

Matematický model imunitní reakce v tkáni se zaměřením na dendritické buňky

Sára Štráchalová^{1,*}

¹Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Bioinformatika, Praha, Česká republika

*strachas@natur.cuni.cz

ABSTRAKT

Pochopení imunitního systému je výzvou pro vědu i vývoj léčiv. Matematické modely imunitního systému mohou tomuto pochopení, stejně jako predikcím ve vývoji léčiv, pomoci. V této práci byl navrhnut jednoduchý matematický model imunitní odpovědi v tkáních, který byl zaměřen na dendritické buňky a jejich vliv na imunitní reakci. Model je soustavou diferenciálních rovnic a byl postaven na základě ekologického populačního modelu Lotka-Volterry. Při analýze modelu byla prokázána jeho schopnost replikovat očekávané typy chování.

Úvod

Imunitní systém je jeden z nejsložitějších systémů (nejen) lidského organismu, jeho pochopení je ale zásadní pro pochopení mechanismu mnoha nemocí a hlavně objevení nových možností léčby. Vzhledem k jeho neuvěřitelné komplexitě a variabilitě a vzhledem k tomu, že jeho složky jsou přítomny téměř v celém těle je zkoumání imunitního systému velice náročné a o jeho fungování stále zdaleka nevíme vše. V současnosti se pro objasnění některých složitých dějů či pro predikce ohledně léčby stále častěji využívají matematické modely. Ty nacházejí své uplatnění například v předpovědích ohledně biologické léčby rakoviny, jak dokládá například práce Arabameriho a kol¹.

V této práci byl vytvořen a analyzován jednoduchý model imunitní reakce v zobecněné tkáni, který se speciálně zaměřuje na dendritické buňky (DC), jejichž vliv na imunitní odpověď má za cíl zkoumat. Model je soustavou diferenciálních rovnic. Jeho základ vychází z ekologického modelu Lotka-Volterry, což je model vzájemného ovlivňování dvou populací - predátorů a kořisti²⁻⁴. Použití tohoto modelu je považováno za vhodné vzhledem k podobnosti modelované situace, kdy je predátor loví kořist analogií buněk imunitního systému snažících se vyhladit infekci. Ekologické modely jako základ modelů imunologických byly použity i jinými autory, detailnější pohled na jejich využití v modelování interakcí mezi imunitním systémem a nádory přinesla například práce Hamiltona a kol⁵.

Dendritické buňky a imunitní systém

DC jsou složkou nespecifické (přirozené) části imunitního systému. To znamená, že mají receptory na rozeznávání obecných nebezpečných podnětů. Tyto podněty mohou být v zásadě dvojího typu: pathogen associated molecular pattern (PAMP) a danger associated molecular pattern (DAMP). Jde o molekuly, se kterými by se buňka nespecifické části imunity v naprosto zdravé tkáni normálně nesetkala. Příkladem jsou molekuly tvořící povrch některých bakterií, které se v lidských buňkách přirozeně nesyntetizují a nevyskytují. Receptory složek přirozené imunity se vyvíjejí v průběhu evoluce. Tím se liší od receptorů buněk specifické části imunitního systému, jejichž receptory se v průběhu života organismu adaptují podle patogenů, s nimiž se organismus setkává⁶⁻⁹.

DC vznikají jako prekurzory v kostní dřeni, odkud následně putují do tkání, kde se dovyvinou v nematurované DC⁹⁻¹¹. Nematurované DC se pak pohybují po tkáni a prozkoumávají ji endocytózou, převážně makropinocytózou. V momentě kdy DC pozře částice, které reagují s jejími receptory pro nebezpečí (takzvané pattern recognition receptors, které rozeznávají různé typy PAMP nebo DAMP) a zároveň zachytí z okolí signály o probíhající infekci či jiném nebezpečí, začne maturovat. Signály o probíhající nebezpečí jsou typicky cytokiny^{11,12}. Cytokiny jsou signalizační látky, kterými mezi sebou buňky komunikují. V imunitním systému jsou hojně využívány a mnoho imunitních buněk je v různých situacích produkuje pro předání informace, aktivaci či úpravu chování dalších buněk⁶⁻⁸.

Maturující DC nejprve zvýší svou endocytickou činnost, čímž nasbírá vzorek látek nacházejících se v tkáni^{11,12}. Následně endocytózu ukončí a začne migrovat do mizních uzlin. V průběhu migrace pokračuje v maturaci, která kromě ukončení endocytózy zahrnuje produkci MHC v komplexu s peptidy pocházejícími ze vzorku, který buňka pohltila v tkáni. MHC komplexy jsou vystavovány na buněčném povrchu. Dále se v procesu maturace na povrchu vystavují kostimulační signály a spouští se také například produkce cytokinů. Profil produkováných cytokinů je

určen povahou problému, se kterým se tkáň potýká^{11,12}. Když do lymfatické uzliny dorazí maturovaná DC, začne skenovat přítomné naivní T-lymfocyty. T-lymfocyty jsou složkou specifické části imunitního systému, mají tedy specializované receptory. Pokud receptor daného T-lymfocyty rozeznává peptid vystavený na MHC na povrchu DC, je tento T-lymfocyt aktivován. K aktivaci jsou kromě specifického peptidu potřeba i kostimulační signály a cytokiny. Všechny tyto podněty dohromady nejen že aktivují T-lymfocyt, ale v případě pomocných T-lymfocytů zároveň určí i profil produkovaných cytokinů, což má následně vliv na typ vyvolané imunitní odpovědi^{13,14}.

V závislosti na aktivních pomocných T-lymfocytech jsou aktivovány i B-lymfocyty, které produkují protilátky. DC jsou tedy nezbytné ke spuštění specifické části imunitní odpovědi¹⁴. DC však neslouží pouze jako aktivátor specifické imunity, slouží i jako regulátory celkové odpovědi. Na základě jimi poskytovaných signálů tak mohou vznikat i regulační T-lymfocyty, jejichž účelem je imunitní reakci tlumit, díky čemuž lze například omezovat nadměrné reakce¹⁵.

Matematický model

Model představený v této práci popisuje imunitní reakci v tkáni. Cílem bylo vytvořit model co nejjednodušší, s malým počtem parametrů, který zachytí dynamiku reakce a způsob, jakým se na ní DC podílí. V ideálním případě by měl být schopen zachytit různé scénáře průběhu a výsledku infekce a následné imunitní reakce. Prvním takovým scénářem je příklad úspěšné imunitní odpovědi, kdy je po začátku infekce imunitní systém mobilizován a podaří se mu dostat patogen pod kontrolu, v nejlepším případě zcela vymýtit. Takový průběh ale zdaleka nemají všechny imunitní reakce. Dalšími případy jsou tedy takové, kdy se patogen pod kontrolu dostat nepodaří a ten se nekontrolovatelně množí, což nakonec povede až ke smrti organismu (model ve své základní podobě neumožňuje aplikaci léčby). Nastat ale může i opačný případ, kdy je patogen zlikvidován, ale nedojde k útlumu v imunitní odpovědi. Extrémním příkladem takového stavu může být silný zánět nebo anafylaktický šok. Dalším možným scénářem je vznik chronického stavu. V tomto případě nedojde ani k úplné likvidaci patogenu, ale ani k jeho nekontrolovatelnému množení a stejně tak imunitní systém zůstává pod kontrolou. Výsledky analýzy modelu, především pak typy chování, které dokáže zachytit, budou porovnány s dříve publikovaným jednoduchým modelem imunitní reakce od Mayera a kol¹⁶.

Výsledky

Typy chování

Z analýzy modelu vyplynulo pět různých typů chování, které byly pojmenovány následovně: uzdraveno, smrtelná nemoc, nadměrná imunitní odpověď, chronický stav a exponenciální DC. Na tomto místě je důležité podotknout, že se v analýze vyskytly i průběhy, které nebylo možné zařadit do žádné z těchto kategorií, ale ani jim smysluplně přiřknout kategorii novou. Jednalo se o rozličné průběhy, jejichž interpretace nebyla možná. Objevila se i nastavení parametrů, pro která nebylo možné dělat závěry, neboť se pro ně nepodařilo vykreslit průběh simulace. Šlo pravděpodobně o nestability v modelu. Všechna data použitá k analýze jsou dostupná v repozitáři na GitHubu¹⁷. Tamtéž jsou dostupné i parametry použité k níže znázorněným simulacím.

Chování typu Uzdraveno

Jedná se o kategorii simulací, při kterých se imunitnímu systému podaří nemoc reprezentovanou patogenem vymýtit. Po likvidaci patogenu se tkáň vrátí do rovnovážného stavu. Hladina Er zůstane v tomto rovnovážném stavu v některých případech vyšší než byla na začátku simulace (při vstupu patogenu). Navrhovanou interpretací je analogie se vznikem paměti imunitního systému. V některých simulacích zařazených do této kategorie je též dobře vidět příspěvek DC, kdy DCa nejprve podporují populaci Er a když je patogen poražen, jsou populace DCa i Er utlumeny působením DCi. Příklad průběhu je znázorněn na obrázku 1 a jemu odpovídající fázový diagram je na obrázku 2.

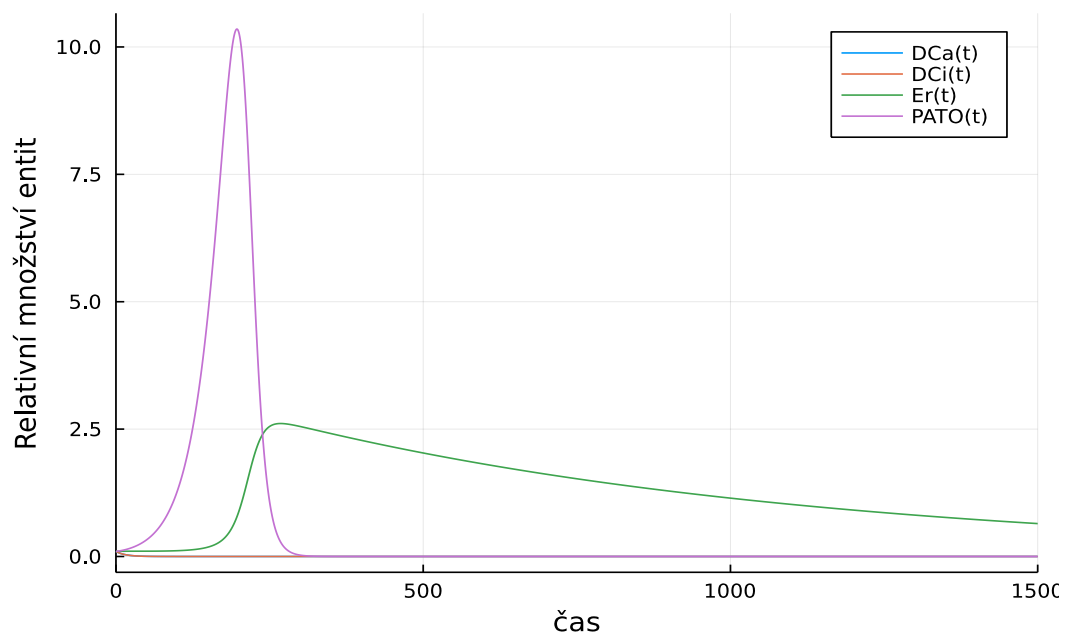


Figure 1. Průběh typu Uzdraveno: Vlivem imunitní reakce klesne velikost populace patogenů na 0. Reakce je po likvidaci utlumena.

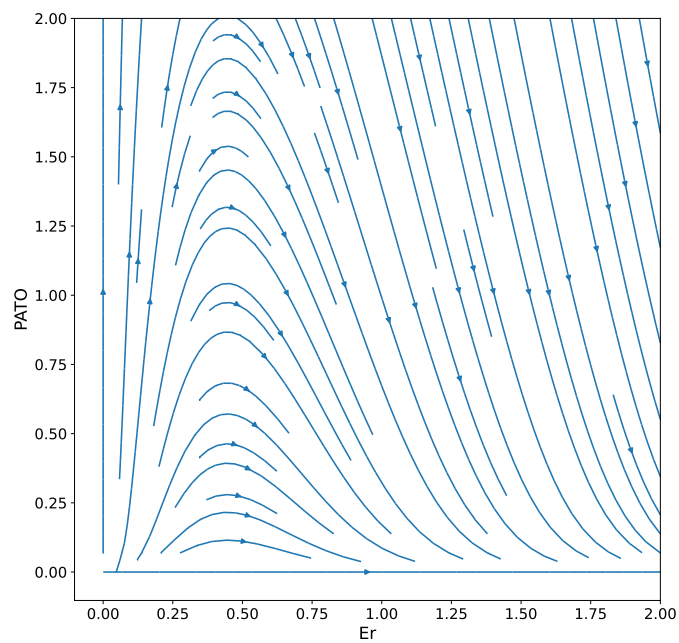


Figure 2. Fázový diagram k průběhu z obrázku 1: řez znázorňující PATO a Er, odpovídá poklesu PATO na 0 a vzniku paměti.

Chování typu Smrtelná nemoc

V tomto případě jde o simulace, jejichž konec lze interpretovat jako smrt organismu. Imunitní systém jako celek (DCa i Er) nezvládne zlikvidovat patogeny a ty se v tkáni nekontrolovatelně množí. V tomto případě mohou být Er nedostatečně podpořeny DCa, mohou být málo efektivní v likvidaci patogenu (ve vztahu s jeho schopností ničit buňky a množit se), nebo mohou být potlačovány prostřednictvím DCi. Příklad průběhu je znázorněn na obrázku 3 a jemu odpovídající fázový diagram je na obrázku 4.

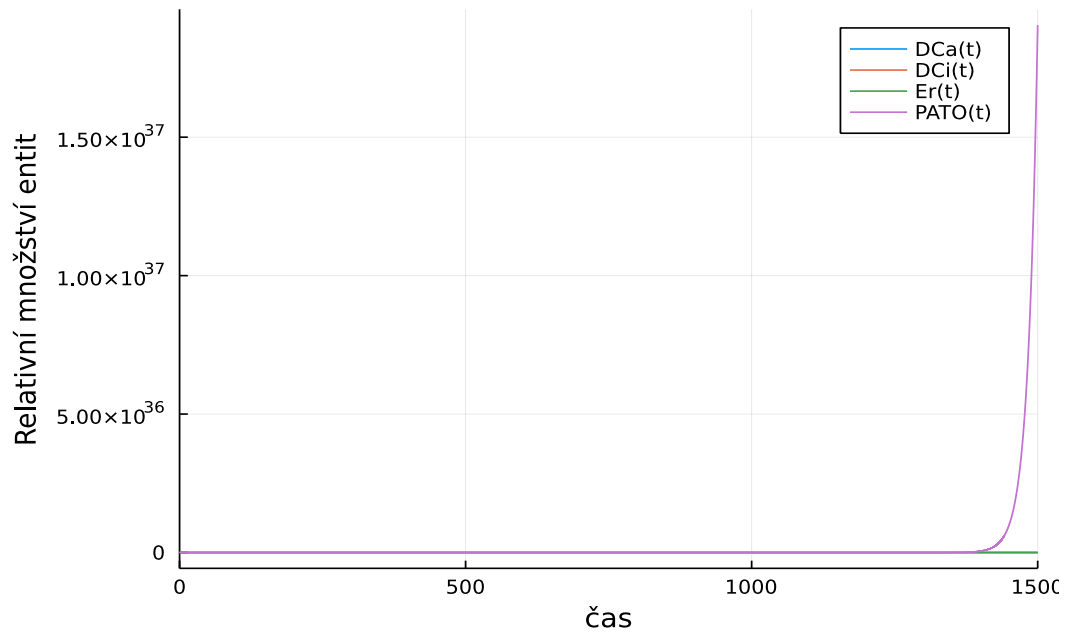


Figure 3. Průběh typu Smrtelná nemoc: Imunitní systém nezvládne zlikvidovat patogeny a ty se nekontrolovatelně množí.

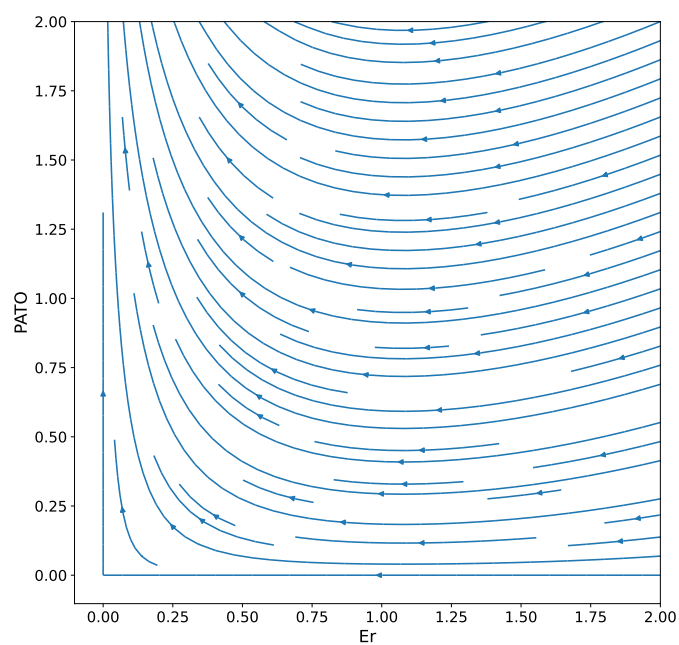


Figure 4. Fázový diagram k průběhu z obrázku 3: řez znázorňující PATO a Er , odpovídá nekontrolovatelnému růstu PATO.

Chování typu *Nadměrná imunitní odpověď*

U tohoto typu chování je výsledek podobný jako v předchozím případě. Rozdíl je ale v tom, že imunitnímu systému se podařilo patogeny zlikvidovat. Problém nastal v regulaci imunitní reakce. Po vymýcení patogenů nedošlo k jejímu útlumu a naopak dále rostla. Reálným příkladem tohoto chování mohou být akutní záněty, anafylaktické šoky či cytokinové bouře. V tomto případě mohou svou úlohu sehrát jak DCa, které odpověď podporují moc, tak DCi, které naopak nezvládnou odpověď dostatečně tlumit. Příklad průběhu je znázorněn na obrázku 5 a jemu odpovídající fázový diagram je na obrázku 6.

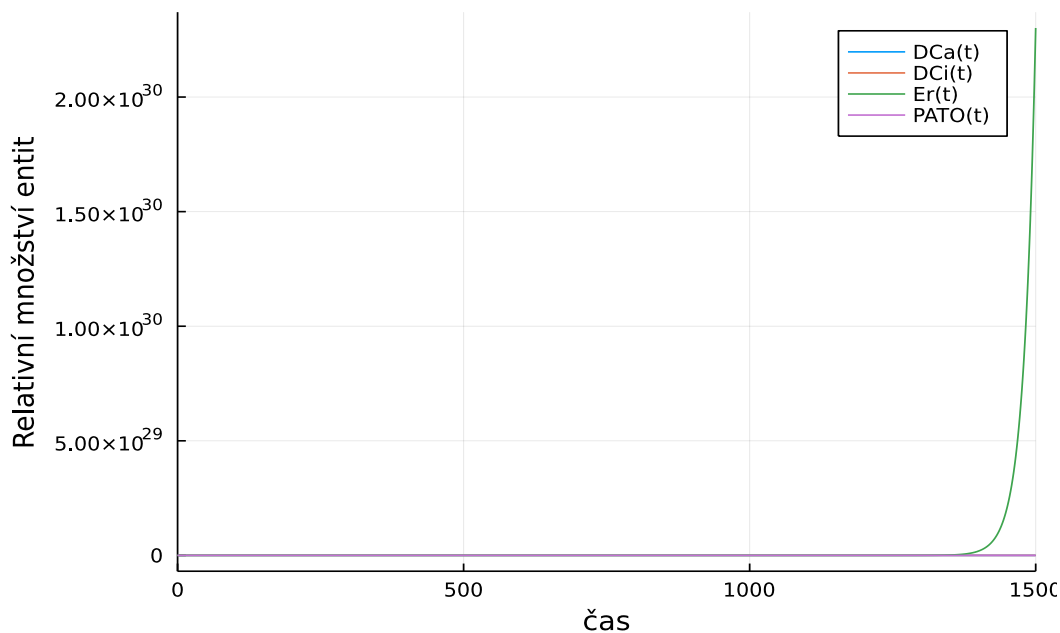


Figure 5. Průběh typu *Nadměrná imunitní odpověď*: Nedochází k dostatečné regulaci imunitní odpovědi a dochází k nadměrnému nárůstu velikosti populace imunitních buněk. To odpovídá nepřiměřené síle imunitní reakce.

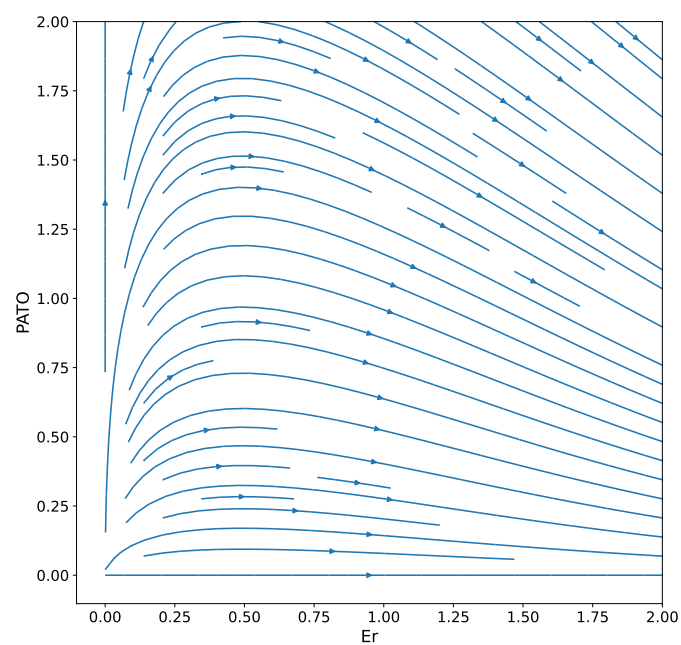


Figure 6. Fázový diagram k průběhu z obrázku 5: řez znázorňující PATO a Er , odpovídá nekontrolovatelnému růstu Er .

Chování typu Chronický stav

Do dalšího typu chování spadají simulace, které neskončí ani vyléčením, ani smrtí. Jde o jakýsi stav koexistence imunitního systému s patogeny. Patogeny nebyly úplně vymýceny, ale jsou drženy pod kontrolou (alespoň v tom smyslu, že nedochází k nekontrolovatelnému množení). Imunitní odpověď proti nim neustále probíhá, není ukončena (například vyčerpáním, což by vedlo k nekontrolovatelnému množení patogenů), ale je regulována tak, aby její intenzita nepřekročila únosnou mez. Takové chování je interpretováno jako chronický stav, například chronická nemoc. Role DC v těchto případech spočívá v podpoření E_r prostřednictvím DC_a v momentech, kdy populace patogenů zesílí a v regulaci E_r pomocí DC_i ve chvílích, kdy velikost populace patogenů klesne. Průběhy simulací zařazené do této kategorie se vyznačují periodicitou oscilací. Příklad průběhu je znázorněn na obrázku 7 a jemu odpovídající fázový diagram je na obrázku 8.

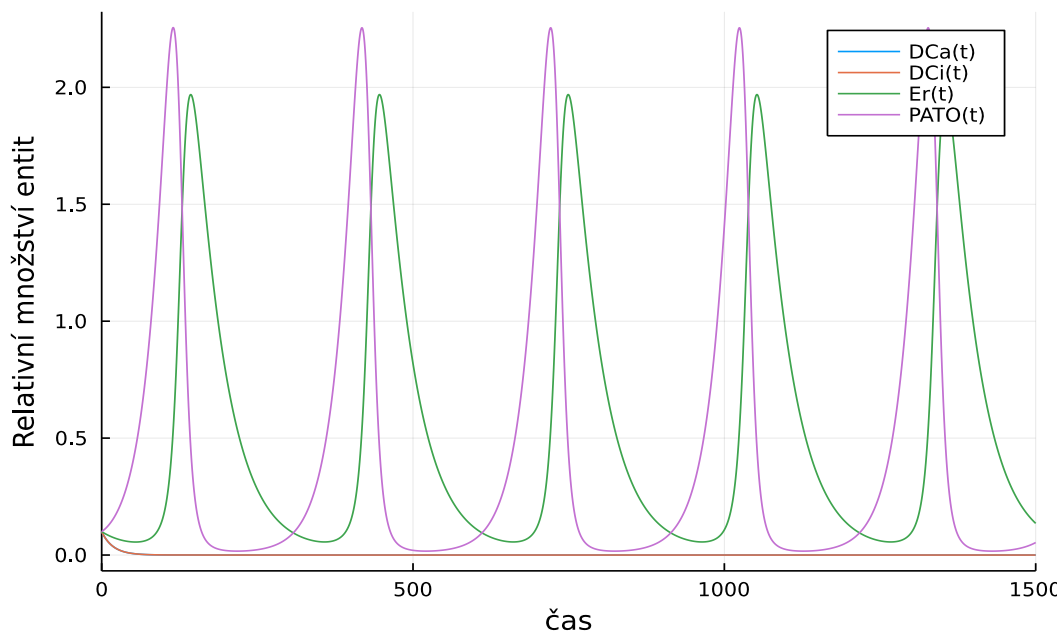


Figure 7. Průběh typu Chronický stav: Nedojde ani k úplnému vymýcení patogenů, ani k jeho nekontrolovatelnému množení či nadměrné imunitní reakci. Patogeny setrvávají v tkáni, ale jsou kontrolovány imunitním systémem.

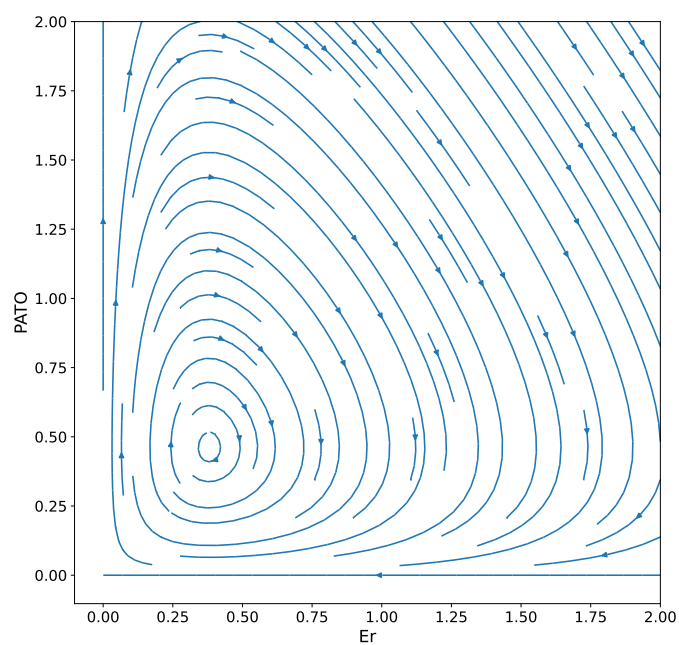


Figure 8. Fázový diagram k průběhu z obrázku 7: řez znázorňující PATO a Er , odpovídá koexistenci Er a PATO.

Chování typu *Exponenciální DC*

Poslední typ chování zahrnuje zdánlivě neomezený růst, podobně jako v případech nadměrné imunitní odpovědi a smrtelné nemoci. V tomto případě ale nekontrolovatelně rostou obě populace DC. Ačkoliv se v datech jednalo o jasně definovanou kategorii chování, nepodařilo se jí nalézt odpovídající biologickou interpretaci. Příklad průběhu je znázorněn na obrázku 9 a jemu odpovídající fázový diagram je na obrázku 10.

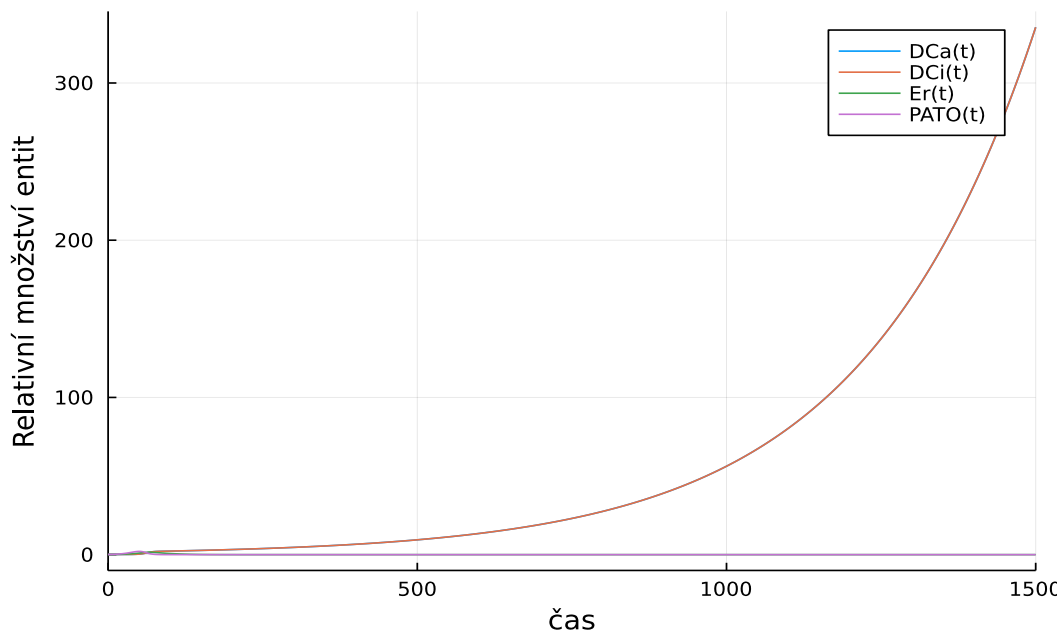


Figure 9. Průběh typu *Exponenciální DC*: Dochází k velkému namnožení DCa i DCi . Tomuto stavu nebyla přidělena biologická interpretace.

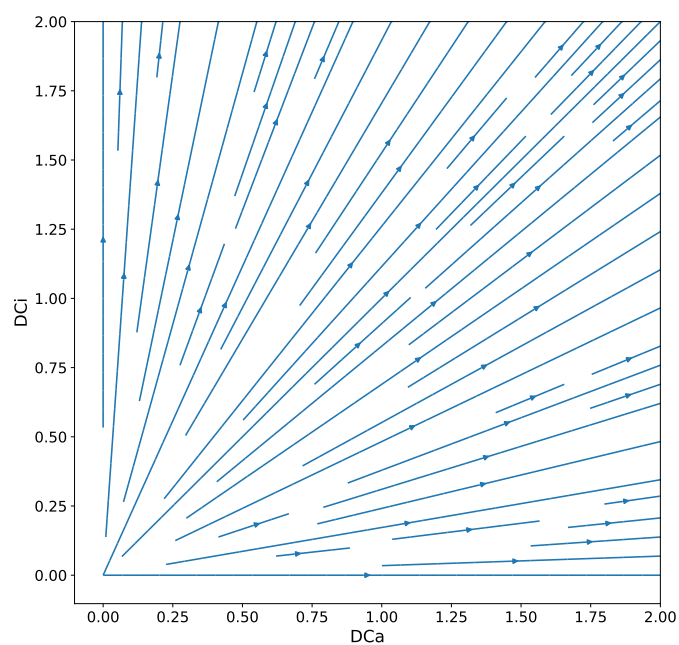


Figure 10. Fázový diagram k průběhu z obrázku 9: řez znázorňující DCa a DCi , odpovídá nekontrolovatelnému růstu DCa a DCi .

Bifurkace a stabilita

Při analýze modelu byla zkoumána i jeho stabilita. Ukázalo se, že model je nejstabilnější, pokud jsou všechny jeho parametry z intervalu (0,1). Ale i v takovém případě se objevily podmínky, při nichž nebylo možné řešení získat. V porovnání s intervalem (0,10) však mnohem méně docházelo k fatálním chybám, kvůli kterým výpočet nedoběhl. Pro analýzu byly vybírány pouze takové simulace, jejichž průběh byl naprosto zřetelný. U některých vyřazených průběhů tak nemuselo jít ani tolik o nestabilitu, jako spíše o nedokonalost vykreslování. Detekce bifurkačních bodů nebyla úspěšná, což u tohoto typu modelů není neobvyklé. Podařilo se ale odhalit některé změny jednotlivých parametrů, které vedou ke změně typu chování simulace. Souhrn těchto změn je k dispozici v GitHubovém repozitáři patřícímu k této práci¹⁷.

Analýza bifurkací a stability též ukázala, že nejstabilnějšími kategoriemi jsou Smrtelná nemoc a Nadměrná imunitní odpověď. Chronické stavy jsou též velmi stabilní. Naopak Exponenciální DC a Uzdravení jsou stabilní málo. V těchto dvou případech dokonce nastala situace, kdy byla vytvořena nová simulace, pro níž byly jako hodnoty parametrů použity mediány hodnot parametrů simulací spadajících do dané kategorie, která ale nespadala do dané kategorie.

Diskuze

Představený model dokázal úspěšně replikovat všechny očekávané typy chování. Porovnáme-li výsledky se starší prací Mayera a kol.¹⁶, vidíme, že se podařilo replikovat všechny základní typy chování imunitní odpovědi, které u svého modelu popsali. Nový model se zaměřením na DC ale vykazoval další typ chování, který model Mayera a kol. vykazovat nemohl, neboť nerozlišuje DC od zbytku imunity. Interpretace tohoto typu chování by mohla být předmětem budoucího zkoumání. V této práci představený rovněž uspěl v ukázání vlivu DC na imunitní odpověď v tkáni.

Pokud by se s modelem dále pracovalo, bylo by vhodné širěji prozkoumat parametrický prostor. Mohlo by být užitečné umožnit každému parametru jiný interval možných hodnot a prozkoumat kombinace těchto nastavení. To by mohlo vést k objevení ještě stabilnějších podmínek a nových příkladů typů průběhů. Další pozornost by mohla být věnována i snaze o nalezení bifurkačních bodů. Tomu by se dalo přiblížit dalším zkoumáním zjištěných změn parametrů vedoucích ke změnám typu chování. Dalším možným přístupem by mohlo být drobné perturbování hodnot parametrů, které by vneslo další vhled do vztahů mezi jednotlivými typy chování a jejich závislosti na konkrétních změnách konkrétních parametrů.

Metody

Odvození modelu

Model staví na ekologickém populačním modelu Lotka-Volterra²⁻⁴, který modeluje vztahy velikostí populace predátorů a jejich kořisti. Pokud to použijeme jako analogii vztahu mezi patogeny a imunitním systémem v tkáni, můžeme chování buněk imunitního systému považovat za chování predátora, jehož kořisti jsou patogeny. Složky imunitního systému v modelu označíme jako *Er* (effector cells - rest, později z nich budou vyčleněny DC), patogeny jako *PATO*. Původní model Lotka-Volterra rozšíříme o několik členů tak, aby více odpovídal imunitní odpovědi. Získáme tak následující soustavu rovnic:

$$\frac{dPATO}{dt} = k_1 PATO - k_2 Er PATO, \quad (1)$$

$$\frac{dEr}{dt} = l_1 Er PATO - dEr - l_2 PATO Er + l_3 Er. \quad (2)$$

Rovnice (1) popisuje vývoj populace patogenů v čase. Pro popis dynamiky jejich množení je zde pro jednoduchost volen exponenciální růst. První člen tedy popisuje množení patogenů. Druhý člen modeluje reakci imunitních buněk s patogeny, kdy imunitní buňky patogeny při vzájemném setkání likvidují. Rovnice (2) popisuje vývoj populace imunitních buněk v čase. Ta oproti patogenům díky vzájemným interakcím roste, což odpovídá rekrutaci složek imunitního systému na místo potřeby a celkové nástupu imunitní reakce, což popisuje první člen reakce. *dEr* vystihuje omezenou délku života imunitních buněk a jejich postupné umírání. Poslední dva výrazy jsou oproti původnímu modelu Lotka-Volterra rozšířením. Zatímco kořist většinou nepáchá škody v populaci predátorů, u patogenů a imunitního systému to platit nemusí. *l₂PATOEr* tak popisuje negativní vliv patogenů na buňky imunitního systému. Dalším rozdílem mezi ekologickým systémem predátorů a kořisti a systémem zahrnujícím imunitní systém a patogeny v tkáni je ten, že imunitní systém narzodil od predátorů nevymře v nepřítomnosti "kořisti". Imunitní buňky jsou v nějaké míře přítomny neustále a jsou průběžně doplňovány. To popisuje poslední člen rovnice, *l₃Er*.

Momentálně jsou v modelu všechny složky imunitního systému zastoupeny proměnnou Er . Protože naším cílem je se zaměřit na DC a jejich vliv na imunitní reakci, potřebujeme je z Er vyčlenit. Protože buňky specifické imunity rozlišovány nebudou, populace DC se rozdělí na dva typy: aktivační a inhibiční. Toto dělení je zavedeno kvůli tomu, že DC v mízních uzlinách aktivují jak pomocné, tak regulační T-lymfocyty. Aktivovaný typ T-lymfocytu je dán signály, které mu DC poskytne. Pokud jsou tedy vyčleněny jen DC, dává smysl rozlišit je podle funkce na aktivační (Dca) a inhibiční (Dci). Protože je modelována pouze situace v tkáních, budou mít DC přímo v tkáních vliv na imunitní reakci. Normálně je tento vliv zprostředkováván v mízních uzlinách, kde dochází k aktivaci složek specifické imunity, které pak migrují do tkání. Tento předpoklad zároveň znamená, že proměnné Dca a Dci budou zahrnovat jak maturované tak nematurované DC. Výsledný model imunitní odpovědi v tkáních rozšířený o DC bude vypadat následovně:

$$\frac{dPATO}{dt} = k_1 PATO - k_2 Er PATO - k_3 Dca PATO - k_4 Dci PATO, \quad (3)$$

$$\frac{dEr}{dt} = l_1 Er PATO - dEr - l_2 PATO Er + l_3 Er + l_4 Dca Er - l_5 Dci Er, \quad (4)$$

$$\frac{dDca}{dt} = m_1 Er PATO Dca + m_2 Dca - m_3 Dca, \quad (5)$$

$$\frac{dDci}{dt} = m_1 Er PATO Dci + m_2 Dci - m_3 Dci. \quad (6)$$

Odlišením DC přibýly do modelu dvě rovnice, každá pro jednu z nich. Protože rovnice pro Dca (5) a Dci (6) mají stejné členy liší se jen v typu DC, postačí popis jedné z nich. Rovnice (5) popisuje vývoj populace Dca v čase. První člen $m_1 Er PATO Dca$ popisuje maturaci a aktivaci DC. DC maturují při setkání s patogenem v prostředí, které naznačuje nebezpečí. Právě proti signálům o nebezpečí v podobě cytokinů je vyžadována přítomnost další imunitní buňky. Protože není rozlišováno mezi maturovanými a nematurovanými DC, je jejich maturace a aktivace popsána jako růst velikosti populace. Člen $m_2 Dca$ popisuje doplňování populace DC z prekursorů z kostní dřeně. Poslední člen $m_3 Dca$ značí omezenou délku života DC, které po čase umírají.

Kromě dvou nových rovnic přineslo rozšíření modelu o DC i nové členy do rovnic stávajících. V případě rovnice (3) jde o členy $k_3 Dca PATO$ a $k_4 Dci PATO$, které popisují endocytózu patogenů DC, což přispívá ke snižování velikosti populace patogenů. V rovnici (4) jde o členy $l_4 Dca Er$ a $l_5 Dci Er$, které popisují vliv DC na imunitní odpověď. $l_4 Dca Er$ popisuje vliv Dca , které podporují imunitní odpověď tím, že aktivují složky specifické imunity. Ty se v modelu projeví jako růst Er , což posiluje imunitní odpověď. $l_5 Dci Er$ naopak popisuje vznik regulačních T-lymfocytů a s nimi i regulaci a útlum imunitní odpovědi. Význam všech parametrů je pro přehlednost shrnut v tabulce 1.

Parametr	Význam
k_1	rychlost množení patogenů
k_2	účinnost likvidace patogenů imunitou (Er)
k_3	endocytická kapacita Dca
k_4	endocytická kapacita Dci
d	délka života Er , míra umírání
l_1	míra podpory Er infekcí $PATO$ - aktivace
l_2	míra poškozování imunitních buněk (Er) patogenem
l_3	posilování a udržování imunitního systému (v klidové situaci)
l_4	schopnost Dca aktivovat další Er
l_5	schopnost Dci inhibovat Er
m_1	míra maturace a aktivace Dca nebo Dci v přítomnosti $PATO$ a Er
m_2	rychlost doplňování Dca a Dci z prekursorů
m_3	délka života Dca a Dci , míra umírání

Table 1. Parametry modelu

Analýza modelu

Všechny zdrojové kódy implementující model a použité k analýze jsou k dispozici v GitHubovém repozitáři¹⁷, kde jsou též zveřejněná získaná data. Model byl implementován v jazyce julia¹⁸ v prostředí Pluto¹⁹ za použití knihovny Catalyst²⁰. Pro první analýzu byly generované náhodné průběhy s parametry v mezích (0;10), (0;1) a (0;0,1). Ve všech případech byly počáteční hodnoty proměnných z intervalu (0;0,1). Pro všechny tyto podmínky byly parametry generovány s počtem kroků 500 a 2500. Výsledné průběhy byly ručně zhodnoceny a nečitelné průběhy nebo průběhy vypovídající o numerické nestabilitě byly z datasetu odstraněny. Pro zbylé simulace byly získány jejich parametry, které byly souhrnně testovány. Přes všechny simulace bylo určeno minimum, maximum a medián pro každý parametr. Pouze použitím minima a maxima se u žádného z parametrů nepovedlo zúžit interval, který by měl být pro stabilnější simulace používán. V průběhů výpočtů byl však interval (0;0,1) nejstabilnější, což se potvrdilo i při zkoumání mediánů. Tento interval byl proto zvolen jako výchozí pro další analýzu. Větší vypovídající hodnotu měly delší simulace, bylo tedy rozhodnuto, že pro další analýzu bude použita délka simulace rovna 1500. Ve zvolených podmínkách bylo cílem vygenerovat 500 simulací pro další analýzu. Při prvním běhu se však objevila nestabilita a bylo vygenerováno pouze 182 simulací. Ve druhém běhu k nestabilitě nedošlo, výsledný vzorek tak čítal 682 simulací. Ty byly protříděny a analyzovány stejně jako při prvním průzkumu parametrického prostoru. Následně byly roztrženy do kategorií podle typu průběhů. V jednotlivých kategoriích byla též provedena analýza parametrů, při níž bylo pro každý parametr získáno minimum, maximum a medián v dané kategorii. Záměrem bylo z těchto hodnot získat alespoň přibližnou představu o bifurkačních bodech. Získané informace však nebyly dostačující. Další analýza tedy probíhala perturbací. Pro každý typ průběhu se jako vzorová simulace vzala simulace s hodnotami parametrů rovnými mediánům v dané kategorii. Parametry byly po jednom měněny na hodnoty mediánů daného parametru z ostatních kategorií a případné změny chování byly zaznamenány. Následně byl pomocí fázových diagramů zkoumán vliv počátečních podmínek na vývoj simulací v jednotlivých typech chování. I zde byly použity průběhy s parametry rovnými mediánům. Výjimku tvořily kategorie Exponenciální DC a Uzdraveno, v jejichž případě takový průběh nezapadal do dané kategorie. U nich byly vybrány průběhy náhradní.

References

1. Arabameri, A., Asemani, D. & Hajati, J. Mathematical modeling of in-vivo tumor-immune interactions for the cancer immunotherapy using matured dendritic cells. *J. Biol. Syst.* **26**, 167–188, DOI: [10.1142/s0218339018500080](https://doi.org/10.1142/s0218339018500080) (2018).
2. Wangersky, P. J. Lotka-volterra population models. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* **9**, 189–218 (1978).
3. Lotka, A. J. Analytical note on certain rhythmic relations in organic systems. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **6**, 410–415 (1920).
4. Volterra, V. Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically. *Nature* **118**, 558–560 (1926).
5. Hamilton, P. T., Anholt, B. R. & Nelson, B. H. Tumour immunotherapy: lessons from predator–prey theory. *Nat. Rev. Immunol.* 1–11 (2022).
6. Parkin, J. & Cohen, B. An overview of the immune system. *The Lancet* **357**, 1777–1789, DOI: [10.1016/s0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04904-7) (2001).
7. Nicholson, L. B. The immune system. *Essays Biochem.* **60**, 275–301, DOI: [10.1042/ebc20160017](https://doi.org/10.1042/ebc20160017) (2016).
8. Mackay, I. R., Rosen, F. S., Delves, P. J. & Roitt, I. M. The immune system. *The New Engl. J. Medicine* **343**, 37–49* (2000).
9. Collin, M. & Bigley, V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* **154**, 3–20, DOI: [10.1111/imm.12888](https://doi.org/10.1111/imm.12888) (2018).
10. Upadhaya, S. et al. Kinetics of adult hematopoietic stem cell differentiation in vivo. *J. Exp. Medicine* **215**, 2815–2832, DOI: [10.1084/jem.20180136](https://doi.org/10.1084/jem.20180136) (2018).
11. Constantino, J., Gomes, C., Falcão, A., Neves, B. M. & Cruz, M. T. Dendritic cell-based immunotherapy: a basic review and recent advances. *Immunol. Res.* **65**, 798–810, DOI: [10.1007/s12026-017-8931-1](https://doi.org/10.1007/s12026-017-8931-1) (2017).
12. Cella, M., Sallusto, F. & Lanzavecchia, A. Origin, maturation and antigen presenting function of dendritic cells. *Curr. opinion immunology* **9**, 10–16* (1997).
13. Bousso, P. T-cell activation by dendritic cells in the lymph node: lessons from the movies. *Nat. Rev. Immunol.* **8**, 675–684, DOI: [10.1038/nri2379](https://doi.org/10.1038/nri2379) (2008).

14. Diebold, S. S. Determination of t-cell fate by dendritic cells. *Immunol. Esamp Cell Biol.* **86**, 389–397, DOI: [10.1038/icb.2008.26](https://doi.org/10.1038/icb.2008.26) (2008).
15. Kapsenberg, M. L. Dendritic-cell control of pathogen-driven t-cell polarization. *Nat. Rev. Immunol.* **3**, 984–993, DOI: [10.1038/nri1246](https://doi.org/10.1038/nri1246) (2003).
16. Mayer, H., Zaenker, K. S. & an der Heiden, U. A basic mathematical model of the immune response. *Chaos: An Interdiscip. J. Nonlinear Sci.* **5**, 155–161, DOI: [10.1063/1.166098](https://doi.org/10.1063/1.166098) (1995).
17. Sara-Strachalova. Sara-strachalova/mmb-elaborat.
18. Bezanson, J., Edelman, A., Karpinski, S. & Shah, V. B. Julia: A fresh approach to numerical computing. *SIAM review* **59**, 65–98 (2017).
19. Fonsp. Fonsp/pluto.jl: simple reactive notebooks for julia.
20. SciML. Sciml/catalyst.jl: Chemical reaction network and systems biology interface for scientific machine learning (sciml). high performance, gpu-parallelized, and o(1) solvers in open source software.