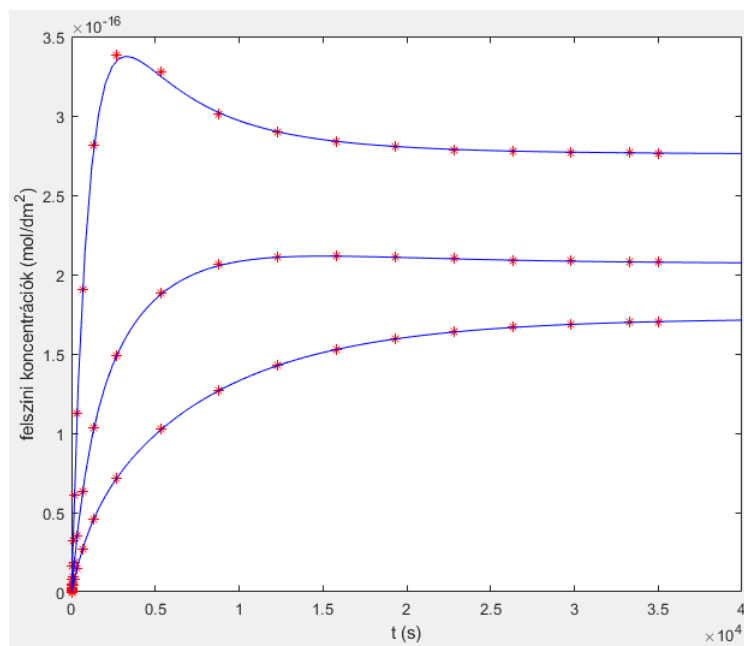


4.8. ábra. Adott arányú telítődéshez szükséges idő a higitás logaritmusának függvényében

**7. Szimuláció.** A következő szimulációban ellenőrzöm a szakdolgozatomban használt, Söderlind professzor által megírt programot. Egy lineáris differenciálegyenlet-rendszer megoldásai felírhatók sajátértékek és sajátvektorok segítségével exponenciális függvények lineáris kombinációjaként. Egy három dimenziós, nem azonos disszociációs sebességi állandójú rendszerre kiszámolom a sajátértékeket és a sajátvektorokat Matlab segítségével, majd azokkal felírom az origóból induló megoldást. Végül összehasonlítom a Söderlind professzor iterációs programja által az  $i$ . időpontban adott értékeket az explicit megoldás  $i$ . időpontbeli értékével, ennek eredményét mutatja a 4.9. ábra. A vizsgált rendszer paramétereit azonosan az első szimulációbeli paraméterekkel, a Matlab által adott sajátértékek és sajátvektorok értékeit a 4.8. táblázat tartalmazza.

	1.	2.	3.
sajátértékek	-0,0010	-0,0001	-0,0003
sajátvektorok	$\begin{pmatrix} 0,0683 \\ 0,1843 \\ 0,9805 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0,8918 \\ -0,3638 \\ -0,2689 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} -0,1163 \\ -0,8113 \\ 0,5730 \end{pmatrix}$

4.8. táblázat. Sajátértékek és a hozzájuk tartozó sajátvektorok a 7. szimulációban



4.9. ábra. Az *ode23sdc12* program verifikációja

A szérumban általában jóval több szerkezetileg különböző antitest található, mint amennyit az előző szimulációkban bemutattem. Közelítve a valóságot, szakdolgozatomban szimulálok 10 és 20 klónos eseteket is. Ezek már lényegesen jobban tükrözik azt a folyamatot, amely akkor játszódik le, amikor egy páciens vérszérumát adják a kinyomtatott antigénhez.

A szervezetben először az aktív immunválasz alakul ki, majd a felgyógyulás után a kisebb affinitású B-sejt klónok kisselektálódnak és megmaradnak a leghatékonyabbak, kialakul a nyugodt immunrendszer. Az aktív immunválasz során véletlenszerű a képződő ellenanyagok affinitása, melyre egy lognormális közelítés adható. Amikor kialakul a nyugalmi állapot, az ellenanyagok affinitására szintén reális a lognormális közelítés, viszont nagyobb várható értékkel és kisebb szórással.

**8. Szimuláció.** *Először a nyugodt immunrendszert szimulálok 10 klón esetén, amely akkor reális, amikor nem a teljes antigén-molekulát nyomtatják ki, csak egy részét, ami tartalmazza azt az epitópot, ahová az antitestek kötődnek. A (2.3)-ban definiált  $K_d$  értékek természetes alapú logaritmus legyen  $\ln(10^{-9})$  várható értékű és  $\frac{\ln(10)}{5}$  szórású normális eloszlású. Az asszociációs sebességi állandók természetes alapú logaritmus, azaz*

$\ln(k_a)$  értékei kerüljenek ki egyenletes eloszlásból és véletlenszerűen vegyenek fel értéket az  $[\ln(10^4), \ln(10^6)]$  intervallumból.  $[Ab_i]$  értékeit válasszuk véletlenszerűen a  $[\frac{3}{4} \cdot K_{d_i}, \frac{4}{5} \cdot K_{d_i}]$  intervallumból.  $[Ag]_T$  értéke pedig legyen  $10^{-15}$  mol/dm<sup>2</sup>.

A 4.9. táblázat tartalmazza az egyes klónok paramétereit, a 4.10. ábra az egyes komplexek felszíni koncentrációját ábrázolja az idő függvényében, továbbá a 4.11. ábra szintén az idő függvényében mutatja a komplexek teljes felszíni koncentrációját. A 4.10. táblázat tartalmazza a teljes felszíni koncentráció adott arányú telítődési idejét.

Az immunológusok 37 fokon és rázatva a szérumot, körülbelül egy óra elteltével már nem észlelnek lényeges mennyiségi változást az összkomplex mennyiségében, azaz a tapasztalat azt mutatja, hogy közelítőleg egy óra elég az egyensúlyi állapot eléréséhez. A 4.10. táblázat adatai alapján a 0,9 arányú telítettséget az oldat 2746,1 másodperc alatt éri el, amely körülbelül 45,77 percet jelent. Mivel a 4.9. táblázatbeli paraméterek reálisak, ezért a vizsgált eset alátámasztja az immunológusok idővel kapcsolatos megfigyelését.

**9. Szimuláció.** Végül az aktív immunrendszert szimulálom 20 klón esetén. A (2.3)-ban definiált  $K_d$  értékek természetes alapú logaritmusok legyenek  $\ln(10^{-7})$  várható értékű és  $0,7 \cdot \ln(10)$  szórású normális eloszlású. A 10 klónos szimulációhoz hasonlóan  $\ln(k_a)$  értékei kerüljenek ki egyenletes eloszlásból és véletlenszerűen vegyenek fel értéket az  $[\ln(10^4), \ln(10^6)]$  intervallumból, továbbá  $[Ab_i]$  értékeit válasszuk véletlenszerűen a  $[\frac{3}{4} \cdot K_{d_i}, \frac{4}{5} \cdot K_{d_i}]$  intervallumból.  $[Ag]_T$  értéke szintén legyen  $10^{-15}$  mol/dm<sup>2</sup>.

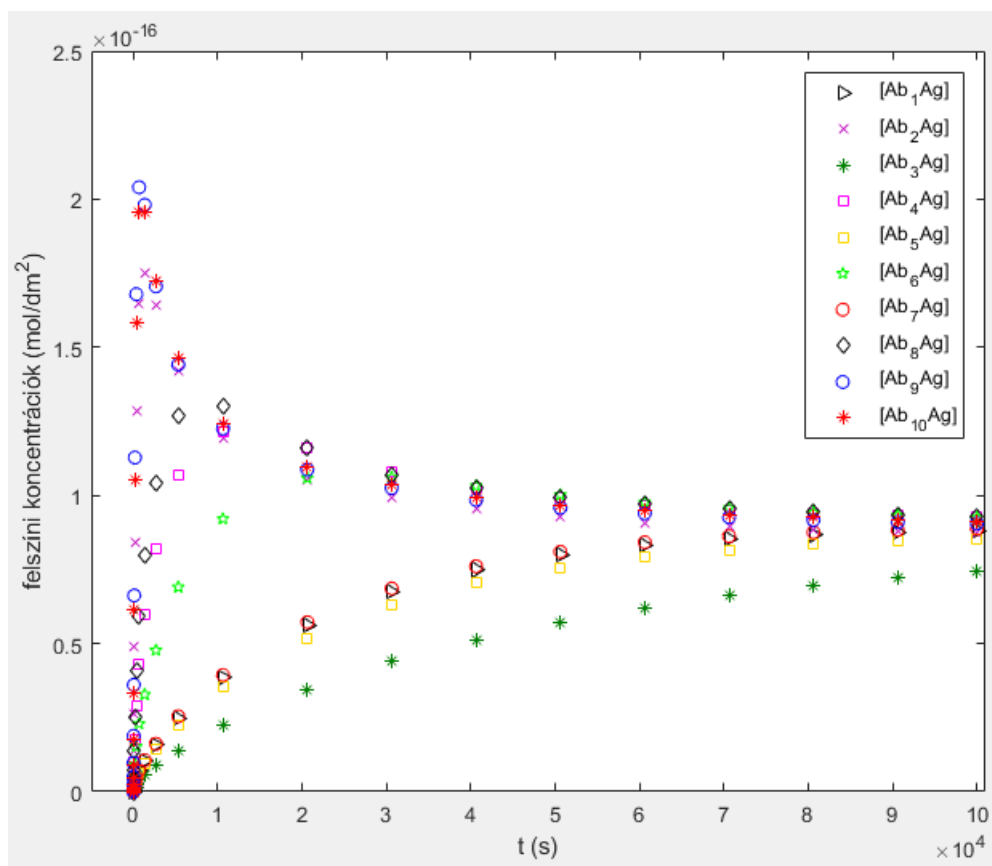
A 4.11. táblázat tartalmazza az egyes klónok paramétereit, a 4.12. ábra pedig az egyes komplexek felszíni koncentrációját ábrázolja az idő függvényében.

klónok	$K_d$ ( $M^{-1}$ )	$k_a$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	$k_d$ ( $s^{-1}$ )	$[Ab_i]$ (M)
$Ab_1Ag$	$0,1281 \cdot 10^{-8}$	$0,2110 \cdot 10^5$	$2,7034 \cdot 10^{-5}$	$9,8961 \cdot 10^{-10}$
$Ab_2Ag$	$0,2327 \cdot 10^{-8}$	$3,8777 \cdot 10^5$	$9,0233 \cdot 10^{-4}$	$1,7550 \cdot 10^{-9}$
$Ab_3Ag$	$0,0353 \cdot 10^{-8}$	$0,4192 \cdot 10^5$	$1,4798 \cdot 10^{-5}$	$2,6879 \cdot 10^{-10}$
$Ab_4Ag$	$0,1487 \cdot 10^{-8}$	$1,1404 \cdot 10^5$	$1,6958 \cdot 10^{-4}$	$1,1832 \cdot 10^{-9}$
$Ab_5Ag$	$0,1158 \cdot 10^{-8}$	$0,2144 \cdot 10^5$	$2,4832 \cdot 10^{-5}$	$8,7732 \cdot 10^{-10}$
$Ab_6Ag$	$0,0548 \cdot 10^{-8}$	$1,5994 \cdot 10^5$	$8,7648 \cdot 10^{-5}$	$4,3363 \cdot 10^{-10}$
$Ab_7Ag$	$0,0819 \cdot 10^{-8}$	$0,3357 \cdot 10^5$	$2,7493 \cdot 10^{-5}$	$6,3630 \cdot 10^{-10}$
$Ab_8Ag$	$0,1171 \cdot 10^{-8}$	$2,0331 \cdot 10^5$	$2,3808 \cdot 10^{-4}$	$9,3657 \cdot 10^{-10}$
$Ab_9Ag$	$0,5196 \cdot 10^{-8}$	$2,3902 \cdot 10^5$	0,0012	$3,9173 \cdot 10^{-9}$
$Ab_{10}Ag$	$0,3580 \cdot 10^{-8}$	$3,1355 \cdot 10^5$	0,0011	$2,7642 \cdot 10^{-9}$

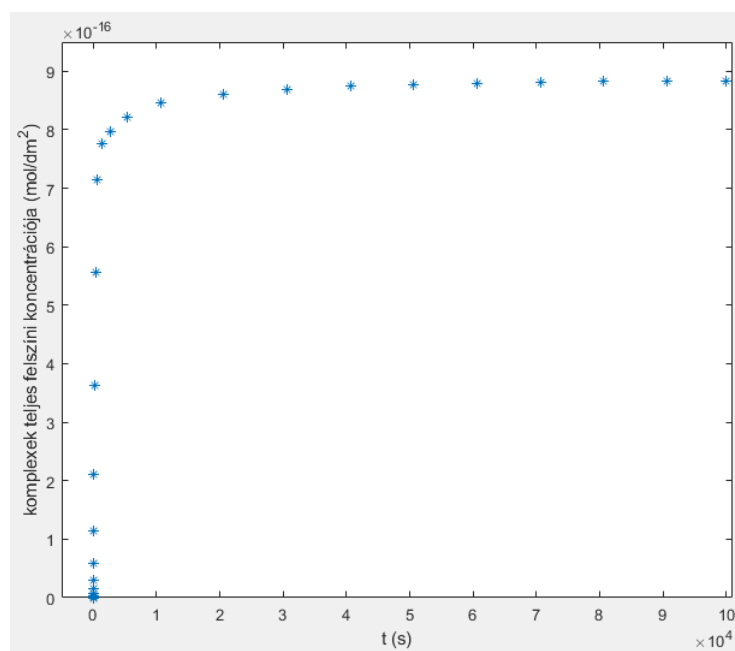
4.9. táblázat. Disszociációs állandók, reakciósebességi állandók és antitest koncentrációk a 8. Szimulációban

arányok	telítődési idő (s)
0,25	88,7732
0,5	223,3549
0,75	511,3204
0,8	645,8579
0,85	943,7657
0,9	2746,1
0,95	9482,7
0,98	29283
0,99	49728

4.10. táblázat. Képződő komplex adott arányú telítődési ideje a 8. Szimulációban



4.10. ábra. Komplex koncentrációk az idő függvényében a 8. Szimulációban

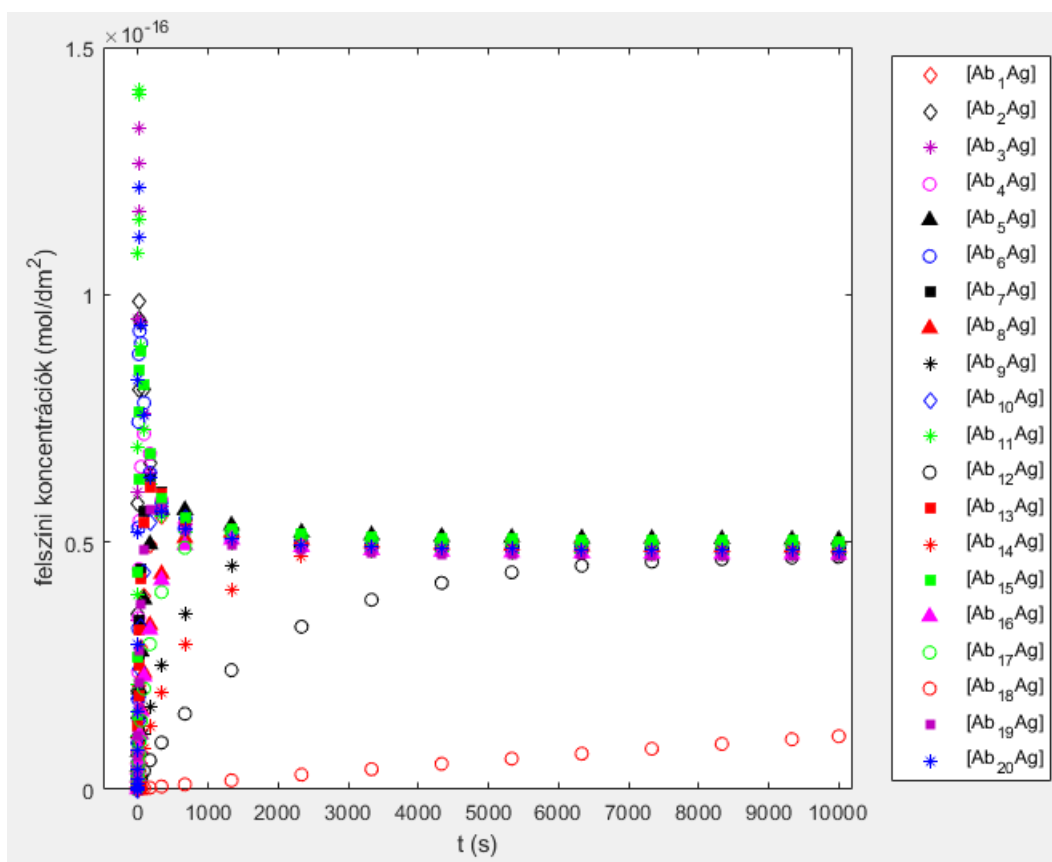


4.11. ábra. Komplex teljes felszíni koncentrációja az idő függvényében a 8. Szimulációban

klónok	$K_d$ (M <sup>-1</sup> )	$k_a$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_d$ (s <sup>-1</sup> )	[Ab <sub>i</sub> ] (M)
<i>Ab<sub>1</sub>Ag</i>	$1,7991 \cdot 10^{-8}$	$3,1808 \cdot 10^5$	0,0057	$1,3810 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>2</sub>Ag</i>	$1,3256 \cdot 10^{-6}$	$3,2374 \cdot 10^4$	0,0429	$1,0493 \cdot 10^{-6}$
<i>Ab<sub>3</sub>Ag</i>	$7,3160 \cdot 10^{-7}$	$1,0278 \cdot 10^5$	0,0752	$5,7011 \cdot 10^{-7}$
<i>Ab<sub>4</sub>Ag</i>	$6,9066 \cdot 10^{-8}$	$2,5012 \cdot 10^5$	0,0173	$5,3698 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>5</sub>Ag</i>	$8,8245 \cdot 10^{-9}$	$6,0507 \cdot 10^5$	0,0053	$7,0231 \cdot 10^{-9}$
<i>Ab<sub>6</sub>Ag</i>	$4,8838 \cdot 10^{-8}$	$8,2905 \cdot 10^5$	0,0405	$3,7326 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>7</sub>Ag</i>	$7,7775 \cdot 10^{-8}$	$1,2429 \cdot 10^5$	0,0097	$6,1276 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>8</sub>Ag</i>	$1,5604 \cdot 10^{-7}$	$1,8934 \cdot 10^4$	0,0030	$1,2291 \cdot 10^{-7}$
<i>Ab<sub>9</sub>Ag</i>	$6,5643 \cdot 10^{-8}$	$1,9888 \cdot 10^4$	0,0013	$5,0481 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>10</sub>Ag</i>	$2,0436 \cdot 10^{-7}$	$3,2735 \cdot 10^4$	0,0067	$1,5907 \cdot 10^{-7}$
<i>Ab<sub>11</sub>Ag</i>	$1,8807 \cdot 10^{-7}$	$4,8021 \cdot 10^5$	0,0903	$1,4177 \cdot 10^{-7}$
<i>Ab<sub>12</sub>Ag</i>	$1,3321 \cdot 10^{-8}$	$3,2253 \cdot 10^4$	$4,2964 \cdot 10^{-4}$	$1,0027 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>13</sub>Ag</i>	$2,1698 \cdot 10^{-8}$	$4,2518 \cdot 10^5$	0,0092	$1,6849 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>14</sub>Ag</i>	$3,0285 \cdot 10^{-8}$	$3,0694 \cdot 10^4$	$9,2956 \cdot 10^{-4}$	$2,3894 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>15</sub>Ag</i>	$4,4109 \cdot 10^{-8}$	$7,2198 \cdot 10^5$	0,0318	$3,5142 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>16</sub>Ag</i>	$5,9648 \cdot 10^{-8}$	$5,0115 \cdot 10^4$	0,0030	$4,5123 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>17</sub>Ag</i>	$1,0203 \cdot 10^{-7}$	$2,4728 \cdot 10^4$	0,0025	$7,9424 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>18</sub>Ag</i>	$7,5784 \cdot 10^{-10}$	$3,1781 \cdot 10^4$	$2,4085 \cdot 10^{-5}$	$5,8617 \cdot 10^{-10}$
<i>Ab<sub>19</sub>Ag</i>	$4,7873 \cdot 10^{-8}$	$1,7064 \cdot 10^5$	0,0082	$3,5933 \cdot 10^{-8}$
<i>Ab<sub>20</sub>Ag</i>	$7,4082 \cdot 10^{-7}$	$8,8426 \cdot 10^4$	0,0655	$5,6810 \cdot 10^{-7}$

4.11. táblázat. Disszociációs állandók, reakciósebességi állandók és antitest koncentrációk a 9. Szimulációban





4.12. ábra. Komplex koncentrációk az idő függvényében a 9. Szimulációban

# Irodalomjegyzék

- [1] M. P. Drazin, E. V. Haynsworth, Criteria for the reality of matrix eigenvalues, *Math. Zeitschr.* 78, 449-452, 1962.
- [2] Juhos Eszter, *Kompartment-modell alkalmazása antigén-antitest reakciók vizsgálatára*, szakdolgozat, ELTE TTK, Budapest, 2019.
- [3] Pfeil Tamás, *Poliklonális reakció felszínhez kötött antigén és homogén szérum esetén*, kézirat, 2020.
- [4] Pfeil Tamás, *Differenciálegyenletek*, kézirat, 2020.
- [5] Erdei Anna, Sármay Gabriella, Prechl József, *Immunológia*, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2012.
- [6] Fülöp András Kristóf (szerk.) *Immunológiai szemináriumok*, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2012.
- [7] DR. Gogolák Péter-DR. Koncz Gábor, *Bevezetés az immunológiába*, Debreceni Egyetem Kiadó, Debrecen, 2015.
- [8] *Immunrendszer*  
<https://hu.wikipedia.org/wiki/Ellenanyag>
- [9] *ELISA*  
<https://www.biotechnika.org/2019/02/an-overview-of-elisa-types-of-elisa-elisa-kits-elisa-buffer-probes/>

- [10] *ELISA*  
<https://www.aatbio.com/catalog/enzyme-linked-immunosorbent-assay-elisa-direct-indirect-and-sandwich-assays>
- [11] *ELISA*  
<https://www.thermofisher.com/hu/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/overview-elisa.html>
- [12] Derényi Imre, *A biofizika alapjai*, ELTE TTK, Budapest, 2013.
- [13] Laczkovich Miklós, T. Sós Vera, *Analízis I-II.*, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 2006-2007.
- [14] Gustaf Söderlind, *Automatic control and adaptive time-stepping*, Numerical Algorithms 31 (1-4), 281-310, 2002.
- [15] Gustaf Söderlind, *Digital filters in adaptive time-stepping*, ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS) 29 (1), 1-26, 2003.
- [16] G. Söderlind, L. Jay, M. Calvo: Stiffness 1952-2012: Sixty years in search of a definition, BIT Numerical Mathematics 55, 531-558 (2015)