



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

"ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ"

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Μελέτη σχέσης κυτταρικής επικοινωνίας και ανοσίας»

Χρήστος Λ. Τζαφέρης

Επιβλέπουσα : Ελπίδα Τζαφέστα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2017

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Μελέτη σχέσης κυτταρικής επικοινωνίας και ανοσίας»

Χρήστος Λ. Τζαφέρης

A.M.: 258801

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: **Ελπίδα Τζαφέστα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: **Ελπίδα Τζαφέστα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Κωνσταντίνος Ε. Βοργιάς, Καθηγητής
Βασιλική Α. Οικονομίδου, Επίκουρη Καθηγήτρια

Φεβρουάριος 2017

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύσσονται κυτταρικά μοντέλα προσομοίωσης, με σκοπό την μελέτη βιολογικών φαινομένων όπως η κυτταρική επικοινωνία (μέσω ανταλλαγής χημικών ουσιών), η επίτευξη ανοσίας σε ένα σύστημα που εμπεριέχει κύτταρα με ανοσοποιητική δράση, η εμφάνιση ανοσολογικής απόκρισης και η συμπεριφορά της έναντι διαφορετικών νοσογόνων παραγόντων όπως τοξικές ουσίες, ενδοκυττάρια παράσιτα και εξωκυττάρια παράσιτα. Εξετάζεται επίσης η εμφάνιση πιο πολύπλοκων συμπεριφορών στο σύστημα όπως η ανοσολογική μνήμη και η αυτο-άνοση αντίδραση. Η σχεδίαση όλων των μοντέλων έγινε με βάση τις αρχές των εξατομικευμένων μοντέλων προσομοίωσης (Agent Based Models) και η γλώσσα προγραμματισμού που χρησιμοποιήθηκε για την υλοποίηση τους ήταν η JAVA.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Μοντελοποίηση και προσομοίωση βιολογικών συστημάτων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: προσομοίωση, εξατομικευμένα μοντέλα, κυτταρικό σύστημα, ανοσοποιητικό σύστημα, ανοσία

ABSTRACT

In the context of this thesis, cellular simulation models are developed, in order to study biological phenomena such as cellular communication (through exchange of chemical substances between cells), the occurrence of immunity inside a system that contains immune cells, the emergence of an immunological response and its behavior against various disease agents such as toxic substances, intracellular parasites and extracellular parasites. In addition, the emergence of more complex system behaviors is studied, like immunological memory and an autoimmune response. The creation of all the models was based on the principles of Agent Based Model design and the programming language that was used for the implementation of the models was JAVA.

SUBJECT AREA: Modeling and simulating biological systems

KEYWORDS: simulation, agent based model (ABM), cellular system, immune system, immunity

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	14
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
1.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα	15
1.1.1 Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος	15
1.1.2 Τα όργανα του λεμφικού συστήματος	16
1.2 Φυσική γραμμή άμυνας και φυσική ανοσία.....	18
1.3 Ειδική γραμμή άμυνας και επίκτητη ανοσία	19
1.3.1 Χυμική ανοσολογική απόκριση και χυμική ανοσία	20
1.3.2 Κυτταρική ανοσολογική απόκριση και κυτταρική ανοσία	24
1.3.3 Ανοσολογική μνήμη και δευτερεύουσα ανοσολογική απόκριση	25
1.4 Ο σκοπός της εργασίας	26
2. ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΗΣ & ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	27
2.1 Μοντελοποίηση	27
2.2 Εξατομικευμένα μοντέλα (ABM, Agent Based Models).....	27
2.3 Μοντελοποίηση βιολογικών προβλημάτων	29
3. ΒΑΣΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ & ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	31
3.1 Εισαγωγική περιγραφή μοντέλου.....	31
3.2 Αρχικό (σωματικό) μοντέλο	31
3.2.1 Ο χώρος της προσομοίωσης	32
3.2.2 Agents	32
3.2.3 Οργάνωση των οντοτήτων σε τάξεις και των τάξεων σε πακέτα	34
3.2.4 Αλγόριθμος προσομοίωσης	35
3.3 Αποτελέσματα αρχικού (σωματικού) μοντέλου	37
3.3.1 Πείραμα 1	41
3.4 Σωματικό μοντέλο και νοσογόνος παράγοντας.....	44
3.4.1 Ο νοσογόνος παράγοντας	44
3.4.2 Υλοποίηση τοξικότητας	45
3.4.3 Συνέπειες μόλυνσης από τοξικό παράγοντα.....	45
3.4.4 Αλγόριθμος προσομοίωσης	46

3.5	Αποτελέσματα σωματικού μοντέλου και νοσογόνου παράγοντα	49
3.5.1	Πείραμα 2	50
3.5.2	Πείραμα 3	54
3.5.3	Πείραμα 4	59
3.5.4	Άλλα πειράματα.....	64
3.6	Σωματικό μοντέλο και ανοσοποιητικό σύστημα	66
3.6.1	Κύτταρα του ανοσοποιητικού	66
3.6.2	Αλλαγές στην υλοποίηση των τάξεων	67
3.6.3	Αλγόριθμος προσομοίωσης	68
3.7	Αποτελέσματα σωματικού μοντέλου και ανοσοποιητικού	70
3.7.1	Πείραμα 5	71
3.8	Βασικό μοντέλο ανοσοποιητικού συστήματος	74
3.9	Αποτελέσματα βασικού ανοσοποιητικού μοντέλου	75
3.9.1	Πείραμα 6	77
3.9.2	Πείραμα 7	81
3.9.3	Πείραμα 8	85
3.9.4	Πείραμα 9	90
3.9.5	Πείραμα 10	95
3.9.6	Πείραμα 11	100
4.	ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ & ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	107
4.1	Προσαρμοστικό μοντέλο	107
4.1.1	Προσαρμοστικό μοντέλο απλής κατεύθυνσης	107
4.1.2	Προσαρμοστικό μοντέλο διπλής κατεύθυνσης	108
4.1.3	Αλγόριθμος προσομοίωσης	109
4.2	Αποτελέσματα προσαρμοστικού μοντέλου.....	110
4.2.1	Προσαρμοστικό μοντέλο απλής κατεύθυνσης για το πείραμα 11	112
4.2.2	Προσαρμοστικό μοντέλο διπλής κατεύθυνσης για το πείραμα 11	117
4.3	Σύγκριση των μοντέλων	122
4.4	Εξωκυττάριο παράσιτο	124
4.4.1	Πείραμα 12	124
4.4.2	Πείραμα 13	127
4.5	Ενδοκυττάριο παράσιτο	131
4.5.1	Πείραμα 14	131
4.5.2	Πείραμα 15	135

4.6	Αυτο-άνοση αντίδραση	139
4.6.1	Υλοποίηση της αυτο-άνοσης αντίδρασης στο βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο	139
4.6.2	Αλγόριθμος προσομοίωσης	140
4.7	Αποτελέσματα αυτο-άνοσης αντίδρασης	142
4.7.1	Πείραμα 16	143
4.7.2	Πείραμα 17	145
4.7.3	Πείραμα 18	147
5.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	151
5.1	Αποτίμηση αποτελεσμάτων	151
5.1.1	Η στοχαστικότητα του μοντέλου.....	151
5.1.2	Συμφωνία με τα βιολογικά δεδομένα	151
5.2	Δυνατές επεκτάσεις	153
	ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ	154
	ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	155
6.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	156
6.1	Μεταβλητές του μοντέλου	156
6.2	Το γραφικό περιβάλλον διεπαφής χρήστη (GUI).....	164
6.3	Διερεύνηση ισορροπίας του σωματικού μοντέλου.....	166
	ΑΝΑΦΟΡΕΣ	178

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 3.1: Διαγράμματα κυττάρων & χημικών ουσιών (Πείραμα 1).....	42
Σχήμα 3.2: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 2).....	51
Σχήμα 3.3: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 2)	52
Σχήμα 3.4: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 2).....	52
Σχήμα 3.5: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 3).....	55
Σχήμα 3.6: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 3)	56
Σχήμα 3.7 Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 3).....	56
Σχήμα 3.8: Διάγραμμα πλήθους τοξικών στοιχείων και μολυσμένων κυττάρων (Πείραμα 3).....	57
Σχήμα 3.9: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 4).....	60
Σχήμα 3.10: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 4)	61
Σχήμα 3.11: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 4).....	61
Σχήμα 3.12: Διάγραμμα πλήθους τοξικών στοιχείων και μολυσμένων κυττάρων (Πείραμα 4).....	62
Σχήμα 3.13: Διάγραμμα πλήθους κυττάρων του ανοσοποιητικού	70
Σχήμα 3.14: Διαγράμματα κυττάρων και χημικών ουσιών (Πείραμα 5).....	72
Σχήμα 3.15: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 6).....	78
Σχήμα 3.16: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 6).....	79
Σχήμα 3.17: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 6)	79
Σχήμα 3.18: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 6).....	80
Σχήμα 3.19: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 7).....	82
Σχήμα 3.20: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 7).....	83
Σχήμα 3.21: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 7)	83
Σχήμα 3.22: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 7).....	84
Σχήμα 3.23: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 8).....	86
Σχήμα 3.24: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 8).....	87
Σχήμα 3.25: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 8)	87

Σχήμα 3.26: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 8).....	88
Σχήμα 3.27: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 8).....	89
Σχήμα 3.28: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 9).....	91
Σχήμα 3.29: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 9).....	92
Σχήμα 3.30: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 9)	92
Σχήμα 3.31: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 9).....	93
Σχήμα 3.32: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 9).....	94
Σχήμα 3.33: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 10).....	96
Σχήμα 3.34: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 10).....	97
Σχήμα 3.35: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 10)	98
Σχήμα 3.36: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 10).....	99
Σχήμα 3.37: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 11).....	101
Σχήμα 3.38: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 11).....	102
Σχήμα 3.39: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 11)	103
Σχήμα 3.40: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 11).....	104
Σχήμα 4.1: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 11).....	113
Σχήμα 4.2: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 11).....	114
Σχήμα 4.3 Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 11).....	115
Σχήμα 4.4: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 11).....	116
Σχήμα 4.5: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 11).....	118
Σχήμα 4.6: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 11).....	119
Σχήμα 4.7 Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 11).....	120
Σχήμα 4.8: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 11).....	121
Σχήμα 4.9: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων και παρασίτου (Πείραμα 12)	125
Σχήμα 4.10: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 13).....	128
Σχήμα 4.11: Διαγράμματα κυττάρων ανοσοπ. και παρασίτου (Πείραμα 13).....	129
Σχήμα 4.12: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 14).....	132

Σχήμα 4.13: Πληθυσμιακό διάγραμμα ενδοκυττάριου παρασίτου (Πείραμα 14)	133
Σχήμα 4.14: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 15)	136
Σχήμα 4.15: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων ανοσοπ. (Πείραμα 15)	137
Σχήμα 4.16: Πληθυσμιακά διαγράμματα ενδοκυττάριων παρασίτων (Πείραμα 15)	138
Σχήμα 4.17: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 16)	144
Σχήμα 4.18: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 17)	146
Σχήμα 4.19: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 18)	148
Σχήμα 6.1: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (κατιούσα ισορροπία)	167
Σχήμα 6.2: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (ανιούσα ισορροπία)	168
Σχήμα 6.3: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (επιθυμητή ισορροπία)	170
Σχήμα 6.4: Διαγράμματα χημικών ουσιών	171
Σχήμα 6.5: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (διαίρεση χωρίς εξέλιξη)	173
Σχήμα 6.6: Διαγράμματα χημικών ουσιών (διαίρεση χωρίς εξέλιξη)	174
Σχήμα 6.7: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (διαίρεση με εξέλιξη)	176
Σχήμα 6.8: Διαγράμματα χημικών ουσιών (διαίρεση με εξέλιξη)	177

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Προέλευση κυττάρων του ανοσοποιητικού	17
Εικόνα 1.2: Τα λεμφικά όργανα	17
Εικόνα 1.3: Αντιγονικοί υποδοχείς T και B λεμφοκυττάρων	20
Εικόνα 1.4: Δέσμευση αντιγόνου	20
Εικόνα 1.5: Η δομή ενός αντισώματος	21
Εικόνα 1.6: Ο ρόλος των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων	22
Εικόνα 1.7: Παραγωγή πλασματοκυττάρων και κυττάρων μνήμης	23
Εικόνα 1.8: Τρόπος δράσης των αντισωμάτων	23
Εικόνα 1.9: Η δράση των T κυτταροτοξικών κυττάρων	24
Εικόνα 3.1: Μηχανισμός αναγνώρισης χημικής ουσίας από κύτταρο	74
Εικόνα 4.1: Μηχανισμός επέκτασης εύρους προσαρμοστικού μοντέλου	108
Εικόνα 4.2: Μηχανισμός μείωσης εύρους προσαρμοστικού μοντέλου	109
Εικόνα 6.1: Καρτέλα οδηγίων	164
Εικόνα 6.2: Καρτέλα παραμέτρων	164
Εικόνα 6.3: Καρτέλα προσομοίωσης	165

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.1: Μεταβολή των Energy, Product Counter κατά την προσομοίωση.....	33
Πίνακας 3.2: Εύρος μεταβλητής type των χημικών ουσιών	33
Πίνακας 3.3: Παράμετροι που σχετίζονται με τον θάνατο των κυττάρων	34
Πίνακας 3.4: Οργάνωση λογισμικού (version 1.0)	35
Πίνακας 3.5: Κύριοι παράμετροι των agents στο σωματικό μοντέλο	36
Πίνακας 3.6: Παράμετροι προσομοίωσης στο σωματικό μοντέλο.....	38
Πίνακας 3.7: Κυτταρική διαίρεση στα Cell 1.....	39
Πίνακας 3.8: Κυτταρική διαίρεση στα Cell 2.....	39
Πίνακας 3.9: Αρχικές παράμετροι πειράματος 1	41
Πίνακας 3.10: Παράμετροι τοξικότητας	46
Πίνακας 3.11: Παράμετροι που αφορούν την μόλυνση των Cell 1.....	47
Πίνακας 3.12: Αρχικές παράμετροι πειράματος 2	50
Πίνακας 3.13: Αρχικές παράμετροι πειράματος 3	54
Πίνακας 3.14: Αρχικές παράμετροι πειράματος 4	59
Πίνακας 3.15: Πρόσθετα πειράματα με παραλλαγές τοξικότητας	64
Πίνακας 3.16: Κύριες διαφορές στις παραμέτρους των Cell 1, Cell 2, Immune cells	67
Πίνακας 3.17: Οργάνωση λογισμικού (version 2.0)	68
Πίνακας 3.18: Κύριες παράμετροι των Immune cells.....	69
Πίνακας 3.19: Αρχικές παράμετροι πειράματος 5.....	71
Πίνακας 3.20: Παραλλαγές τοξικότητας στα πειράματα του βασικού ανοσοποιητικού μοντέλου	75
Πίνακας 3.21: Αρχικές παράμετροι πειράματος 6	77
Πίνακας 3.22: Αρχικές παράμετροι πειράματος 7	81
Πίνακας 3.23: Αρχικές παράμετροι πειράματος 8	85
Πίνακας 3.24: Αρχικές παράμετροι πειράματος 9	90
Πίνακας 3.25: Αρχικές παράμετροι πειράματος 10	95

Πίνακας 3.26: Αρχικές παράμετροι πειράματος 11	100
Πίνακας 4.1: Νέες παράμετροι των Immune cells στο προσαρμοστικό μοντέλο.....	109
Πίνακας 4.2: Αρχικές παράμετροι προσ. μοντέλου (απλής κατεύθυνσης)	112
Πίνακας 4.3: Αρχικές παράμετροι προσ. μοντέλου (διπλής κατεύθυνσης)	117
Πίνακας 4.4: Σύγκριση μη προσαρμοστικού και προσαρμοστικών μοντέλων.....	123
Πίνακας 4.5: Αρχικές παράμετροι πειράματος 12	124
Πίνακας 4.6: Νέες παράμετροι Immune cells στην αυτο-άνοση περίπτωση	140
Πίνακας 4.7: Αρχικές παράμετροι πειράματος 16	143
Πίνακας 4.8: Αρχικές παράμετροι πειράματος 17	145
Πίνακας 4.9: Αρχικές παράμετροι πειράματος 18	147
Πίνακας 4.10: Παράμετροι ανοχής των Immune cells.....	149
Πίνακας 6.1: Μεταβλητές της τάξης Simulation	156
Πίνακας 6.2: Μεταβλητές της τάξης Substance	158
Πίνακας 6.3: Μεταβλητές της τάξης GridPatch	158
Πίνακας 6.4: Μεταβλητές της τάξης ImmuneCell	159
Πίνακας 6.5: Μεταβλητές της τάξης Cell	161
Πίνακας 6.6: Παράμετροι κατιούσας ισορροπίας	166
Πίνακας 6.7: Παράμετροι ανιούσας ισορροπίας	168
Πίνακας 6.8: Παράμετροι επιθυμητής ισορροπίας	169
Πίνακας 6.9: Καθορισμός κατωφλίων Cell 1, Cell 2, στην τυχαία διαίρεση.....	172
Πίνακας 6.10: Καθορισμός κατωφλίων Cell 1 στην διαίρεση με εξέλιξη	175
Πίνακας 6.11: Καθορισμός κατωφλίων Cell 2 στην διαίρεση με εξέλιξη	175

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία διενεργήθηκε στα πλαίσια του διατμηματικού μεταπτυχιακού προγράμματος ειδίκευσης στην βιοπληροφορική, του βιολογικού τμήματος, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κύριο Κωνσταντίνο Βοργιά και την καθηγήτρια κυρία Βασιλική Οικονομίδου για την τιμή που μου έκαναν συμμετέχοντας στην εξεταστική επιτροπή της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την καθηγήτρια κυρία Ελπίδα Τζαφέστα, αρχικά επειδή μου εμπιστεύθηκε ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον θέμα διπλωματικής εργασίας, καθώς επίσης και για την άριστη συνεργασία που είχαμε κατά την διάρκεια της εκπόνησής της. Η βοήθειά που μου παρείχε μέσω της καθοδήγησης και των διορθώσεων της, αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα για την επιτυχή έκβαση του συγκεκριμένου εγχειρήματος. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου, τους συμφοιτητές μου και όλους όσους με βοήθησαν να ολοκληρώσω την πορεία μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα ειδίκευσης στην Βιοπληροφορική.

Κλείνοντας την ενότητα αυτή, θα ήθελα να ευχαριστήσω το διδακτικό προσωπικό του τμήματος πληροφορικής του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών, για τις γνώσεις που μου παρείχε κατά τις προπτυχιακές μου σπουδές. Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, χωρίς την υποστήριξη της οποίας δεν θα μπορούσα να είχα ολοκληρώσει επιτυχώς τις ακαδημαϊκές μου σπουδές.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα

Αν θέλουμε να δώσουμε ένα αρχικό ορισμό για το ανοσοποιητικό σύστημα ενός οργανισμού, θα μπορούσαμε να πούμε ότι είναι το σύστημα εκείνο που εμπεριέχει όλες τις βιολογικές δομές και βιολογικές διεργασίες οι οποίες έχουν ως στόχο την αποφυγή ή τον περιορισμό των λοιμώξεων εις βάρος του [1]. Η λοίμωξη εντός ενός οργανισμού πραγματοποιείται όταν ένα πλήθος παθογόνων μικροοργανισμών εισβάλλει στους ιστούς του, διαταράζοντας την ομοιόσταση του και την φυσιολογική του λειτουργία. Το ανοσοποιητικό σύστημα λοιπόν δίνει στους οργανισμούς την δυνατότητα να επιτυγχάνουν ανοσία, την ικανότητα δηλαδή να μάχονται έναντι βλαπτικών παραγόντων και να μην υφίστανται τις συνέπειές τους. Η ανοσία μπορεί να προκύψει τόσο από την μη ειδική όσο και από την ειδική γραμμή άμυνας του οργανισμού. Στις περιπτώσεις που προκύπτει από την τελευταία, η προστασία του οργανισμού έναντι του νοσογόνου παράγοντα είναι σχεδόν μόνιμη καθώς έχουμε την ύπαρξη ανοσολογικής μνήμης που επιτρέπει ταχύτερη αντίδραση σε περίπτωση επαναμόλυνσης από τον ίδιο παράγοντα στο μέλλον. Στην συνέχεια θα γίνει μία σύντομη περιγραφή των κυττάρων και των ιστών του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος.

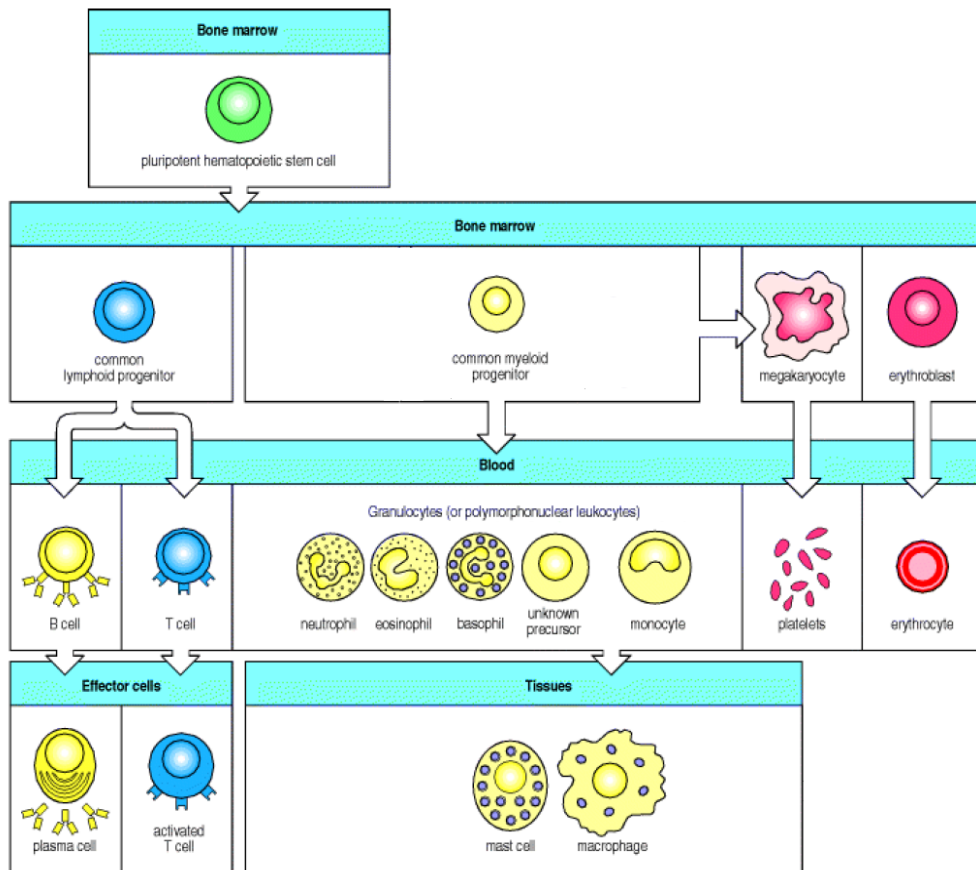
1.1.1 Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι γνωστά και ως λευκά αιμοσφαίρια. Μπορούμε να τα χωρίσουμε σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στην πρώτη ανήκουν αυτά που προέρχονται από τον μυελοειδή πρόγονο και στην δεύτερη αυτά που προέρχονται από τον κοινό λεμφοειδή πρόγονο (myeloid cells or lymphoid cells). Τα κύτταρα της μυελώδους σειράς μπορούν να υποδιαιρεθούν σε πέντε άλλες κατηγορίες τα βασεόφιλα, τα ηωσινόφιλα, τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα σιτευτικά. Από αυτά τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα ξεχωρίζουν γιατί δρουν ως φαγοκύτταρα κατατρώγοντας παθογόνους μικροοργανισμούς. Τα ηωσινόφιλα συμμετέχουν στην καταπολέμηση μεγάλων παρασίτων όπως οι σκώληκες, για τα βασεόφιλα δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες στην βιβλιογραφία, αλλά θεωρείται πιθανόν ότι έχουν παρόμοιο ρόλο με τα σιτευτικά κύτταρα, τα οποία προστατεύουν τους βλεννογόνους και μπορούν κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες να πυροδοτούν τοπική φλεγμονώδη αντίδραση. Τα λεμφοκύτταρα που προέρχονται από την λεμφική σειρά, μπορούν να χωρισθούν σε Β λεμφοκύτταρα ή Β κύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα ή Τ κύτταρα.[2] Τα κύτταρα αυτά επιτελούν καθοριστικούς ρόλους στην χυμική και κυτταρική ανοσία

αντίστοιχα και ο λειτουργικός τους ρόλος θα αναλυθεί σε επόμενες ενότητες. Μία εικόνα που συνοψίζει την διάκριση των κυττάρων του ανοσοποιητικού είναι η *Εικόνα 1.1*.

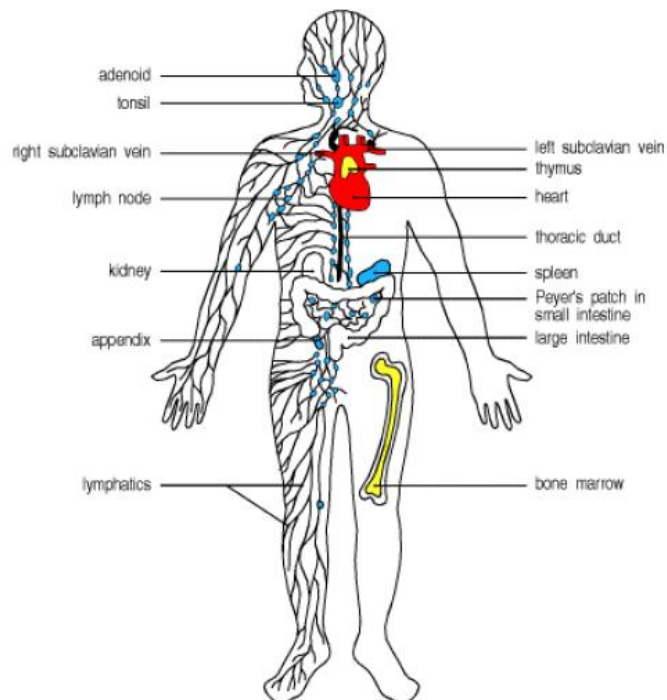
1.1.2 Τα όργανα του λεμφικού συστήματος

Τα λεμφικά όργανα είναι οργανωμένοι ιστοί με σημαντικό ρόλο στην ωρίμαση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και στις ειδικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Χωρίζονται σε πρωτογενή ή κεντρικά λεμφικά όργανα και δευτερογενή ή περιφερειακά λεμφικά όργανα. Στα πρωτογενή ανήκουν ο μυελός των οστών και ο θύμος αδένας. Τα Β και Τ λεμφοκύτταρα παράγονται στον μυελό των οστών, αλλά μόνο τα Β ωριμάζουν εκεί, αντίθετα τα Τ λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν και ωριμάζουν στον θύμο αδένα. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία της ωρίμανσης των κυττάρων, μεταναστεύουν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Στα δευτερογενή λεμφικά όργανα εμπεριέχονται οι λεμφαδένες, ο σπλήνας, οι αμυγδαλές, οι πλάκες του Peyer στο λεπτό έντερο, η σκωληκοειδής απόφυση και τα λεμφικά συστήματα των βλεννογόνων. Οι δομές των λεμφαδένων μαζί με τα λεμφικά αγγεία ή λεμφαγγεία δημιουργούν ένα πολύπλοκο και εκτεταμένο δίκτυο. Οι λεπτομέρειες που αφορούν την μορφολογία και τον ακριβή τρόπο οργάνωσης και δράσης των δευτερογενών λεμφικών οργάνων δεν θα περιγραφούν αναλυτικά καθώς ξεφεύγουν από τα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής, αυτό όμως που είναι κοινό στα όργανα αυτά είναι η παγίδευση αντιγόνων (παράγοντες που αναγνωρίζονται ως ξένοι/επιβλαβείς από το ανοσοποιητικό σύστημα) από διάφορα σημεία λοιμώξεων και παρουσίαση αυτών στα Τ και Β λεμφοκύτταρα με σκοπό την πυροδότηση ανοσολογικής απόκρισης. Η *Εικόνα 1.2* παρουσιάζει σχηματικά την κατανομή των λεμφικών ιστών στο ανθρώπινο σώμα.



Εικόνα 1.1: Προέλευση κυττάρων του ανοσοποιητικού

Στην εικόνα αυτή φαίνεται η αρχική κοινή προέλευση όλων των κυττάρων του ανοσοποιητικού από τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και η περαιτέρω διαφοροποίησή τους μέσω του κοινού λεμφοειδή και μυελοειδή πρόγονου.[2]



Εικόνα 1.2: Τα λεμφικά όργανα

Στην εικόνα αυτή τα πρωτογενή λεμφικά όργανα είναι χρωματισμένα με κίτρινο χρώμα και τα δευτερογενή με γαλάζιο.[2]

1.2 Φυσική γραμμή άμυνας και φυσική ανοσία

Στην ενότητα αυτή θα εξεταστεί η φυσική γραμμή άμυνας, δηλαδή πώς αντιμετωπίζει το ανοσοποιητικό σύστημα μία λοίμωξη σε αρχικά στάδια πριν την ενεργοποίηση της ειδικής γραμμής άμυνας. Αρχικά ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει κάποιους προληπτικούς μηχανισμούς για την αποφυγή εισβολής παθογόνων. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η στοιβάδα του δέρματος, η έκκριση σμύγματος στο δέρμα με σκοπό την δημιουργία αφιλόξενου περιβάλλοντος για τα βακτήρια, τα δάκρυα και το σάλιο που με την λυσοζύμη που περιέχουν καταστρέφουν τα κυτταρικά τοιχώματα των βακτηρίων, προφυλάσσοντας έτσι από την είσοδό τους μέσω του στόματος και των ματιών. Τέλος το όξινο περιβάλλον του στομάχου που εμποδίζει αρκετά από τα παθογόνα μικρόβια πριν να εισέλθουν στα εντόσθια.

Τα κύτταρα που ανήκουν στην μη ειδική γραμμή άμυνας είναι τα κύτταρα της μυελοειδούς σειράς που αναφέρθηκαν σε προηγούμενη ενότητα (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα, σιτευτικά) όπως επίσης τα δενδριτικά κύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK-cells), που παρέχουν πρόσθετες δυνατότητες στην φυσική γραμμή άμυνας. Τα δενδριτικά κύτταρα συνήθως βρίσκονται σε ιστούς που έρχονται σε άμεση επαφή με το περιβάλλον, όπως στο δέρμα, φαγοκυτταρώνουν παθογόνα και μπορούν να ενεργοποιήσουν κύτταρα της ειδικής γραμμής άμυνας, αφού έρθουν σε επαφή μαζί τους στους λεμφαδένες. Οι φυσικοί φονείς είναι κύτταρα που κυκλοφορούν στον ανθρώπινο σώμα και έχουν την δυνατότητα να εντοπίζουν άλλα κύτταρα τα οποία έχουν μολυνθεί από ιούς ή είναι καρκινικά, στις περιπτώσεις αυτές εκκρίνουν χημικές ουσίες που οδηγούν τα μολυσμένα ή καρκινικά κύτταρα σε θάνατο.

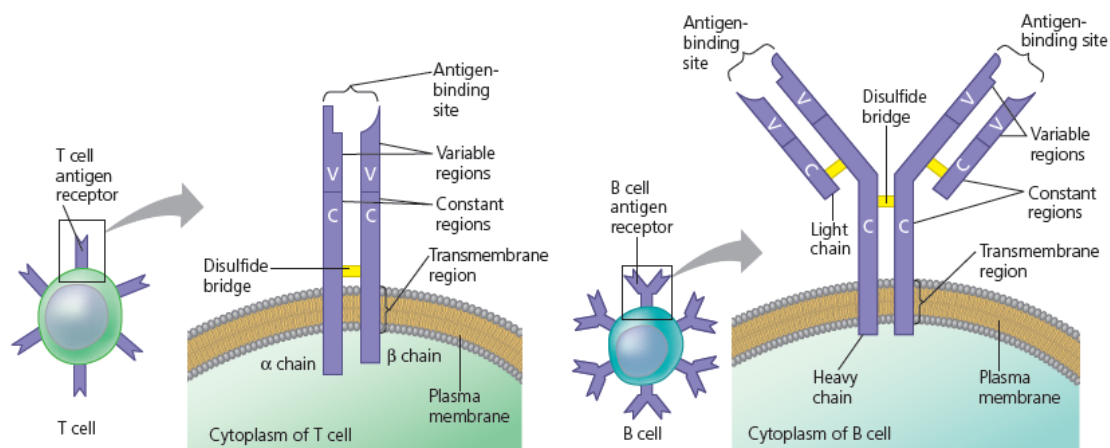
Παρότι η φυσική άμυνα του οργανισμού, μπορεί σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιώντας τους μηχανισμούς και τα κύτταρα που αναφέρθηκαν παραπάνω, να αντιμετωπίσει επιτυχώς έναν νοσογόνο παράγοντα, έχει δύο αρνητικά στοιχεία. Πρώτον η αντιμετώπιση είναι κοινή για όλα τα είδη των παθογόνων και δεύτερον η φυσική ανοσία που αποκτάται έχει μόνο πρόσκαιρα προστατευτικά οφέλη, αφού σε περίπτωση επαναμόλυνσης από τον ίδιο νοσογόνο παράγοντα δεν υπάρχει ταχύτερη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς ή φυσική άμυνα δεν διαθέτει μηχανισμούς ανοσολογικής μνήμης. Η αδυναμίες της φυσικής άμυνας οδήγησαν ένα πλήθος παθογόνων κυρίως βακτήρια και ιούς, μέσω της εξελικτικής διαδικασίας, να αναπτύξουν μηχανισμούς για να αποφεύγουν την αναγνώριση ή την καταστροφή τους από κύτταρα της φυσικής άμυνας του ανοσοποιητικού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το μυκοβακτήριο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*) το οποίο σε κάποιες

περιπτώσεις μετά την φαγοκυττάρωση του από μακροφάγα, μπορεί να αντιστέκεται στην καταστροφή του εντός των λυσσοσωμάτων και να αναπτύσσεται και να πολλαπλασιάζεται σε αυτά, όντας έτσι μη αντιληπτό από τα υπόλοιπα κύτταρα της φυσικής άμυνας.

Στην επόμενη ενότητα λοιπόν θα γίνει μία σύντομη περιγραφή για το πώς η ειδική γραμμή άμυνας του οργανισμού καλύπτει "τα κενά" της φυσικής άμυνας παράγοντας μία ανοσολογική απόκριση με κύρια χαρακτηριστικά την ειδικότητα (προσαρμοστικότητα έναντι συγκεκριμένης απειλής) και την ανοσολογική μνήμη, η οποία οδηγεί στην ειδική ή επίκτητη ανοσία. [1]

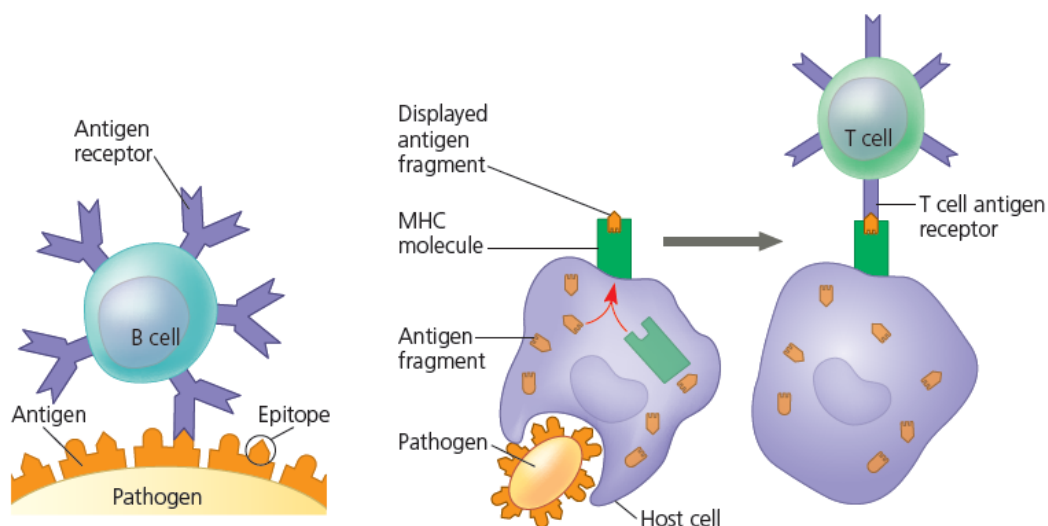
1.3 Ειδική γραμμή άμυνας και επίκτητη ανοσία

Τα σπονδυλωτά και κατ' επέκταση ο άνθρωπος έχουν τόσο φυσική όσο και ειδική γραμμή άμυνας. Τα κύρια όπλα στην φαρέτρα της ειδικής γραμμής άμυνας είναι τα Β και Τ λεμφοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά περιέχουν στην επιφάνεια τους αντιγονικούς υποδοχείς που τους επιτρέπουν να συνδέονται με αντιγόνα (π.χ. ιικές ή βακτηριακές πρωτεΐνες), αναγνωρίζοντας έτσι με ειδικό τρόπο τα παθογόνα από τα οποία προέρχονται. Παρότι το συνολικό δειγματολόγιο (*repertoire*) από αντιγονικούς υποδοχείς που μπορεί να παράγει ένας οργανισμός είναι εξαιρετικά μεγάλο, όλοι οι αντιγονικοί υποδοχείς που συναντώνται στην επιφάνεια ενός συγκεκριμένου Τ ή Β λεμφοκυττάρου είναι πανομοιότυποι και μπορούν να αναγνωρίζουν με την ίδια ειδικότητα έναν επίτοπο (μικρό τμήμα ενός αντιγόνου). Μορφολογικά οι αντιγονικοί υποδοχείς των Τ και Β λεμφοκυττάρων παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές. (*Εικόνα 1.3*) Έτσι τα Β λεμφοκύτταρα μπορούν μέσω των υποδοχέων τους να συνδέονται με "ελεύθερα" αντιγόνα ή αντιγόνα που βρίσκονται στην επιφάνεια παθογόνων στο αίμα ή στην λέμφο. Αντίθετα τα Τ κύτταρα μπορούν να συνδέονται μέσω των υποδοχέων τους με αντιγόνα τα οποία παρουσιάζονται από κύτταρα του οργανισμού μέσω του μορίου MHC (μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας) (*Εικόνα 1.4*). Ένα εντυπωσιακό στοιχείο είναι πως κάθε άνθρωπος υπολογίζεται ότι μπορεί να παράγει πάνω από 1.000.000 αντιγονικούς υποδοχείς Β κυττάρων και 10.000.000 αντιγονικούς υποδοχείς Τ κυττάρων, πράγμα που σημαίνει ότι πρακτικά το ανοσοποιητικό του σύστημα μέσω της ειδικής γραμμής άμυνας, έχει την δυνατότητα να αναγνωρίζει και να αποκρίνεται εναντίον μιας πληθώρας αντιγόνων και κατά συνέπεια παθογόνων μικροοργανισμών. Στην ενότητα που ακολουθεί θα περιγράψουμε τις δύο διαφορετικές κατηγορίες της ειδικής ανοσολογικής απόκρισης την χυμική και την κυτταρική.



Εικόνα 1.3: Αντιγονικοί υποδοχείς T και B λεμφοκυττάρων

Στην εικόνα αυτή εμφανίζονται οι διαφορές των αντιγονικών υποδοχέων των κυττάρων T (αριστερά) και B (δεξιά). Οι περιοχές που σημειώνονται τα άγκιστρα αποτελούν τις περιοχές δέσμευσης του αντιγόνου. Με C συμβολίζονται οι σταθερές περιοχές των υποδοχέων και με V οι μεταβλητές. Τέλος με κίτρινο χρώμα φαίνονται οι δισουλφιδικοί δεσμοί. [1]



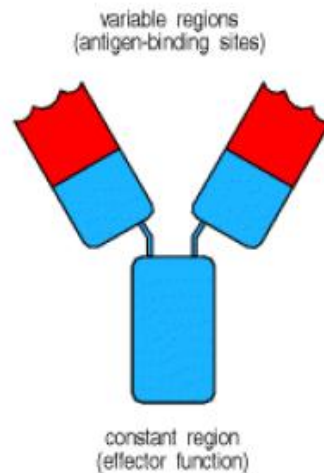
Εικόνα 1.4: Δέσμευση αντιγόνου

Στο αριστερό κομμάτι της εικόνας εμφανίζεται η δέσμευση ενός αντιγόνου στην επιφάνεια ενός παθογόνου από ένα B λεμφοκύτταρο. Στο δεξιό τμήμα βλέπουμε την δέσμευση ενός αντιγόνου αυτή την φορά από ένα T λεμφοκύτταρο, στην περίπτωση αυτή παρατηρούμε ότι το αντιγόνο παρουσιάζεται στο T λεμφοκύτταρο από το μόριο MHC ενός άλλου κυττάρου. [1]

1.3.1 Χυμική ανοσολογική απόκριση και χυμική ανοσία

Η χυμική ανοσολογική απόκριση λαμβάνει χώρα στο αίμα και την λέμφο, σε αυτήν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο παίζουν τα αντισώματα (γνωστά και ως ανοσοσφαιρίνες), τα οποία βοηθούν στην αδρανοποίηση και καταστροφή τοξινών και παθογόνων τα οποία υπάρχουν στο αίμα ή την λέμφο. Όπως είχαμε δει παραπάνω τα B λεμφοκύτταρα φέρουν στην επιφάνειά τους πρωτεΐνες με σχήμα Y που ονομάζονται αντιγονικοί υποδοχείς, είδαμε επίσης τον τρόπο με τον οποίο μπορούν να δεσμεύουν αντιγόνα,

αναγνωρίζοντας ένα τμήμα τους που ονομάζεται επίτοπος. Τα αντισώματα λοιπόν πρόκειται για ίδιες πρωτεΐνες σε διαλυτή μορφή που μπορούν να παράγονται και να ελευθερώνονται από Β λεμφοκύτταρα (Εικόνα 1.5). Μπορούν λοιπόν και εκείνες με την σειρά τους να δεσμεύουν αντιγόνα με τον ίδιο τρόπο που το κάνουν και οι αντιγονικοί υποδοχείς στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων, με ένα μηχανισμό ο οποίος χαρακτηρίζεται από μεγάλη ακρίβεια και θυμίζει τον τρόπο που ένα κλειδί ταιριάζει μοναδικά με μία κλειδαριά.

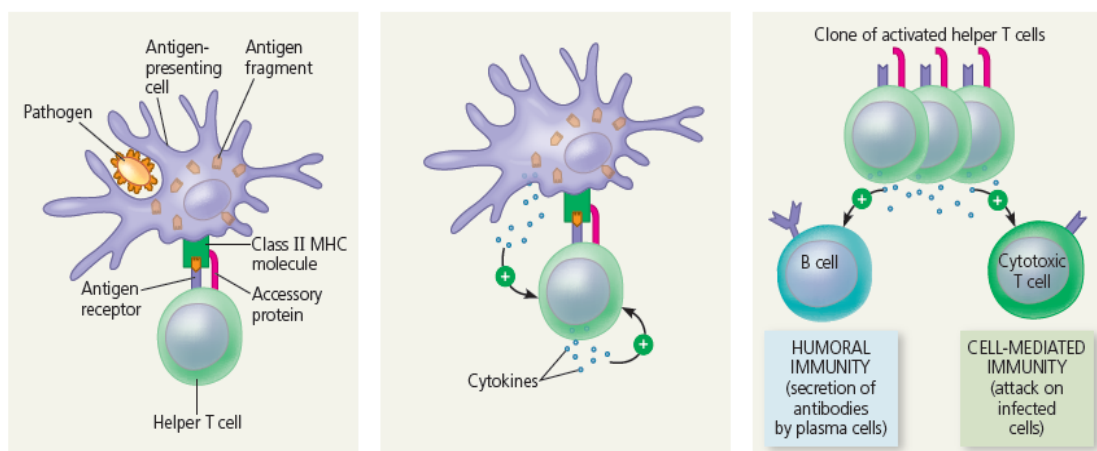


Εικόνα 1.5: Η δομή ενός αντισώματος

Στην εικόνα αυτή παρουσιάζεται ένα αντίσωμα. Οι μεταβλητές περιοχές του που είναι υπεύθυνες για την δέσμευση των αντιγόνων χρωματίζονται με κόκκινο χρώμα, ενώ οι σταθερές περιοχές του χρωματίζονται με γαλάζιο. [2]

Ας εξετάσουμε όμως από την αρχή τον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται η χυμική ανοσία. Αρχικά, τα Β λεμφοκύτταρα μπορούν σε σπάνιες περιπτώσεις να ενεργοποιηθούν από μόνα τους συναντώντας συγκεκριμένα αντιγόνα, η πιο συνηθισμένη περίπτωση όμως είναι η ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων από μία κατηγορία Τ λεμφοκυττάρων γνωστά ως βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα. Τα Τ λεμφοκύτταρα έρχονται αρχικά σε επαφή με αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά κύτταρα ή μακροφάγα), τα οποία παρουσιάζουν ένα αντιγόνο μέσω του μορίου MHC τάξης II (το οποίο υπάρχει μόνο στην επιφάνεια των εν λόγω κυττάρων και δεν συναντάται σε άλλα σωματικά κύτταρα). Έτσι έχουμε μία σύνδεση του αντιγονικού υποδοχέα του Τ κυττάρου με το αντιγόνο και το μόριο MHC II ενώ η σύνδεση μεταξύ των δύο κυττάρων ισχυροποιείται από την σύνδεση μιας γλυκό-πρωτεΐνης της επιφάνειας των βοηθητικών Τ κυττάρων, γνωστή ως CD4, με το μόριο MHC II. Κατά την διάρκεια της σύνδεσης αυτής μεταξύ των κυττάρων, έχουμε ανταλλαγή σημάτων με την μορφή έκκρισης κυτταροκινών, οδηγώντας έτσι στην ενεργοποίηση του Τ βοηθητικού

λεμφοκυττάρου. Ένα ενεργοποιημένο Τ λεμφοκύτταρο δημιουργεί ένα κλώνο από δραστικά ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα. Ο όρος κλώνος χρησιμοποιείται για να δείξει πως όλος ο πληθυσμός των δραστικών Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων που παράχθηκε, έχει τους ίδιους αντιγονικούς υποδοχείς με το αρχικό Τ βοηθητικό λεμφοκύτταρο προέλευσης. Άρα όλα τα Τ δραστικά βοηθητικά λεμφοκύτταρα που προέκυψαν είναι εξειδικευμένα για το ίδιο αντιγόνο. Από το σημείο αυτό τα Τ δραστικά βοηθητικά λεμφοκύτταρα είναι ρυθμιστές της περαιτέρω ανοσολογικής απόκρισης, καθώς έχουν την δυνατότητα να ενεργοποιούν τόσο Β λεμφοκύτταρα, όσο και μία άλλη κατηγορία Τ λεμφοκυττάρων τα Τ κυτταροτοξικά, οδηγώντας έτσι σε χυμική ή κυτταρική ανοσολογική απόκριση αντιστοίχως. (Εικόνα 1.6)

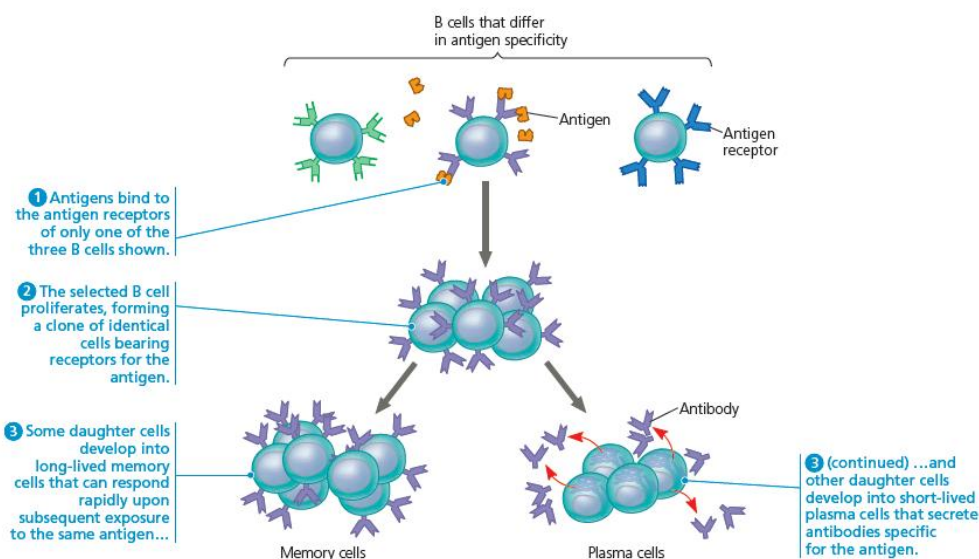


Εικόνα 1.6: Ο ρόλος των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων

Στην εικόνα αυτή παρουσιάζεται η ενεργοποίηση ενός Τ βοηθητικού κυττάρου από ένα αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο καθώς επίσης και η έναρξη χυμικής και κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης από έναν κλώνο ενεργοποιημένων Τ βοηθητικών κυττάρων. [1]

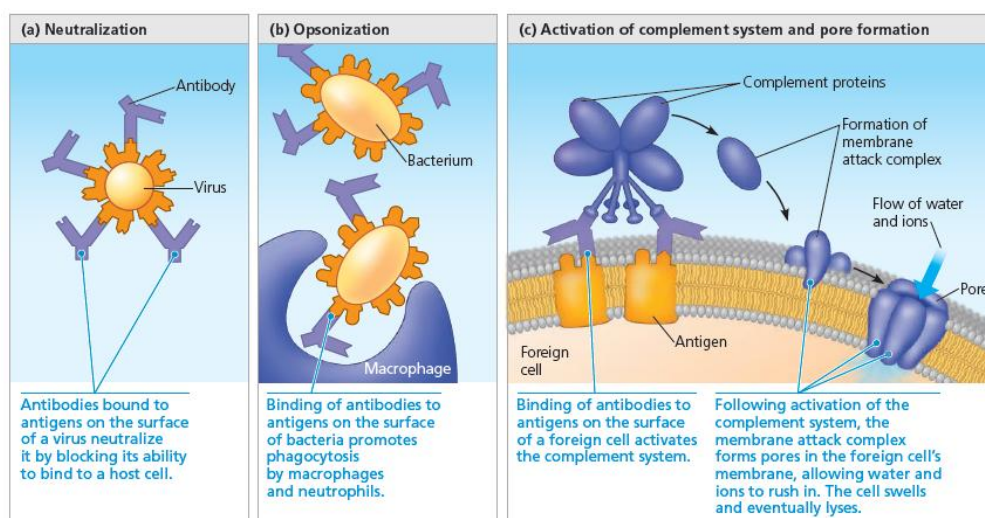
Στην περίπτωση που εξετάζουμε, δηλαδή στην χυμική ανοσία, ένα ενεργοποιημένο Τ βοηθητικό λεμφοκύτταρο αφού έρθει σε επαφή με ένα Β λεμφοκύτταρο το οποίο μπορεί να αναγνωρίζει το ίδιο αντιγόνο, το ενεργοποιεί (η διαδικασία αυτή συμβαίνει εντός των λεμφαδένων). Ένα ενεργοποιημένο Β κύτταρο υφίσταται διαδοχικές διαιρέσεις, δημιουργώντας έναν κλώνο κυττάρων, ένα πληθυσμό δηλαδή κυττάρων πανομοιότυπο με το αρχικό κύτταρο. Ένα μέρος αυτών των κυττάρων γίνεται δραστικά κύτταρα, με μικρό χρόνο ζωής, τα οποία έχουν ως σκοπό την άμεση αντιμετώπιση του νοσογόνου παράγοντα που σχετίζεται με το αντιγόνο, εκκρίνοντας μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων εναντίον του. Τα δραστικά αυτά Β κύτταρα είναι γνωστά και ως Β πλασματοκύτταρα. Τα υπόλοιπα κύτταρα που απομένουν γίνονται Β κύτταρα μνήμης. Έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής και μπορούν να δημιουργήσουν δραστικά Β κύτταρα σε περίπτωση που ο

οργανισμός αντιμετωπίζει ξανά το ίδιο αντιγόνο στο μέλλον. (Εικόνα 1.7) Η χυμική ανοσία εξασφαλίζεται όταν τα αντισώματα, καταφέρουν να αδρανοποιήσουν ή να εξολοθρεύσουν (βοηθούμενα από τους μηχανισμούς και τα κύτταρα της φυσικής άμυνας) τον νοσογόνο παράγοντα, μέσω της διαδικασίας της εξουδετέρωσης, της οψωνινοποίησης και της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (σύμπλεγμα 30 πρωτεϊνών με αντιμικροβιακή δράση). Οι τρεις αυτοί τρόποι δράσης παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 1.8.



Εικόνα 1.7: Παραγωγή πλασματοκυττάρων και κυττάρων μνήμης

Στην εικόνα αυτή εμφανίζεται τρόπος με τον οποίο ένα Β λεμφοκύτταρο με ειδικότητα εναντίον ενός συγκεκριμένου αντιγόνου επιλέγεται για τον σχηματισμό ενός κλώνου Β κυττάρων, τα οποία διαιρούμενα οδηγούν στην δημιουργία Β πλασματοκυττάρων και Β κυττάρων μνήμης. [1]

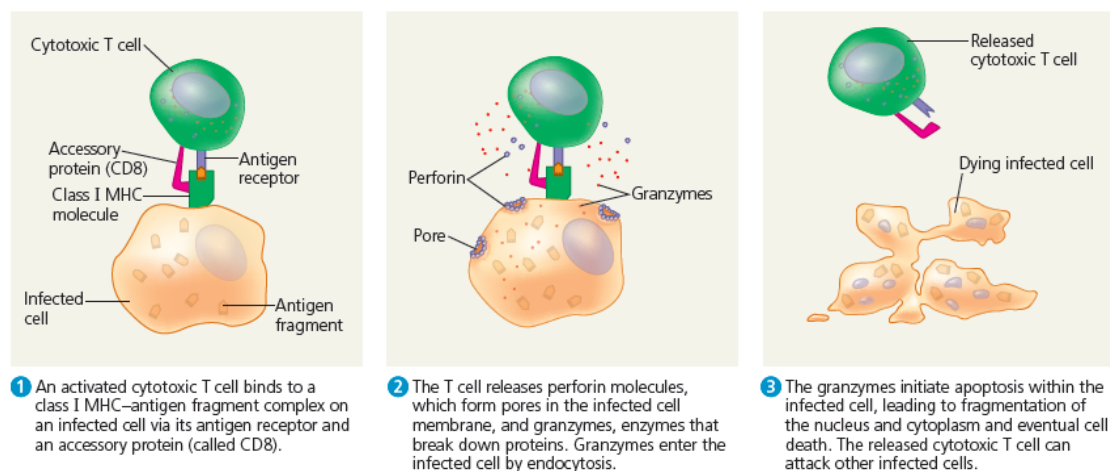


Εικόνα 1.8: Τρόπος δράσης των αντισωμάτων

Στην εικόνα αυτή φαίνονται οι τρεις διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους τα αντισώματα μπορούν να βοηθήσουν, ώστε να επιτευχθεί η καταπολέμηση ενός νοσογόνου παράγοντα. [1]

1.3.2 Κυτταρική ανοσολογική απόκριση και κυτταρική ανοσία

Στην περίπτωση που οι παθογόνοι μικροοργανισμοί βρίσκονται εντός των κυττάρων του οργανισμού ξενιστή το ανοσοποιητικό σύστημα απαντά με κυτταρική ανοσολογική απόκριση. Στην περίπτωση αυτή τα κύτταρα που έχουν πρωτεύοντα ρόλο, είναι τα Τ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα. Τα Τ κυτταροτοξικά κύτταρα χρησιμοποιούν τοξικές πρωτεΐνες με σκοπό να προκαλέσουν τον θάνατο κυττάρων τα οποία είναι μολυσμένα από ιούς ή άλλα ενδοκυττάρια παράσιτα. Για να ενεργοποιηθεί ένα Τ κυτταροτοξικό λεμφοκύτταρο χρειάζεται να λάβει σήμα με την μορφή κυτταροκινών από ένα Τ βοηθητικό λεμφοκύτταρο, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα και να αλληλεπιδράσει επίσης με ένα αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (τα τρία κύτταρα αυτά πρέπει να αναγνωρίζουν το ίδιο αντιγόνο). Ένα ενεργοποιημένο Τ κυτταροτοξικό κύτταρο, όταν συναντήσει ένα μολυσμένο σωματικό κύτταρο, που προβάλλει το αντιγόνο που αναγνωρίζει μέσω του μορίου MHC τάξης I, συνδέεται μέσω του αντιγονικού του υποδοχέα με το αντιγόνο και το μορίου MHC I, ενώ μία διαφορετική γλυκό-πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια του, η CD8 συνδέεται επίσης με το μόριο MHC τάξης I. Η καταστροφή του μολυσμένου κυττάρου επιτυγχάνεται με την έκκριση πρωτεϊνών που διασπούν την κυτταρική μεμβράνη του, οδηγώντας έτσι την απόπτωση του (Εικόνα 1.9). Ο θάνατος του κυττάρου εμποδίζει τα παθογόνα να χρησιμοποιούν τους μηχανισμούς του για την αναπαραγωγή τους, ενώ ταυτόχρονα εκθέτει περιεχόμενα του κυττάρου σε διερχόμενα αντισώματα, τα αντισώματα αυτά "μαρκάρουν" ελεύθερα αντιγόνα για να καταστραφούν στην συνέχεια με τους τρόπους που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα.



Εικόνα 1.9: Η δράση των Τ κυτταροτοξικών κυττάρων

Στην εικόνα αυτή βλέπουμε πώς ένα Τ κυτταροτοξικό κύτταρο αναγνωρίζει ένα μολυσμένο κύτταρο και το οδηγεί σε απόπτωση. [1]

1.3.3 Ανοσολογική μνήμη και δευτερεύουσα ανοσολογική απόκριση

Τόσο στην χυμική όσο και στην κυτταρική ανοσολογική απόκριση, έχουμε την ύπαρξη ανοσολογικής μνήμης, λόγω του ότι κατά την φάση του πολλαπλασιασμού των ενεργοποιημένων Τ και Β λεμφοκυττάρων ένα μέρος τους γίνεται δραστικά και τα υπόλοιπα γίνονται κύτταρα μνήμης, έτσι έχουμε Τ βοηθητικά κύτταρα μνήμης, Τ κυτταροτοξικά κύτταρα μνήμης και Β κύτταρα μνήμης. Τα παραπάνω κύτταρα μπορούν να ενεργοποιηθούν μία δευτερεύουσα ανοσολογική απόκριση σε περίπτωση επαναμόλυνσης του οργανισμού από το ίδιο παθογόνο. Η δευτερεύουσα ανοσολογική απόκριση είναι ταχύτερη έχοντας διάρκεια 2-7 μέρες σε αντίθεση με την πρώτη που διαρκεί από 10-17 μέρες.

1.4 Ο σκοπός της εργασίας

Στην εργασία αυτή μελετάμε το σύστημα σωματικών κυττάρων και κυττάρων του ανοσοποιητικού ως μία οικολογία όπου οι σχέσεις ανάμεσα στα διάφορα είδη κυττάρων διαμορφώνονται δυναμικά μέσω αλληλεπίδρασης. Αυτή η ανάλυση είναι δυνητικά απλούστερη από τη μαθηματική περιγραφή του συστήματος και επιτρέπει την αναζήτηση εναλλακτικών τρόπων ελέγχου της κυτταρικής ισορροπίας.

Ο σκοπός της διπλωματικής εργασίας αυτής είναι τριπλός.

- Σε πρώτο στάδιο, δημιουργείται ένα μοντέλο αποτελούμενο από δύο κυτταρικούς πληθυσμούς, ανάμεσα στους οποίους αναπτύσσονται και διατηρούνται σταθερά επικοινωνιακά κανάλια (που οδηγούν τελικώς σε μια οικολογικού τύπου ισορροπία) και μελετώνται οι συνθήκες κάτω από τις οποίες, διαφορετικοί τύποι νοσογόνων παραγόντων "διαβρώνουν" τα εγκαθιδρυμένα κανάλια αυτά, απορρυθμίζοντας και αποδομώντας με τον τρόπο αυτό το κυτταρικό σύστημα.
- Σε δεύτερο στάδιο, σχεδιάζεται ένα δεύτερο παράλληλο πληθυσμιακό μοντέλο, αποτελούμενο από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, που επιτρέπει την διατήρηση των επικοινωνιακών σχέσεων του πρώτου μέρους, προστατεύοντας το κυτταρικό σύστημα από τον εκάστοτε νοσογόνο παράγοντα (επίτευξη ανοσίας).
- Τέλος, σε τρίτο στάδιο γίνεται μία μελέτη που αφορά πιο πολύπλοκες συμπεριφορές που εμφανίζει το σύστημα όπως η ανοσολογική μνήμη και η αυτο-άνοση αντίδραση.

2. ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΗΣ & ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ

2.1 Μοντελοποίηση

Η προηγούμενη βιολογική θεωρητική ενότητα, αποδεικνύει πως η μελέτη του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να είναι ένα εξαιρετικά πολύπλοκο πρόβλημα. Αυτό συμβαίνει διότι μιλάμε για ένα σύνθετο δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυττάρων, ιστών και μιας πληθώρας χημικών μορίων. Ένας αποδοτικός τρόπος για την διαχείριση μιας τέτοιας πολυπλοκότητας, ο οποίος χρησιμοποιεί την έννοια της λογικής αφαίρεσης -δηλαδή αγνοώντας τις πληροφορίες που φαίνονται "αδιάφορες" προς στιγμήν και εστιάζοντας σε εκείνες που κρίνουμε ως σημαντικές- είναι η μοντελοποίηση. Τα μοντέλα χρησιμοποιούνται από πολλούς επιστημονικούς κλάδους ως αφαιρετική προσέγγιση του πραγματικού κόσμου. Στην περίπτωση του λογισμικού είναι εξίσου σημαντικά, καθώς είναι εξαιρετικά παρακινδυνευμένο να προσπαθήσει κάποιος να δημιουργήσει ένα πρόγραμμα με το οποίο προσπαθεί να διαχειρισθεί ή να αναπαραστήσει/προσομοιώσει ένα πολύπλοκο σύστημα, χωρίς πρώτα να έχει αποτυπώσει με συγκεκριμένο τρόπο μια αφαιρετική περιγραφή του, με χρήση ενός κατάλληλου μοντέλου. Είναι πολύ σημαντικό το αρχικό μοντέλο να εμπεριέχει μόνο τους απολύτως απαραίτητους περιορισμούς για το σύστημα που μελετάται και να είναι σχετικά απλό, ώστε να είναι εύκολη η διαδικασία της αξιολόγησης των αρχικών αποτελεσμάτων και η εύρεση των σημείων που απαιτούν αλλαγές ή προσθήκες. Στα επόμενα βήματα, μιας και συνήθως πρόκειται για επαναληπτική διαδικασία, μπορούν να προστίθενται επιπλέον περιορισμοί και το μοντέλο να επαναξιολογείται, πάντα σε σχέση με τους στόχους που έχουν τεθεί για αυτό.

2.2 Εξατομικευμένα μοντέλα (ABM, Agent Based Models)

Πριν την χρήση των Η/Υ για την διεκπεραίωση απαιτητικών προσομοιώσεων επιστημονικών μοντέλων, υπήρχε έντονος ο περιορισμός της μαθηματικής προσέγγισης. Τα μοντέλα λοιπόν έπρεπε να παραμένουν σχετικά απλά, ώστε να είναι εφικτή η μαθηματική επίλυσή τους, συνήθως με χρήση διαφορικών εξισώσεων. Σήμερα ο περιορισμός αυτός ανήκει πλέον στο παρελθόν, έτσι έχουμε την δυνατότητα να αντιμετωπίζουμε σύνθετα προβλήματα με μοντέλα τα οποία ενσωματώνουν όλο και περισσότερα χαρακτηριστικά των πραγματικών συστημάτων. Στην μαθηματική προσέγγιση συνήθως, ένα σύστημα αναπαρίσταται μόνο από τις τιμές των μεταβλητών που περιγράφουν την κατάστασή του. Αντίθετα στα μοντέλα εξατομικευμένων προσομοιώσεων (ABM) αναπαριστώνται με μοναδικό τρόπο, όλες οι συνιστώσες που απαρτίζουν το σύστημα και οι συμπεριφορές τους. Τα ABM είναι μοντέλα, τα μέρη των

οποίων (agents) περιγράφονται ως μοναδικές και αυτόνομες οντότητες (άτομα), με την δυνατότητα να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με το περιβάλλον τους (συνήθως τοπικά). Οι agents των μοντέλων αυτών μπορεί να είναι άνθρωποι, ζώα, επιχειρήσεις, κύτταρα, χημικές ουσίες, κ.ά. ανάλογα με το μοντέλο που υλοποιείται κάθε φορά. Οι agents χαρακτηρίζονται από μοναδικότητα, καθώς μπορούν να έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά μεταξύ τους, όπως και από αυτονομία, αφού μπορούν να δρουν με διαφορετικές συμπεριφορές, ανάλογα με τους προσωπικούς τους στόχους. Έτσι ένας agent τύπου οργανισμός μπορεί να έχει ως στόχο την επιβίωσή του και να υλοποιεί την συμπεριφορά της αναζήτησης τροφής για να το επιτύχει. Επιπλέον τα ABM επιτρέπουν στους agents να εμφανίζουν προσαρμοστικότητα μεταβάλλοντας πολλές φορές την αρχική τους συμπεριφορά, λαμβάνοντας υπόψη την εσωτερική τους κατάσταση, την εσωτερική κατάσταση άλλων agents και τις συνθήκες του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται.

Μέσω των ABM μπορούμε να μελετήσουμε συστήματα η δυναμική των οποίων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον τρόπο με τον οποίο οι συνιστώσες τους αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με το τοπικό τους περιβάλλον. Μπορούμε λοιπόν έτσι να δώσουμε απαντήσεις σε ερωτήματα που αφορούν την προέλευση της συμπεριφοράς ενός συστήματος και με ποιό τρόπο αυτή συνδέεται με τα χαρακτηριστικά και τις συμπεριφορές των agents που το απαρτίζουν. Το μεγάλο πλεονέκτημα λοιπόν είναι ότι μπορούμε να παρατηρούμε ταυτόχρονα πώς συγκεκριμένες συμπεριφορές από ένα μέρος των agents μπορούν να αλλάξουν την συμπεριφορά που έχει συνολικά το σύστημα και πώς η συμπεριφορά του συστήματος μπορεί να επηρεάσει ατομικά συγκεκριμένους agents. Η ευελιξία που παρέχουν τα ABM μοντέλα για την αντιμετώπιση πολυεπίπεδων προβλημάτων έχει και κάποιο επιπλέον κόστος και αυτό αφορά τις δεξιότητες που χρειάζεται να έχει κάποιος για να υλοποιήσει επιτυχώς ένα τέτοιο μοντέλο. Ενώ στα παραδοσιακά μαθηματικά μοντέλα απαιτούνται μόνο σχεδιαστικές και μαθηματικές ικανότητες (κυρίως διαφορικός λογισμός και στατιστική), στα μοντέλα των ABM απαιτείται επιπλέον το προγραμματιστικό υπόβαθρο για την κωδικοποίηση του μοντέλου, ώστε να μπορεί να τρέξει σε Η/Υ καθώς επίσης και για την ανάπτυξη μεθόδων με σκοπό την εξαγωγή και ανάλυση πληροφοριών που προκύπτουν από τα αποτελέσματά του [3]. Η διπλωματική αυτή έχει υλοποιηθεί σύμφωνα με τις βασικές αρχές των ABM. Η αναλυτική περιγραφή του μοντέλου θα γίνει στο επόμενο κεφάλαιο.

2.3 Μοντελοποίηση βιολογικών προβλημάτων

Όπως γίνεται κατανοητό και από την περιγραφή των ABM, ο συγκεκριμένος τρόπος μοντελοποίησης μας δίνει την δυνατότητα να δημιουργήσουμε μοντέλα χωρίς κάποιο περιορισμό στην πολυπλοκότητά τους. Βέβαια είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό πως ένα ιδιαίτερα περίπλοκο μοντέλο δεν είναι και κατ' ανάγκη καλύτερο ή ορθότερο από κάποιο απλούστερο. Έτσι είναι ιδιαίτερα χρήσιμο πριν κάποιος ξεκινήσει την σχεδίαση του μοντέλου, να αναζητήσει στην βιβλιογραφία ήδη διαθέσιμες μοντελοποιήσεις πάνω στο ίδιο θέμα ή σε άλλα συναφή με αυτό, με σκοπό την αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο άλλοι συγγραφείς επέλεξαν τις οντότητες, τα χαρακτηριστικά και τις συμπεριφορές προς αναπαράσταση στα μοντέλα τους.

Στην συνέχεια ακολουθούν κάποιες ενδεικτικές αναφορές σε κυτταρικά μοντέλα που αποτέλεσαν μία σημαντική δεξαμενή ιδεών και πληροφοριών για την παρούσα διπλωματική εργασία. Αρχικά στο άρθρο του Kaneko το 1998 ([4]) προτείνεται ένας ενδιαφέρων μηχανισμός για την κυτταρική διαφοροποίηση και την ποικιλομορφία που προκύπτει σε μια "κοινωνία" κυττάρων. Επίσης εξετάζεται η σταθερότητα του συστήματος και η δυνατότητά του να επανέλθει σε κατάσταση ισορροπίας μετά από κάποια εξωτερική διαταραχή που μειώνει τον πληθυσμό ενός συγκεκριμένου τύπου κυττάρων. Μεταξύ των μηχανισμών που περιγράφονται είναι η κυτταρική διαίρεση και κάποιες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων. Η δημοσίευση των Riggs et Al [5] παρέχει πολύ σημαντικά στοιχεία για την κίνηση των κυττάρων καθώς υλοποιεί δύο μηχανισμούς κίνησης, τυχαίο και χημειοτακτικό, για τα T λεμφοκύτταρα εντός των λεμφαδένων, εξετάζοντας σε ποια από τις δύο περιπτώσεις υπάρχει αυξημένη ενεργοποίηση T κυττάρων από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Ένα επιστημονικό άρθρο που αφορά περισσότερο την φυσική άμυνα του οργανισμού είναι αυτό των Galvao & Miranda [6] που περιγράφουν την αντιμετώπιση του παρασίτου T.Cruzi από φαγοκύτταρα κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης, αναλύοντας λειτουργίες όπως η φαγοκυττάρωση, ο θάνατος σωματικών κυττάρων λόγω μόλυνσης και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του συστήματος. Ένα από τα πιο εύληπτα μοντέλα που αφορούν το ανοσοποιητικό σύστημα και τον ιό της γρίπης τύπου A είναι αυτό των Beauchemin et Al [7]. Το συγκεκριμένο μοντέλο είναι από τα λίγα που εισάγει διαφορετικά επίπεδα κατάστασης για τα επιθηλιακά κύτταρα που μολύνονται, ενώ χωρικά η προσομοίωση λαμβάνει χώρο σε έναν διδιάστατο πίνακα, κάθε κελί του οποίου καταλαμβάνεται από ένα μόνο κύτταρο. Αξιόλογη περίπτωση σε σχέση με την υλοποίηση του χώρου του προβλήματος κατά την προσομοίωση, ήταν η δουλειά των Castiglione et Al [8], όπου εκτός από ένα βασικό χώρο στον οποίο γινόταν η

αναπαράσταση της οξείας φάσης του ιού Epstein-Barr, προστέθηκε το κομμάτι του αίματος στο οποίο τα μολυσμένα κύτταρα μπορούσαν να διαφύγουν από τον έλεγχο του ανοσοποιητικού, προσομοιώνοντας έτσι και την χρόνια φάση του ιού. Τέλος αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στο μοντέλο των Textor & Hansen [9] για την πληρότητα με την οποία προσομοιώνει την ανοσολογική απόκριση, αναπαριστώντας ως agents τα αντιγόνα, τα αντισώματα, B, T λεμφοκύτταρα και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, καθώς επίσης και για τα ερωτήματα και υποθέσεις που θέτει σχετικά με την ύπαρξη ανοσολογικής μνήμης όχι μόνο από τα B λεμφοκύτταρα αλλά και από τα T.

Στις αναφορές παρατίθενται μια σειρά από πρόσθετα επιστημονικά άρθρα που είναι σχετικά με θέματα βιολογικών μοντέλων. Κάποια αφορούν το ανοσοποιητικό σύστημα και άλλα όχι. Τα άρθρα αυτά μελετήθηκαν για την άντληση επιπλέον πληροφοριών για το βιολογικό θεωρητικό κομμάτι της παρούσας εργασίας και για τους τρόπους με τους οποίους σχεδιάστηκαν και αναπτύχθηκαν τα υπολογιστικά ή τα μαθηματικά μοντέλα που περιγράφονται εντός αυτών. [10...40]

3. ΒΑΣΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ & ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Εισαγωγική περιγραφή μοντέλου

Στην ενότητα αυτή θα περιγραφεί το μοντέλο που σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε στα πλαίσια της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας. Αρχικά, αξίζει να αναφερθεί ότι η υλοποίηση ήταν σταδιακή, οπότε στην πρώτη φάση δημιουργήθηκε το αρχικό σωματικό μοντέλο, το οποίο είναι ένα μοντέλο που περιγράφει μια οικολογικού τύπου ισορροπία μεταξύ δύο πληθυσμών κυττάρων, στην συνέχεια δημιουργήθηκε το βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο που περιέχει ένα τρίτο πληθυσμό κυττάρων, που ανήκει στο ανοσοποιητικό σύστημα και την εισαγωγή ενός νοσογόνου παράγοντα. Τέλος με παραλλαγές του τελευταίου μοντέλου προέκυψε και το προσαρμοστικό μοντέλο. Για κάθε μοντέλο έλαβαν χώρα μια σειρά από προσομοιώσεις με σκοπό την εξαγωγή πληροφοριών που αφορούν την επικοινωνία που αναπτύσσεται μεταξύ των εν λόγω πληθυσμών καθώς επίσης και την επίτευξη ανοσίας, όταν κάποιος νοσογόνος παράγοντας εισάγεται και διαταράσσει την φυσιολογική λειτουργία του συστήματος. Καθ' όλη την διάρκεια της σχεδίασης και υλοποίησης της εν λόγω εργασίας ακολουθήθηκαν οι επιλογές που περιγράφηκαν και στην προηγούμενη ενότητα. Αναφορικά με το σχεδιαστικό κομμάτι του μοντέλου ακολουθήθηκε η προσέγγιση των ABM, με τα κύτταρα να επιτελούν τον ρόλο των agents στην περίπτωση αυτή. Για το κομμάτι της υλοποίησης, χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα JAVA η οποία είναι μία κατεξοχήν αντικειμενοστρεφής γλώσσα (OOP), πράγμα που διευκόλυνε την διαδικασία της κωδικοποίησης, καθώς κάθε οντότητα του μοντέλου μπορούσε να υλοποιηθεί ως μία τάξη στην JAVA. Τέλος για την οργάνωση των τάξεων σε πακέτα ακολουθήθηκε το αρχιτεκτονικό πρότυπο Model View Controller (MVC).

3.2 Αρχικό (σωματικό) μοντέλο

Στο αρχικό σωματικό μοντέλο, ο σκοπός ήταν να δημιουργηθεί μια οικολογικού τύπου ισορροπία μεταξύ δύο κυτταρικών πληθυσμών. Οι τύποι των κυττάρων είναι αφηρημένοι (δεν μοντελοποιείται δηλαδή κάποιο συγκεκριμένο σωματικό κύτταρο), για τον λόγο αυτό μπορούμε να θεωρήσουμε ότι τα κύτταρα αυτά επιτελούν κάποιες βασικές λειτουργίες οι οποίες είναι κοινές σε ένα μεγάλο πλήθος κυττάρων ενός οργανισμού. Ο χώρος της προσομοίωσης στον οποίον δημιουργούνται, δρουν και πεθαίνουν τα κύτταρα είναι ένας διδιάστατος πίνακας. Τέλος στο σύστημα έχουμε εισαγωγή τροφής με την μορφή θρεπτικών στοιχείων για τα κύτταρα, τα οποία με την σειρά τους μπορούν να παράγουν τα δικά τους κυτταρικά προϊόντα.

3.2.1 Ο χώρος της προσομοίωσης

Ο χώρος στον οποίο αναπτύσσεται το μοντέλο έχει επιλεχθεί να είναι ένας διδιάστατος πίνακας με διαστάσεις 100x100, δημιουργώντας έτσι 10000 κελιά ή gridPatches (όπως ονομάζονται στον κώδικα του προγράμματος). Σε κάθε ένα εξ αυτών μπορεί να υπάρχει κάθε στιγμή μόνο ένα κύτταρο, ενώ μπορεί να περιέχει τόσο θρεπτικά συστατικά όσο και κυτταρικά προϊόντα, χωρίς κάποιον περιορισμό για το πλήθος τους.

3.2.2 Agents

Οι agents στο σωματικό μοντέλο είναι τα κύτταρα τύπου 1 και 2, τα οποία συμβολίζονται ως cell1 και cell2. Παρότι επιτελούν τις ίδιες ακριβώς λειτουργίες διαφέρουν μεταξύ τους γιατί διαθέτουν διαφορετικές παραμέτρους. Η κίνησή τους γίνεται με τον ίδιο τρόπο και είναι τυχαία. Έτσι ένα κύτταρο μπορεί να μετακινηθεί σε οποιοδήποτε από τα κελιά που γειτονεύουν με αυτό άμεσα, εφόσον δεν είναι κατειλημμένα από άλλο κύτταρο. Αναφορικά με το θέμα της εξασφάλισης της τροφής, τα κύτταρα μπορούν να αναγνωρίζουν και να χρησιμοποιούν διαφορετικούς πόρους. Πιο συγκεκριμένα τα κύτταρα τύπου 1 τρέφονται με θρεπτικά στοιχεία τύπου 1 (nutrient 1), θρεπτικά στοιχεία τύπου 2 (nutrient 2) και από το κυτταρικό προϊόν τύπου 2 (food product 2), που παράγεται από τα cell2. Από την πλευρά τους τα κύτταρα τύπου 2 μπορούν να αναγνωρίζουν και να προσλαμβάνουν θρεπτικά στοιχεία τύπου 2 (nutrient 2) και το κυτταρικό προϊόν τύπου 1 (food product 1), που παράγεται από τα cell1. Τόσο τα κύτταρα τύπου 1 όσο και τα κύτταρα τύπου 2 διαθέτουν ένα μετρητή που αναπαριστά την εσωτερική τους ενέργεια (και κατ' επέκταση την δυνατότητά τους να διαιρεθούν) και ένα μετρητή που καθορίζει την δυνατότητά τους να παράγουν τα κυτταρικά τους προϊόντα. Ο καθορισμός των τιμών των μετρητών αυτών μετά από πρόσληψη τροφής ή μετά από κυτταρική διαίρεση ή παραγωγή προϊόντος φαίνεται στον Πίνακα 3.1.

Ένα κύτταρο τύπου 1 μπορεί να διαιρεθεί όταν η εσωτερική του ενέργεια είναι μεγαλύτερη ή ίση με την τιμή 5, ενώ ένα κύτταρο τύπου 2 όταν είναι μεγαλύτερη ή ίση με την τιμή 4. Και στις δύο περιπτώσεις θα πρέπει να υπάρχει ελεύθερο γειτονικό κελί για να τοποθετηθεί το θυγατρικό κύτταρο. Στο σημείο αυτό αξίζει να σταθούμε λίγο περισσότερο στο κομμάτι της αναγνώρισης της τροφής από τα κύτταρα. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό κάθε χημική ουσία που υπάρχει εντός του συστήματος, χαρακτηρίζεται από μία μεταβλητή type, η οποία παίρνει δεκαδικές τιμές. Πιο συγκεκριμένα για τα

θρεπτικά στοιχεία τύπου 1,2 και τα κυτταρικά προϊόντα 1,2 ισχύουν όσα φαίνονται στον Πίνακα 3.2.

Πίνακας 3.1: Μεταβολή των Energy, Product Counter κατά την προσομοίωση

	Cell1		Cell2	
	Energy	Product Counter	Energy	Product Counter
Nutrient1	(+2)	(+2)	–	–
Nutrient2	(+1)	(+1)	(+1)	(+1)
Food Product1	–	–	(+1)	(+1)
Food Product2	(+1)	(+1)	–	–
Division	(= 0)	–	(= 0)	–
Production	–	(mod 2)	–	(mod 2)

Πίνακας 3.2: Εύρος μεταβλητής type των χημικών ουσιών

	Type	
	Minimum value	Maximum value
Nutrient 1	-3.0	3.0
Food Product 2	4.0	10.0
Nutrient 2	11.0	17.0
Food Product 1	18.0	24.0

Οι τιμές της μεταβλητής type ακολουθούν κανονική κατανομή, γύρω από την τιμή 0, 7, 14, 21 για τις χημικές ουσίες nutrient1, foodProduct2, nutrient2 και foodProduct1 αντίστοιχα. Για να μπορεί ένα κύτταρο να αναγνωρίσει μια συγκεκριμένη χημική ουσία, θα πρέπει να διαθέτει ένα κατάλληλο υποδοχέα (receptor). Στο μοντέλο αυτό ένας

υποδοχέας μοντελοποιείται με την ύπαρξη ενός χαμηλού και ενός υψηλού κατωφλίου (threshold) για την κάθε κατηγορία χημικών ουσιών. Έτσι τα κύτταρα τύπου 1 διαθέτουν τρεις υποδοχείς, ενώ τα κύτταρα τύπου 2 διαθέτουν δύο. Το εύρος τιμών ανάμεσα στα δύο thresholds καθορίζει αν ένα κύτταρο μπορεί να αναγνωρίσει και άρα να προσλάβει μια χημική ουσία. Για παράδειγμα ένα κύτταρο τύπου 1 με $\text{nut1HighThreshold} = 2.5$ και $\text{nut1LowThreshold} = -2.7$ αν βρει ένα nutrient 1 με $\text{type} = 1.2$ θα μπορεί να το αναγνωρίσει καθώς βρίσκεται εντός του εύρους που αναγνωρίζουν τα thresholds του. Η τελευταία λειτουργία που μας έμεινε να περιγράψουμε είναι η απόπτωση. Τα κύτταρα πεθαίνουν για δύο λόγους στο μοντέλο, ο πρώτος είναι όταν φθάσουν μια μέγιστη ηλικία και ο δεύτερος όταν συμπληρώσουν ένα συγκεκριμένο αριθμό κύκλων προσομοίωσης χωρίς να έχουν καταφέρει να βρουν τροφή. Τα νεκρά κύτταρα παραμένουν στο χώρο της προσομοίωσης για 100 κύκλους και μετά απομακρύνονται, αφήνοντας στο κελί τους τα μεν cell1 από ένα nutrient1, ένα nutrient2 και ένα foodProduct1 και τα δε cell2 από ένα nutrient1, ένα nutrient2 και ένα foodProduct2. (Πίνακας 3.3)

Πίνακας 3.3: Παράμετροι που σχετίζονται με τον θάνατο των κυττάρων

Θάνατος	Cell1	Cell2
Λόγω γήρανσης (κύκλοι)	1000	1000
Λόγω έλλειψη τροφής (κύκλοι)	400	350
Απομάκρυνση κυττάρου (κύκλοι μετά τον θάνατο)	100	100
Επιστρέφει στο σύστημα	Nutrient 1, Nutrient 2, Food Product 1	Nutrient 1, Nutrient 2, Food Product 2

3.2.3 Οργάνωση των οντοτήτων σε τάξεις και των τάξεων σε πακέτα

Οι οντότητες του μοντέλου είναι τα κύτταρα 1, κύτταρα 2, θρεπτικά στοιχεία 1, θρεπτικά στοιχεία 2, κυτταρικά προϊόντα 1, κυτταρικά προϊόντα 2, τα κελιά του διδιάστατου πίνακα και η προσομοίωση. Τα στοιχεία αυτά λοιπόν μπορούν να μετατραπούν στις αντίστοιχες JAVA τάξεις που περιγράφουν το μοντέλο. Βέβαια επειδή χρειαζόμαστε και κάποιες επιπλέον τάξεις, μία που θα δημιουργεί την απεικόνιση διαγραμμάτων για τις

προσομοιώσεις, μία άλλη που θα δημιουργεί την οπτική αναπαράσταση του διδιάστατου πίνακα (και θα σχεδιάζει σε αυτόν όλα τα κύτταρα και τις χημικές ουσίες) κατά την προσομοίωση και μία τελευταία που θα δέχεται εντολές από την χρήστη, ώστε να ελέγχει την εκτέλεση του προγράμματος. Το σύνολο των μεταβλητών κάθε τάξης περιγράφονται αναλυτικά στην ενότητα 6.1 του παραρτήματος.

Πίνακας 3.4: Οργάνωση λογισμικού (version 1.0)

Οντότητες	Τάξεις JAVA	Πακέτα JAVA
κύτταρα 1	Cell	model
κύτταρα 2		
θρεπτικά στοιχεία 1	Substance	
θρεπτικά στοιχεία 2		
κυτταρικά προϊόντα 1		
κυτταρικά προϊόντα 2		
κελιά του διδιάστατου πίνακα	GridPatch	
προσομοίωση	Simulation	
διαγράμματα	LineChart	view
	ScatterPlot	
οπτικοποίηση προσομοίωσης	GridView	
χειρισμός αιτημάτων χρήστη	Simulator	controller

3.2.4 Αλγόριθμος προσομοίωσης

Ακολουθεί πίνακας που περιέχει τις κυριότερες μεταβλητές των κυττάρων τύπου 1 και 2 με τις προεπιλεγμένες τιμές τους κατά την έναρξη της προσομοίωσης.

Πίνακας 3.5: Κύριοι παράμετροι των agents στο σωματικό μοντέλο

	Cell1	Cell2
Μεταβλητή	Τιμή	Τιμή
age	0	0
energyToDivide	5	4
energyToProduce	2	2
maxAge	1000	1000
foodAge	0	0
maxFoodAge	400	350
productCounter	0	0
hasMovedInCycle	false	false
foundFood	false	false
dead	false	false

Η συμπεριφορά των κυτάρων 1 και 2 μπορεί να συνοψιστεί στις γραμμές του ψευδοκώδικα που ακολουθεί.

```

for each cell in Agents do
//-----
    cell.age += 1;
    if (cell.age == maxAge || cell.foodAge == maxFoodAge)
        cell.dead = true;
//-----
    if (cell.hasMovedInCycle == false)
        i = Random(1, 8);
        nextPosition = nearbyEmptyPositions[i];
        cell.position = nextPosition;
//-----
    if (cell.energy ≥ energyToDivide)
        cell child = new cell();
        p = Random(0, 1);
        if (p ≤ 0.9)
            child.inheritThresholds();
        else

```

```

        child.changeThresholds();
//-----
    if (cell.type == 1)
        if (cell.N1LowThreshold ≤ Nutrient1.type
            ≤ cell.N1HighThreshold)
            cell.energy += 2;
            cell.productCounter += 2;
            cell.foundFood = true;
        if (cell.N2LowThreshold ≤ Nutrient2.type
            ≤ cell.N2HighThreshold)
            cell.energy += 1;
            cell.foundFood = true;
            cell.productCounter += 1;
        if (cell.FP2LowThreshold ≤ FoodProduct2.type
            ≤ cell.FP2HighThreshold)
            cell.energy += 1;
            cell.productCounter += 1;
            cell.foundFood = true;
    else if (cell.type == 2)
        if (cell.N2LowThreshold ≤ Nutrient2.type
            ≤ cell.N2HighThreshold)
            cell.energy += 1;
            cell.productCounter += 1;
            cell.foundFood = true;
        if (cell.FP1LowThreshold ≤ FoodProduct1.type
            ≤ cell.FP1HighThreshold)
            cell.energy += 1;
            cell.productCounter += 1;
            cell.foundFood = true;
    if (cell.foundFood == false)
        cell.foodAge += 1;
//-----
    if (cell.productCounter ≥ energyToProduce)
        cell.produceFoodProduct();
//-----

```

3.3 Αποτελέσματα αρχικού (σωματικού) μοντέλου

Για την εύρεση της κατάστασης ισορροπίας μεταξύ των δύο κυτταρικών πληθυσμών, διεξήχθησαν αρκετές δοκιμαστικές προσομοιώσεις με διαφορετικές αρχικές παραμέτρους. Τέτοιες παράμετροι είναι οι αρχικοί πληθυσμοί των κυττάρων, το πλήθος θρεπτικών συστατικών που βρίσκονται στον χώρο της προσομοίωσης, ο χρόνος ανατροφοδότησης του συστήματος με θρεπτικά στοιχεία και οι ποσότητες αυτών. Επίσης ο τρόπος αρχικοποίησης των ευρών αναγνώρισης των κυττάρων που αποτελούν τους αρχικούς πληθυσμούς αλλά και των επόμενων γενεών που θα προκύψουν από αυτά. Μία πιο αναλυτική περιγραφή των δοκιμών αυτών ακολουθεί στην ενότητα 6.3 του παραρτήματος. Για την σχεδίαση και υλοποίηση του σωματικού

μοντέλου χρησιμοποιήθηκε ως βάση το αντίστοιχο αρχικό μοντέλο της διπλωματικής εργασίας του Π. Μούλου. [41]

Οι παράμετροι που επιλέχθηκαν για την αρχική ισορροπία είναι οι παρακάτω :

Πίνακας 3.6: Παράμετροι προσομοίωσης στο σωματικό μοντέλο

Παράμετροι	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικό πλήθος nutrient1	2000
Αρχικό πλήθος nutrient2	2000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	7
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	5

Στο παράρτημα αναλύονται επίσης οι 2 εναλλακτικοί μηχανισμοί κυτταρικής διαίρεσης που θα μπορούσαν να υλοποιηθούν. Τελικώς επιλέχθηκε ο εξελικτικός για την εξασφάλιση ποικιλομορφίας στους κυτταρικούς πληθυσμούς, η οποία προκύπτει με έναν σχετικά ρεαλιστικό τρόπο. Πιο συγκεκριμένα σε κάθε κυτταρική διαίρεση, το θυγατρικό κύτταρο έχει 90% πιθανότητα να είναι πανομοιότυπο με το μητρικό και 10% πιθανότητα να είναι διαφορετικό από αυτό. Η διαφοροποίηση έγκειται στο εύρος αναγνώρισης των υποδοχέων του. Συγκεκριμένα για τις περιπτώσεις που έχουμε αλλαγές στα εύρη αναγνώρισης ή τις περιοχές αναγνώρισης των θυγατρικών κυττάρων μπορούμε να κάνουμε τις παρακάτω προβλέψεις για την επίδραση που θα έχουν στα κύτταρα :

Πίνακας 3.7: Κυτταρική διαίρεση στα Cell 1

Cell1				
		Nut1 υποδοχέας	Nut2 υποδοχέας	FoodPr2 υποδοχέας
Χαμηλό κατώφλι	Υψηλό κατώφλι	Αποτέλεσμα για το κύτταρο		
-0.1	-0.1	?	?	?
-0.1	+0.1	Θετικό	Θετικό	Θετικό
+0.1	-0.1	Αρνητικό	Αρνητικό	Αρνητικό
+0.1	+0.1	?	?	?

Πίνακας 3.8: Κυτταρική διαίρεση στα Cell 2

Cell2			
		Nut2 υποδοχέας	FoodPr1 υποδοχέας
Χαμηλό κατώφλι	Υψηλό κατώφλι	Αποτέλεσμα για το κύτταρο	
-0.1	-0.1	?	?
-0.1	+0.1	Θετικό	Θετικό
+0.1	-0.1	Αρνητικό	Αρνητικό
+0.1	+0.1	?	?

Σύμφωνα με τους πίνακες παραπάνω μια αλλαγή στα εύρη αναγνώρισης ενός υποδοχέα θεωρείται πλεονεκτική για το θυγατρικό κύτταρο όταν οδηγεί στην αναγνώριση μεγαλύτερου εύρους χημικών ουσιών από τον υποδοχέα αυτό. Αντίστοιχα θεωρείται μειονεκτική όταν οδηγεί στην αναγνώριση μικρότερου εύρους χημικών ουσιών. Μια αλλαγή χαρακτηρίζεται αμφιβόλου αποτελέσματος όταν ο υποδοχέας

διαθέτει το ίδιο εύρος αναγνώρισης κατά απόλυτη τιμή, αλλά μετατοπισμένο σε σχέση με την αρχική περιοχή αναγνώρισης του μητρικού κυττάρου (μια τέτοια αλλαγή μπορεί να προσδώσει πλεονέκτημα ή μειονέκτημα, αν η νέα περιοχή αναγνώρισης περιέχει περισσότερες ή λιγότερες χημικές ουσίες από την αρχική του μητρικού κυττάρου).

Συνοψίζοντας ο μηχανισμός αυτός προσομοιώνει την εμφάνιση μεταλλάξεων στα κύτταρα με πιθανότητα 10%. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μεγάλη ποικιλομορφία, αφού παράγονται κύτταρα με πολλές διαφορές από τα αρχικά και τελικώς επιβιώνουν και διαιρούνται ταχύτερα εκείνα που έχουν πλεονέκτημα στην αναγνώριση και εύρεσης τροφής στο συγκεκριμένο περιβάλλον.

3.3.1 Πείραμα 1

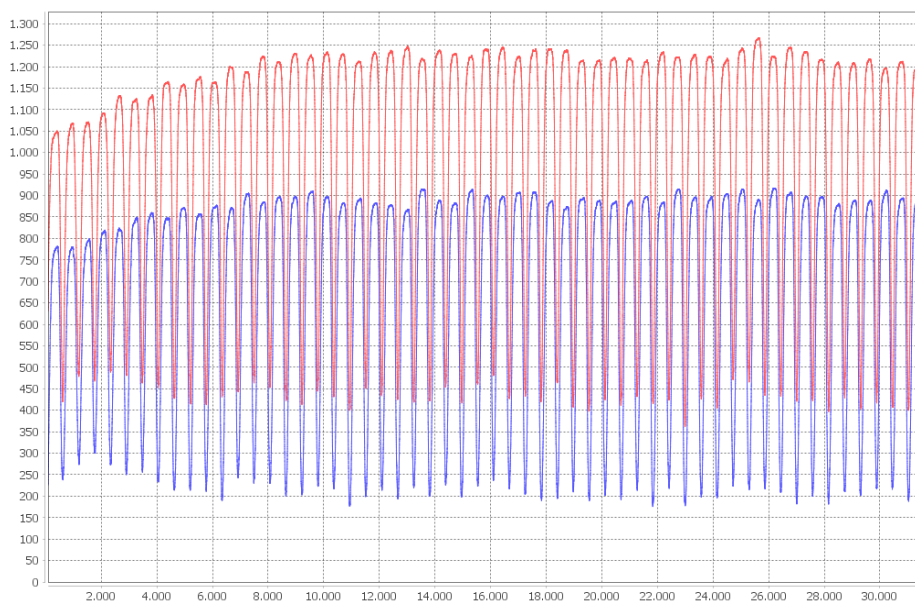
Στόχος : Έλεγχος κυτταρικής ισορροπίας μεταξύ των Cell 1 και Cell 2 στο σωματικό μοντέλο

Παράμετροι

Πίνακας 3.9: Αρχικές παράμετροι πειράματος 1

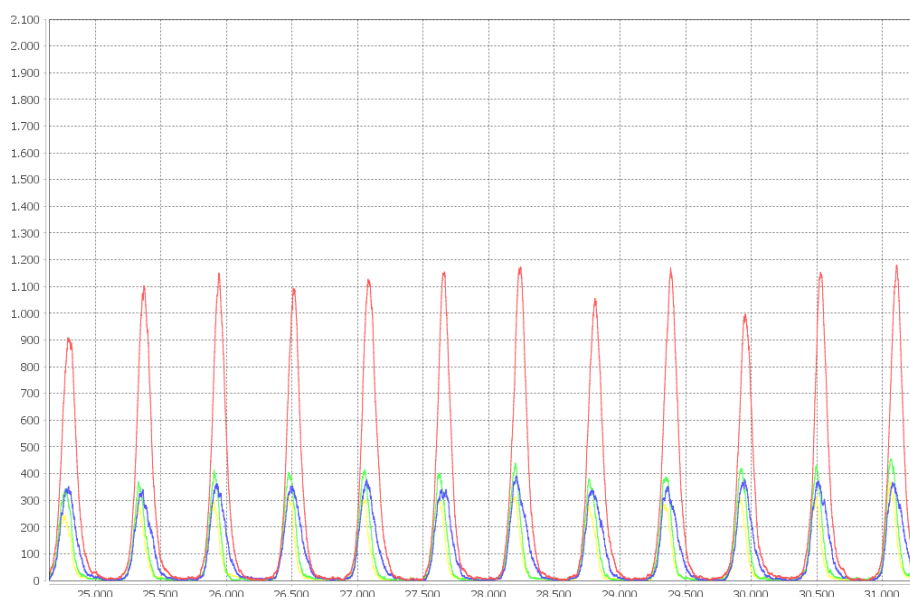
Παράμετροι	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πλήθος nutrient1	2000
Αρχικό πλήθος nutrient2	2000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	7
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	5
Μηχανισμός κίνησης	Τυχαία κίνηση
Μηχανισμός διαίρεσης	Διαίρεση με εξέλιξη

Για τις εσωτερικές παραμέτρους των κυττάρων χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές του πίνακα 3.5.



3.1α: Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ το πλήθος των κυττάρων.

Παρατηρούμε ότι οι δύο πληθυσμοί βρίσκονται σε ισορροπία, με τις μέγιστες και ελάχιστες τιμές τους να εναλλάσσονται περιοδικά.



3.1β: Διάγραμμα του πλήθους των θρεπτικών στοιχείων και κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 φαίνονται με πράσινο χρώμα, τύπου 2 με κίτρινο, των κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 με κόκκινο και τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ το πλήθος των χημικών ουσιών.

Παρατηρούμε ότι και οι συγκεντρώσεις των χημικών ουσιών εμφανίζουν μια περιοδικότητα μεταξύ των ελάχιστων και μέγιστων τιμών τους. Σημαντικό στοιχείο είναι επίσης ότι η ελάχιστη συγκέντρωση και για τις 4 ουσίες προσεγγίζει το μηδέν, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχει ικανοποιητική απορρόφηση τους από τα κύτταρα του συστήματος.

Σχήμα 3.1: Διαγράμματα κυττάρων & χημικών ουσιών (Πείραμα 1)

Ανάλυση αποτελεσμάτων

- Όπως γίνεται αντιληπτό από το *Σχήμα 3.1α* οι πληθυσμοί των κυττάρων τύπου 1 και 2 βρίσκονται σε οικολογικού τύπου ισορροπία μεταξύ τους, καθώς ακολουθούν μια ταλάντωση ανάμεσα σε μία μέγιστη και ελάχιστη τιμή (διαφορετική για κάθε τύπο κυττάρου) κατά την διάρκεια της προσομοίωσης.
- Στο *Σχήμα 3.1β* φαίνεται από την περιοδικότητα που παρατηρείται στις συγκεντρώσεις των χημικών ουσιών, ότι η ισορροπία αυτή είναι αποδοτική καθώς υπάρχει και εδώ μια ταλάντωση ανάμεσα στην μέγιστη τιμή και τον μηδενισμό σχεδόν των χημικών ουσιών στο σύστημα. Αυτό σημαίνει πως τα κύτταρα μπορούν να αναγνωρίζουν και να προσλαμβάνουν όλες σχεδόν τις χημικές ουσίες, ελαχιστοποιώντας έτσι την απώλεια ενέργειας από χημικές ουσίες που θα παρέμεναν στο χώρο αν δεν υπήρχαν κύτταρα να τις αναγνωρίσουν.

Με το σωματικό μοντέλο πετυχαίνουμε :

- ✓ Οικολογική ισορροπία μεταξύ των 2 κυτταρικών πληθυσμών.
- ✓ Επικοινωνία των 2 κυτταρικών πληθυσμών μέσω ανταλλαγής των κατάλληλων χημικών ουσιών.
- ✓ Αποδοτική ενεργειακά αναγνώριση και πρόσληψη χημικών ουσιών από τα κύτταρα.

3.4 Σωματικό μοντέλο και νοσογόνος παράγοντας

Έχοντας ολοκληρώσει την υλοποίηση του σωματικού μοντέλου ισορροπίας μεταξύ δύο κυτταρικών πληθυσμών, είμαστε σε θέση να το επεκτείνουμε εισάγοντας σε αυτό δύο νέα στοιχεία. Το πρώτο είναι ένας νοσογόνος παράγοντας και το δεύτερο είναι ένας τρίτος πληθυσμός που αποτελείται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Όπως θα συζητηθεί εκτενέστερα και στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων του βασικού ανοσοποιητικού μοντέλου, η προσθήκη των νέων αυτών στοιχείων δεν γίνεται ταυτόχρονα. Ο σκοπός είναι να μελετήσουμε σε πρώτη φάση πώς αντιδρά το σύστημα στην επίθεση ενός νοσογόνου παράγοντα όντας απροστάτευτο. Σε δεύτερη φάση είναι σημαντικό να διερευνήσουμε αν το σύστημα μπορεί να φτάσει σε ισορροπία όταν απαρτίζεται πλέον από τρεις κυτταρικούς πληθυσμούς, δηλαδή από τα κύτταρα τύπου 1, 2 και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Εφόσον κάτι τέτοιο είναι εφικτό, θα είμαστε σε θέση σε τρίτη φάση να μελετήσουμε την αντίδραση του συστήματος στον νοσογόνο παράγοντα, ελέγχοντας τον ρόλο που διαδραματίζουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

3.4.1 Ο νοσογόνος παράγοντας

Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες επιλογές όταν κάποιος θέλει να μοντελοποιήσει έναν νοσογόνο παράγοντα που δρα εναντίον ενός οργανισμού ξενιστή. Κάποιες από τις συνηθέστερες επιλογές είναι :

1. Χημική ουσία με τοξικό χαρακτήρα.
2. Εξωκυττάριο παράσιτο (π.χ. βακτήριο) που απειλεί τα κύτταρα με έκκριση τοξινών είτε μέσω ανταγωνισμού για θρεπτικά στοιχεία ή λόγω αλλαγής του φυσιολογικού περιβάλλοντός τους.
3. Ενδοκυττάριο παράσιτο (π.χ. ιός) που χρησιμοποιεί το κύτταρο για την παραγωγή δικών του μακρομορίων, πολλαπλασιάζεται εντός αυτού και μεταφέρεται από μολυσμένα κύτταρα στα θυγατρικά τους, ενώ όταν το κύτταρο πεθαίνει είναι ξανά ελεύθερο να μολύνει νέα κύτταρα.

Στην παρούσα ενότητα θεωρούμε πως το σύστημά μας έρχεται αντιμέτωπο με μια τοξική ουσία. Πιο συγκεκριμένα υποθέτουμε πως ένα μέρος των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 αποκτούν τοξικό χαρακτήρα (λόγω κάποιου εξωτερικού παράγοντα που δεν εξετάζεται), οδηγώντας έτσι τα κύτταρα τύπου 1, που προσλαμβάνουν τα τοξικά αυτά στοιχεία σε νοσογόνες καταστάσεις.

3.4.2 Υλοποίηση τοξικότητας

Οι κυριότερες επιλογές που έχουμε για να παραμετροποιήσουμε την εμφάνιση της τοξικότητας αφορούν το πλήθος των τοξικών στοιχείων που θέλουμε να εισαχθούν στο σύστημα καθώς επίσης και τον χρόνο που ξεκινά, διαρκεί και ολοκληρώνεται (ή όχι) η είσοδός τους. Στην παράγραφο που ακολουθεί φαίνονται κάποιες από τις πολλές παραλλαγές που είναι δυνατόν να εφαρμοσθούν.

- Μία τοξική περιοχή : τα θρεπτικά στοιχεία 1 που η μεταβλητή τους type παίρνει τιμή εντός αυτής θεωρούνται τοξικά.
- Δύο τοξικές περιοχές : τα θρεπτικά στοιχεία 1 που η μεταβλητή τους type παίρνει τιμή εντός μίας εκ των δύο περιοχών αυτών θεωρούνται τοξικά.
- Μία περίοδος "επίθεσης" : θεωρούμε ότι η είσοδος τοξικών στοιχείων συμβαίνει μόνο εντός αυτής της χρονικής περιόδου.
- Δύο περίοδοι "επίθεσης" : στο σύστημα εισάγονται τοξικά στοιχεία εντός των δύο αυτών περιόδων.
- Συνεχής επίθεση : το σύστημα δέχεται τοξικά στοιχεία συνεχώς μετά από κάποιο συγκεκριμένο χρονικό σημείο.

Έχοντας δει σε αυτό το σημείο τον τρόπο με τον οποίο μπορούν να υλοποιηθούν οι διάφορες παραλλαγές "επίθεσης" εναντίον του συστήματος, μπορούμε να περιγράψουμε τις συνέπειες που αντιμετωπίζουν τα κύτταρα τύπου 1 όταν προσλαμβάνουν ένα τοξικό στοιχείο.

3.4.3 Συνέπειες μόλυνσης από τοξικό παράγοντα

Όπως πρέπει να έχει γίνει κατανοητό από τα παραπάνω ο τοξικός χαρακτήρας ενός θρεπτικού στοιχείου τύπου 1 προκύπτει όταν αυτό εισάγεται ή δημιουργείται εντός του συστήματος κατά την χρονική περίοδο της "επίθεσης" και εφόσον η τιμή της μεταβλητής του type βρίσκεται εντός του διαστήματος/διαστημάτων της τοξικής περιοχής/περιοχών. Ο τρόπος αναγνώρισης και πρόσληψής του είναι ακριβώς ίδιος με αυτόν για ένα μη τοξικό στοιχείο.

Πίνακας 3.10: Παράμετροι τοξικότητας

Τοξικότητα	Αντοχή σε επαναμόλυνση	Μόλυνση	Διάρκεια (κύκλοι)	Συνέπειες κατά την μόλυνση
Ισχυρή	0	1η	1	Θάνατος
Ήπια	2	1η	10	2* energyToDivide 3* energyToProduceFood
		2η	10	3* energyToDivide 4* energyToProduceFood
		3η	1	Θάνατος

Στο παραπάνω πίνακα φαίνονται δύο παραλλαγές της υλοποίησης της τοξικότητας. Η πρώτη αφορά την ύπαρξη ενός ισχυρού τοξικού παράγοντα που οδηγεί σε θάνατο το κύτταρο από την πρώτη φορά που θα τον συναντήσει. Στην δεύτερη περίπτωση που είναι ηπιότερη το κύτταρο μπορεί να προσβληθεί από τον τοξικό παράγοντα δύο φορές και να ανακάμψει, αλλά αν προσβληθεί και τρίτη αυτό θα σημάνει τον θάνατό του. Κατά την διάρκεια της πρώτης μόλυνσης που διαρκεί για 10 κύκλους το κύτταρο χρειάζεται την διπλάσια ενέργεια για να διαιρεθεί και την τριπλάσια για να παράγει το κυτταρικό προϊόν του, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές πριν την μόλυνση. Κατά την διάρκεια της δεύτερης μόλυνσης που διαρκεί επίσης 10 κύκλους, το κύτταρο χρειάζεται την τριπλάσια ενέργεια για να διαιρεθεί και την τετραπλάσια για να παράγει το κυτταρικό προϊόν του. Τέλος κατά την τρίτη πρόσληψη τοξικού παράγοντα το κύτταρο πεθαίνει. Ένα νεκρό κύτταρο λόγω τοξικότητας αφήνει κατά την λύση του στο σύστημα τον τοξικό παράγοντα που προκάλεσε τον θάνατο του.

3.4.4 Αλγόριθμος προσομοίωσης

Ακολουθεί πίνακας που περιέχει τις νέες μεταβλητές των κυττάρων τύπου 1 που σχετίζονται με το κομμάτι της μόλυνσης λόγω του νοσογόνου παράγοντα.

Πίνακας 3.11: Παράμετροι που αφορούν την μόλυνση των Cell 1

Cell1	
Μεταβλητή	Τιμή
infected	False
infectionStartTime	>0
infectionResistance	2
timesInfected	[0, 3]
infectionDuration	10

Η συμπεριφορά των κυττάρων 1 και 2 μπορεί να συνοψιστεί στις γραμμές του ψευδοκώδικα που ακολουθεί. Με έντονη γραφή έχουν σημειωθεί τα επιπλέον κομμάτια που προστέθηκαν.

```

for each cell in Agents do
//-----
    cell.age += 1;
    if (cell.age == maxAge || cell.foodAge == maxFoodAge ||
cell.timesInfected ≥ cell.infectionResistance)
        cell.dead = true;
//-----
    if (cell.hasMovedInCycle == false)
        i = Random(1, 8);
        nextPosition = nearbyEmptyPositions[i];
        cell.position = nextPosition;
//-----
    if (cell.energy ≥ energyToDivide)
        cell child = new cell();
        p = Random(0, 1);
        if (p ≤ 0.9)
            child.inheritThresholds();
        else
            child.changeThresholds();
//-----
    if (cell.type == 1)
        if (cell.N1LowThreshold ≤ Nutrient1.type
            ≤ cell.N1HighThreshold)
            if (Nutrient1.isToxic() == true)
                cell.infected = true;
                cell.timesInfected += 1;

```

```

        cell.infectionStartTime =
            System.currentTime;
    else
        cell.energy += 2;
        cell.productCounter += 2;
        cell.foundFood = true;
    if (cell.N2LowThreshold ≤ Nutrient2.type
        ≤ cell.N2HighThreshold)
        cell.energy += 1;
        cell.foundFood = true;
        cell.productCounter += 1;
    if (cell.FP2LowThreshold ≤ FoodProduct2.type
        ≤ cell.FP2HighThreshold)
        cell.energy += 1;
        cell.productCounter += 1;
        cell.foundFood = true;
    if (cell.infected == true)
        if (cell.timesInfected == 1)
            energyToDivide *= 2;
            energyToProduce *= 3;
        if (cell.timesInfected == 2)
            energyToDivide *= 3;
            energyToProduce *= 4;
        if (System.currentTime -
            cell.infectionStartTime >
            cell.infectionDuration)
            cell.infected = false;
            cell.energyToDivide = 5;
            cell.energyToProduce = 2;
    else if (cell.type == 2)
        if (cell.N2LowThreshold ≤ Nutrient2.type
            ≤ cell.N2HighThreshold)
            cell.energy += 1;
            cell.productCounter += 1;
            cell.foundFood = true;
        if (cell.FP1LowThreshold ≤ FoodProduct1.type
            ≤ cell.FP1HighThreshold)
            cell.energy += 1;
            cell.productCounter += 1;
            cell.foundFood = true;
    if (cell.foundFood == false)
        cell.foodAge += 1;
//-----
    if (cell.productCounter ≥ energyToProduce)
        cell.produceFoodProduct();
//-----

```

3.5 Αποτελέσματα σωματικού μοντέλου και νοσογόνου παράγοντα

Στην ενότητα αυτή θα εξετάσουμε τον τρόπο αντίδρασης του συστήματος κατά την εισαγωγή σε αυτό του νοσογόνου παράγοντα. Πιο συγκεκριμένα θα εξετάσουμε πώς επηρεάζονται οι κυτταρικοί πληθυσμοί σε απόλυτους αριθμούς, την προσπάθεια των κυττάρων τύπου 1 να αποφύγουν την μόλυνση και το αν το σύστημα μπορεί να καταλήξει σε κάποια νέα κατάσταση ισορροπίας (είτε ίδια είτε διαφορετική από την αρχική).

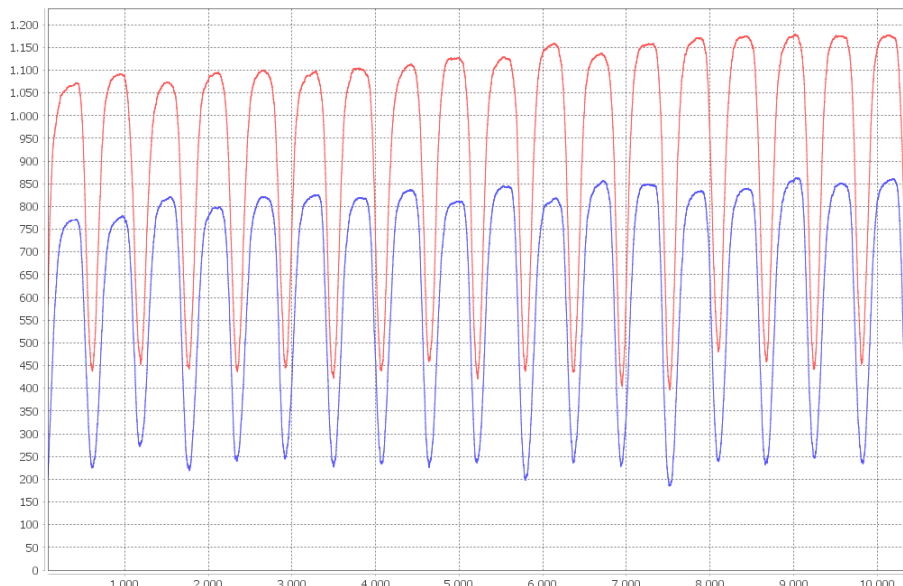
3.5.1 Πείραμα 2

Στόχος : Έλεγχος επίδρασης τοξικού παράγοντα, ισχυρής τοξικότητας και μίας τοξικής περιοχής στο κυτταρικό σύστημα του σωματικού μοντέλου

Παράμετροι

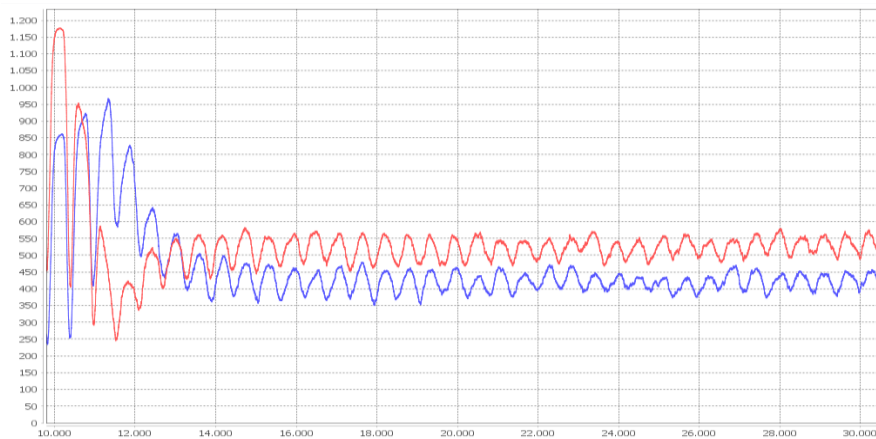
Πίνακας 3.12: Αρχικές παράμετροι πειράματος 2

Παράμετροι Τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[1.55, 3.00]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000 - 30000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ισχυρή
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

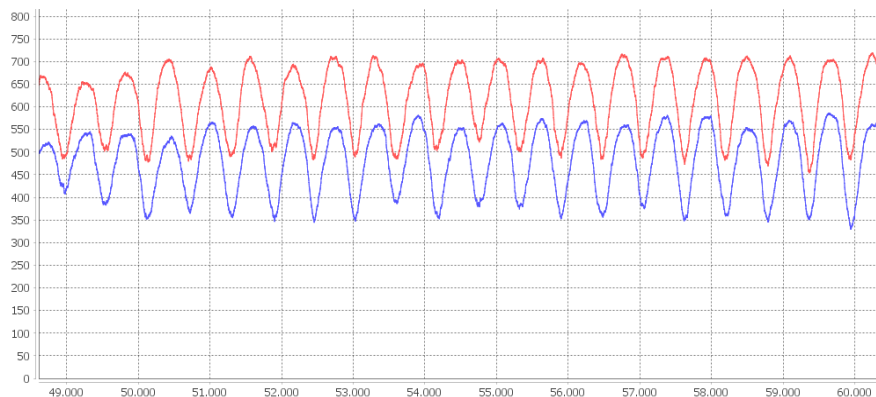


Διαγράμματα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

3.2α: Cell1, Cell2 σε κατάσταση ισορροπίας πριν την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα 0-10000 κύκλοι.

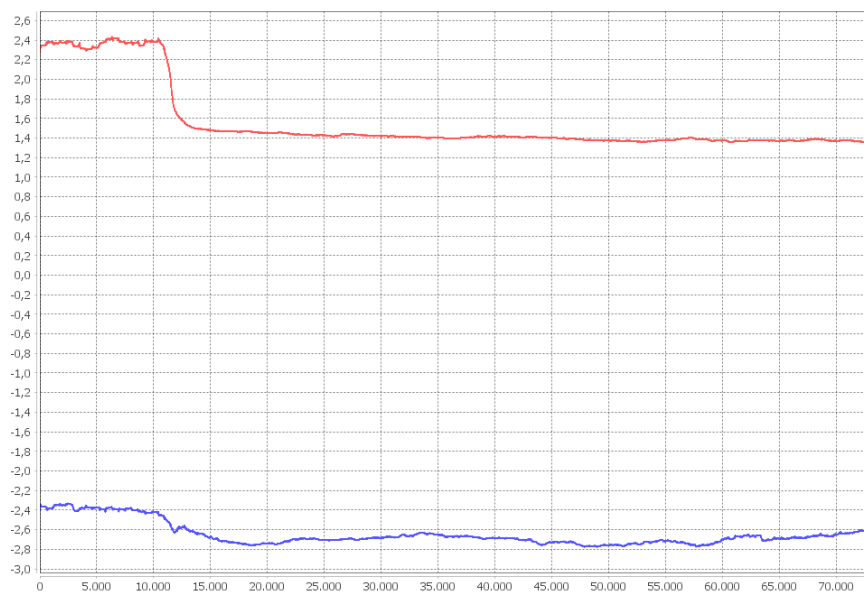


3.2β: Cell1, Cell2 μετά την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα. Χρονικό διάστημα εισόδου τοξικών στοιχείων 10000-30000 κύκλοι. Γίνεται ορατή η διαταραχή της αρχικής ισορροπίας.



3.2γ: Cell1, Cell2 σε νέα κατάσταση ισορροπίας με μειωμένους πληθυσμούς, 20000 κύκλους μετά την λήξη της περιόδου εισαγωγής τοξικών στοιχείων.

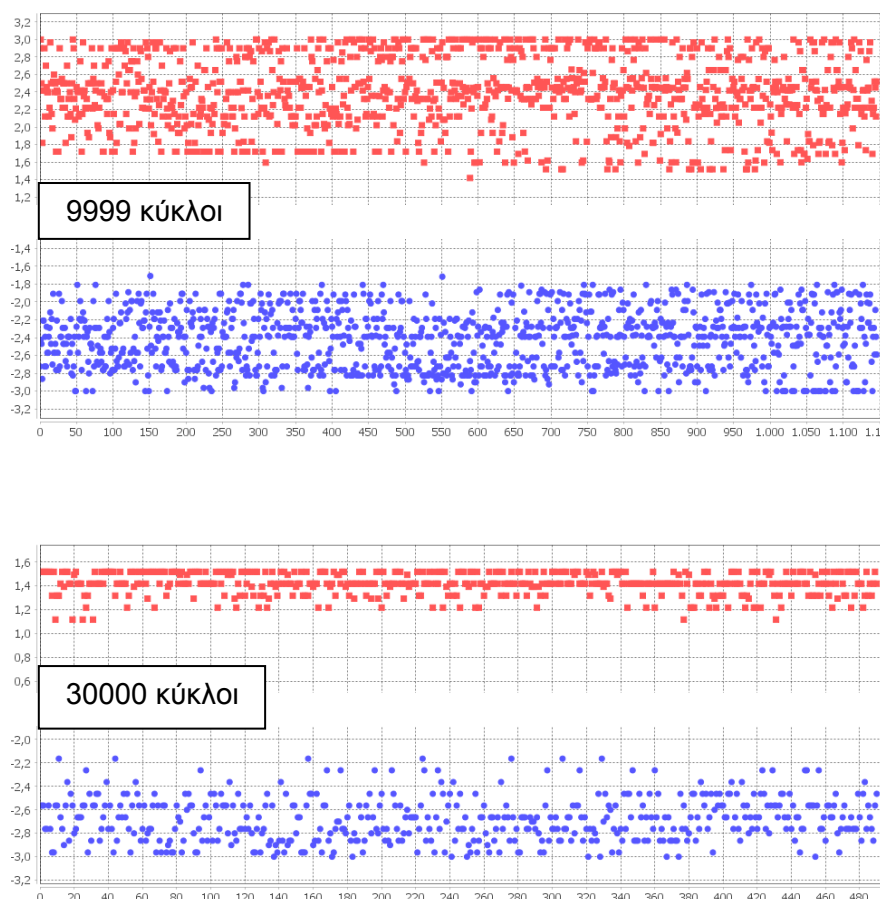
Σχήμα 3.2: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 2)



Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των δεύτερων με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρείται πτώση του μέσου υψηλού κατωφλίου (μετά την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα) με σκοπό τα cell1 να αποφύγουν την πρόσληψη τοξικών στοιχείων, που βρίσκονται στην τοξική περιοχή [1.55, 3.0]

Σχήμα 3.3: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 2)



Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου θρεπτικών στοιχείων 1, για κάθε κύτταρο φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ του χαμηλού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 σε ένα συγκεκριμένο κύκλο της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρείται με σύγκριση των δύο διαγραμμάτων για τις χρονικές στιγμές $t=9999$ (αμέσως πριν την "επίθεση" από τον νοσογόνο παράγοντα) και $t=30000$ (μετά την λήξη της επίθεσης) ότι σχεδόν όλα τα κύτταρα που έχουν επιβιώσει στο σύστημα μετά την λήξη της "επίθεσης" από τον νοσογόνο παράγοντα, έχουν υψηλό κατώφλι μικρότερο από 1.6. Υπάρχει δηλαδή η προσαρμογή που αναφέρθηκε και στο προηγούμενο διάγραμμα με σκοπό την αποφυγή πρόσληψης τοξικών στοιχείων.

Σχήμα 3.4: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 2)

Ανάλυση αποτελεσμάτων

- Αρχικά βλέποντας τις τιμές των πληθυσμιακών διαγραμμάτων γίνεται κατανοητό πως η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα, προκαλεί διαταραχή στην αρχική ισορροπία μεταξύ των κυττάρων τύπου 1 και 2. Κατά την διάρκεια της "επίθεσης" ο πληθυσμός των κυττάρων 1 δεν ξεπερνά την τιμή 600 και ο πληθυσμός των κυττάρων 2 την τιμή 500, ενώ και 30000 περίπου κύκλους μετά την επίθεση το σύστημα δεν μπορεί να επανέλθει στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.
- Έχουμε λοιπόν, περίπου στους 60000 κύκλους την επικράτηση μιας ισορροπίας με αισθητά μειωμένους πληθυσμούς εν συγκρίσει με την αρχική μέχρι τους 10000 κύκλους.
- Το σύστημα καταφέρνει να ισορροπήσει ξανά, έστω και σε χαμηλότερο σημείο, λόγω της εξελικτικής προσαρμογής που επέδειξαν τα κύτταρα 1, μειώνοντας το υψηλό τους κατώφλι, ώστε να αποφεύγουν να αναγνωρίζουν θρεπτικά στοιχεία 1 με *type* εντός της τοξικής περιοχής [1.55, 3.0]. Η προσαρμογή αυτή είναι εμφανής στο *Σχημα3.3* και στο *Σχημα3.4*.

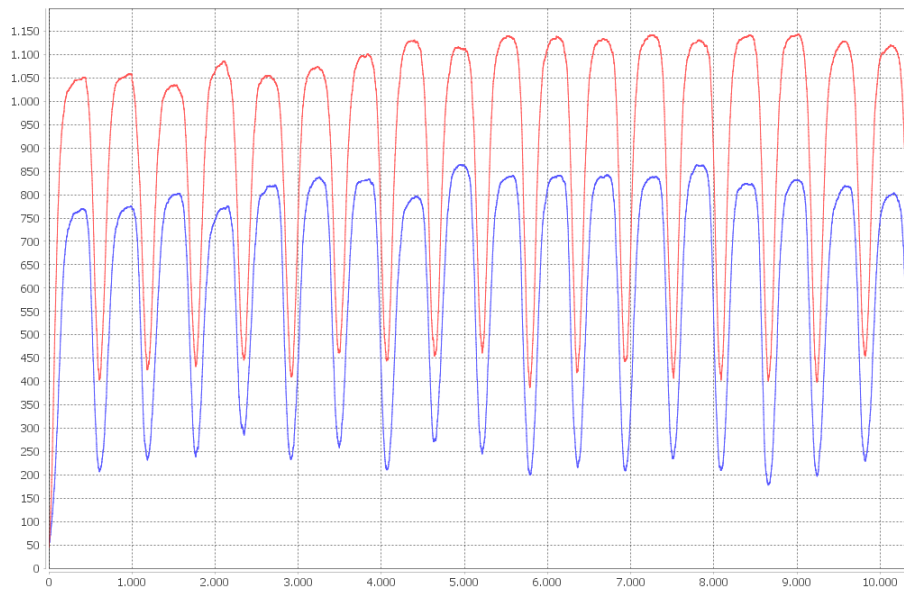
3.5.2 Πείραμα 3

Στόχος : Έλεγχος επίδρασης τοξικού παράγοντα, ήπιας τοξικότητας και μίας τοξικής περιοχής στο κυτταρικό σύστημα του σωματικού μοντέλου

Παράμετροι

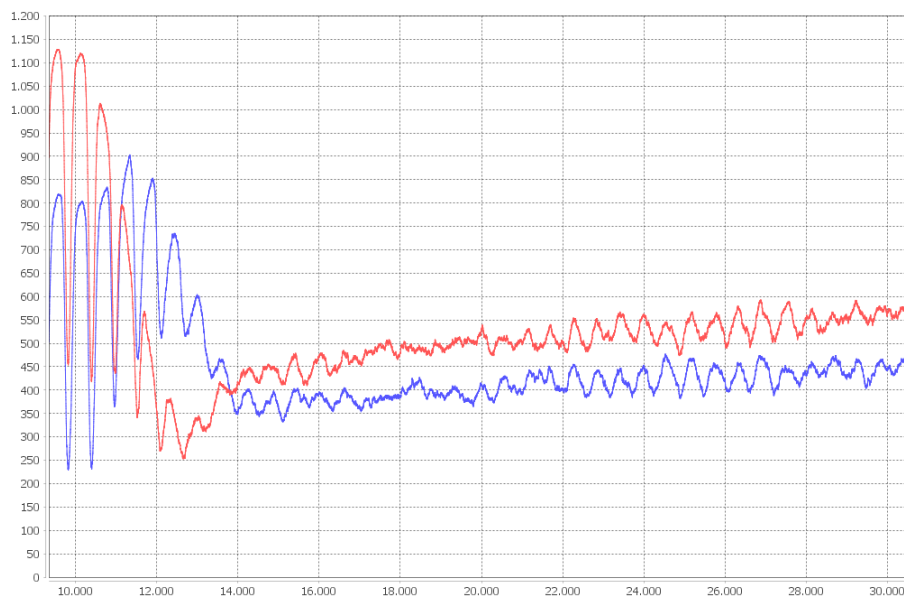
Πίνακας 3.13: Αρχικές παράμετροι πειράματος 3

Παράμετροι τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[1.55, 3.00]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000-30000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ήπια
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες 1ης μόλυνσης	2* energyToDivide 3* energyToProduceFood
Συνέπειες 2ης μόλυνσης	3* energyToDivide 4* energyToProduceFood
Συνέπειες 3ης μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

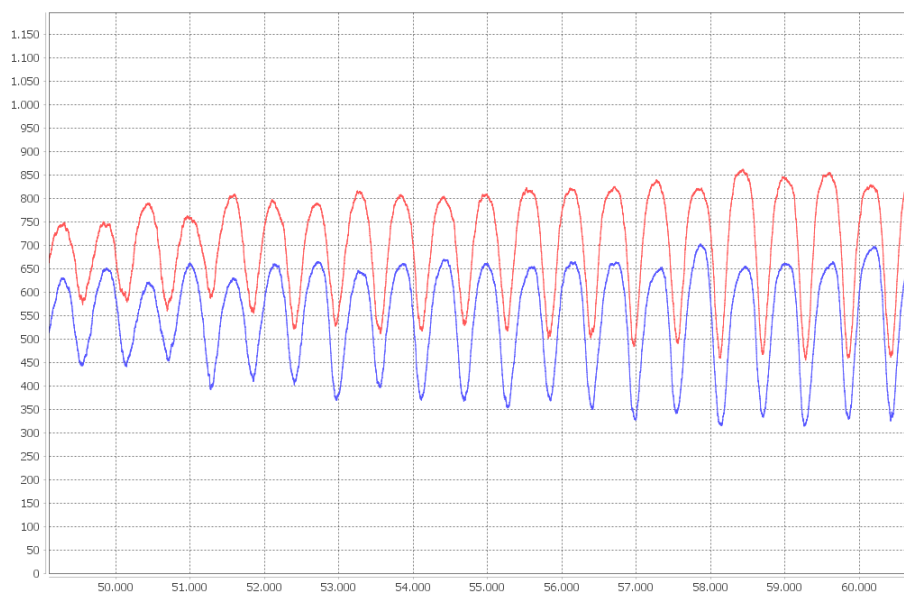


Διαγράμματα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

3.5α: Cell1, Cell2 σε κατάσταση ισορροπίας πριν την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα 0-10000 κύκλοι.

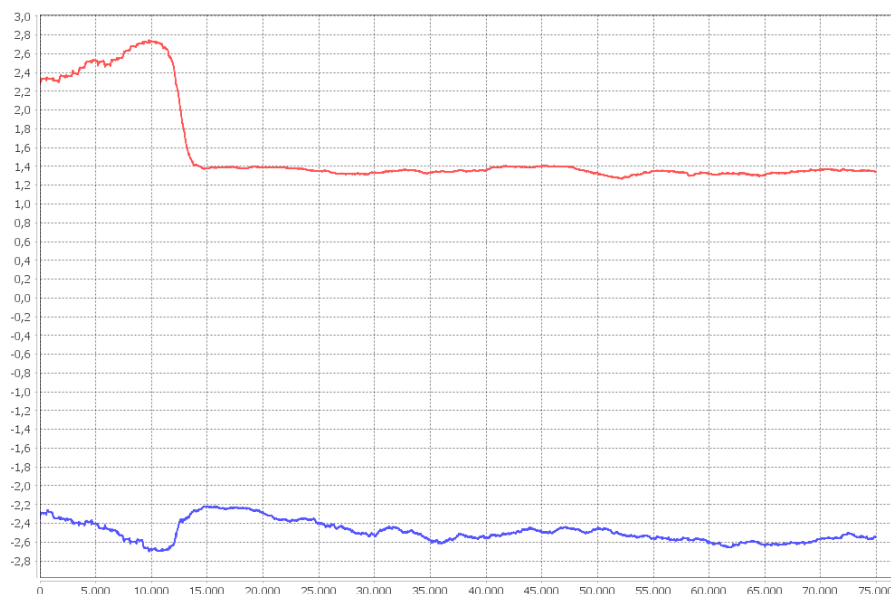


3.5β: Cell1, Cell2 μετά την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα. Χρονικό διάστημα εισόδου τοξικών στοιχείων 10000-30000 κύκλοι. Γίνεται ορατή η διαταραχή της αρχικής ισορροπίας, είναι βεβαίως ελαφρώς ηπιότερη σε σχέση με πριν λόγω της μη ισχυρής τοξικότητας του νοσογόνου παράγοντα.



3.5γ: Cell1, Cell2 σε νέα κατάσταση ισορροπίας με μειωμένους πληθυσμούς, 20000 κύκλους μετά την λήξη της περιόδου εισαγωγής τοξικών στοιχείων. Και εδώ παρατηρείται βελτίωση σε σύγκριση με την προηγούμενη περίπτωση της ισχυρής τοξικότητας.

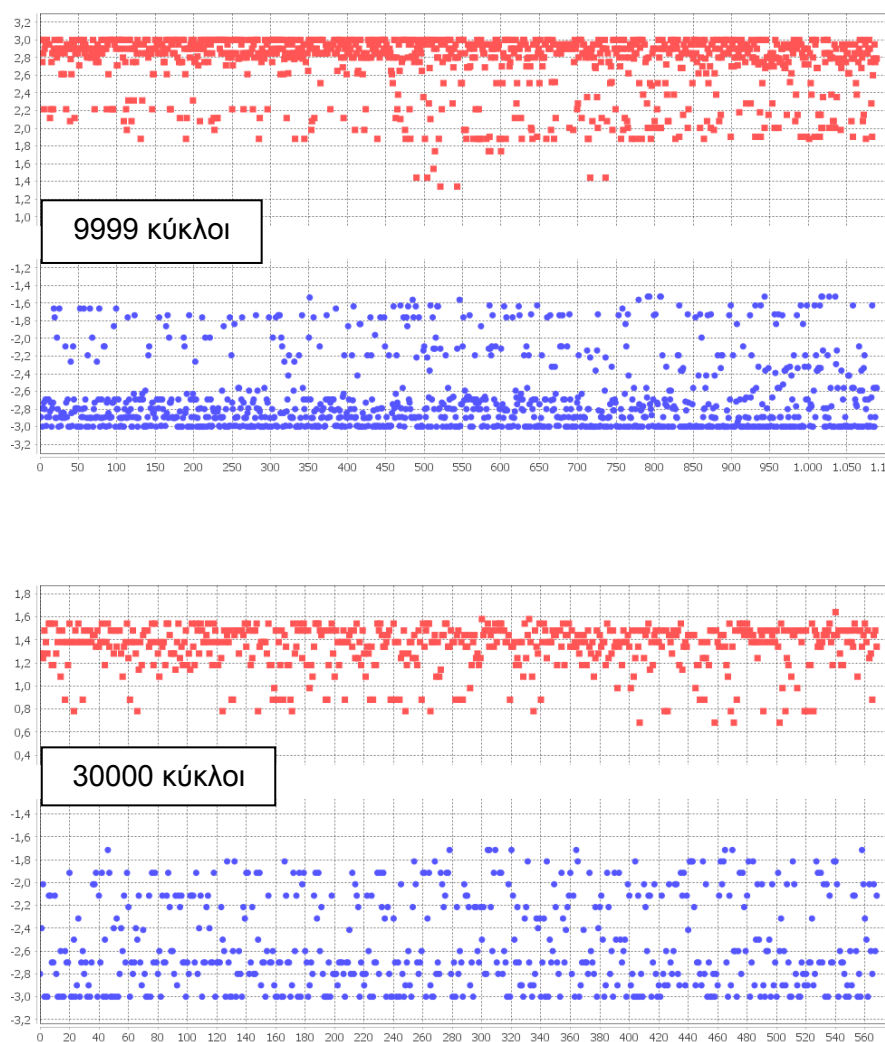
Σχήμα 3.5: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 3)



Σχήμα 3.6: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 3)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των δεύτερων με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ οι τιμές των κατωφλίων.

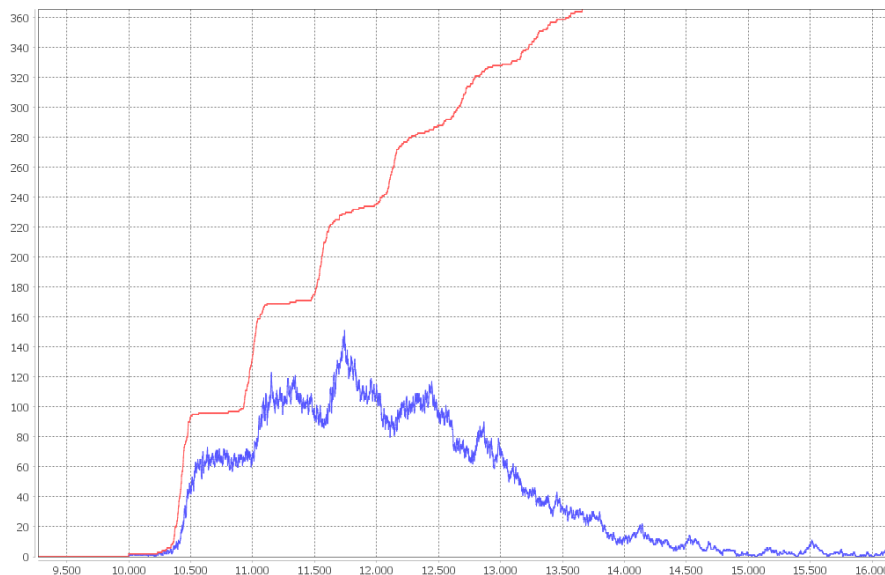
Παρατηρείται πτώση του μέσου υψηλού κατωφλίου (μετά την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα) με σκοπό τα cell1 να αποφύγουν την πρόσληψη τοξικών στοιχείων, που βρίσκονται στην τοξική περιοχή [1.55, 3.0]



Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου θρεπτικών στοιχείων 1, για κάθε κύτταρο φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ του χαμηλού με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 σε ένα συγκεκριμένο κύκλο της προσομοίωσης, στον άξονα Υ φαίνονται οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρείται με σύγκριση των δύο διαγραμμάτων για τις χρονικές στιγμές $t=9999$ (αμέσως πριν την "επίθεση" από τον νοσογόνο παράγοντα) και $t=30000$ (μετά την λήξη της επίθεσης) ότι σχεδόν όλα τα κύτταρα που έχουν επιβιώσει στο σύστημα μετά την λήξη της "επίθεσης" από τον νοσογόνο παράγοντα, έχουν υψηλό κατώφλι μικρότερο από 1.6. Υπάρχει δηλαδή η προσαρμογή που φαίνεται και στο προηγούμενο διάγραμμα με σκοπό την αποφυγή πρόσληψης τοξικών στοιχείων.

Σχήμα 3.7 Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 3)



Σχήμα 3.8: Διάγραμμα πλήθους τοξικών στοιχείων και μολυσμένων κυττάρων (Πείραμα 3)

Διάγραμμα του πλήθους των τοξικών στοιχείων και του πληθυσμού των μολυσμένων κυττάρων 1 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των μολυσμένων κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με μπλε χρώμα ενώ των τοξικών στοιχείων με κόκκινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων.

Παρατηρούμε ότι το πλήθος των κυττάρων 1 που μολύνονται μετά τους 14000 κύκλους είναι πολύ μικρό και με καθοδική τάση, λόγω της προσαρμογής που σημειώθηκε στο υψηλό κατώφλι, για αποφυγή αναγνώρισης και πρόσληψης τοξικών στοιχείων.

Ανάλυση αποτελεσμάτων

- Παρατηρούμε ότι στην νέα ισορροπία στην οποία καταλήγει το σύστημα μετά την "επίθεση" οι μέγιστες τιμές των πληθυσμών των κυττάρων 1 και 2 είναι υψηλότερες σε σχέση με πριν (850 και 700 έναντι 600 και 500 στην προηγούμενη περίπτωση). Αυτό είναι λογικό γιατί στην προηγούμενη περίπτωση κάθε πρόσληψη τοξικού στοιχείου οδηγούσε σε θάνατο, ενώ εδώ τα κύτταρα 1 έχουν δύο ευκαιρίες ανάκαμψης πριν να πεθάνουν.
- Η προσαρμογή των κυττάρων 1 ώστε να αποφύγουν την πρόσληψη θρεπτικών στοιχείων 1 από την τοξική περιοχή φαίνεται και πάλι ξεκάθαρα από τα Σχήματα 3.6 και 3.7.
- Τέλος από το Σχήμα 3.8 φαίνεται ότι όταν έχει επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή προσαρμογή από τα κύτταρα, αναφορικά με το υψηλό τους κατώφλι, ο αριθμός αυτών που μολύνονται συνεχώς φθίνει.

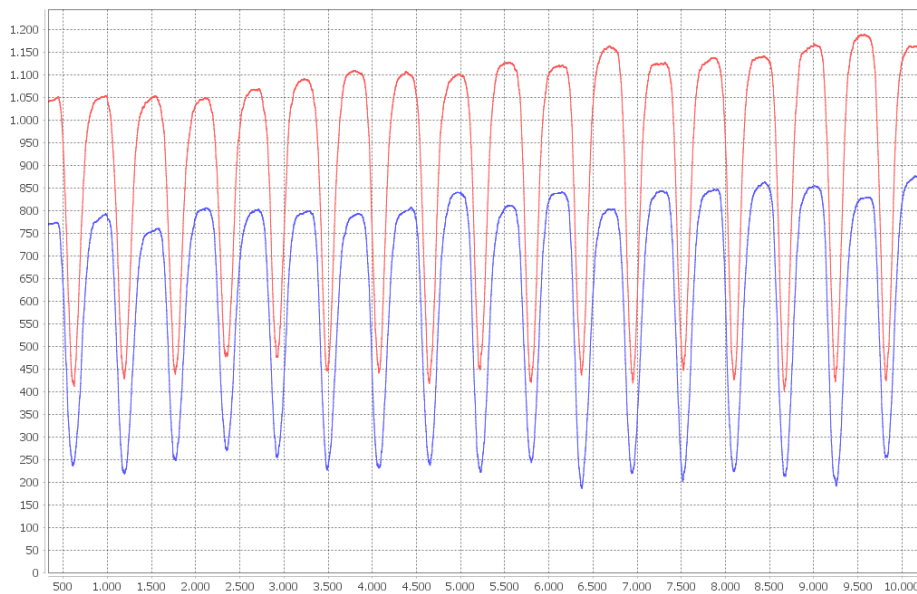
3.5.3 Πείραμα 4

Στόχος : Έλεγχος επίδρασης τοξικού παράγοντα, ήπιας τοξικότητας και δύο τοξικών περιοχών στο κυτταρικό σύστημα του σωματικού μοντέλου

Παράμετροι

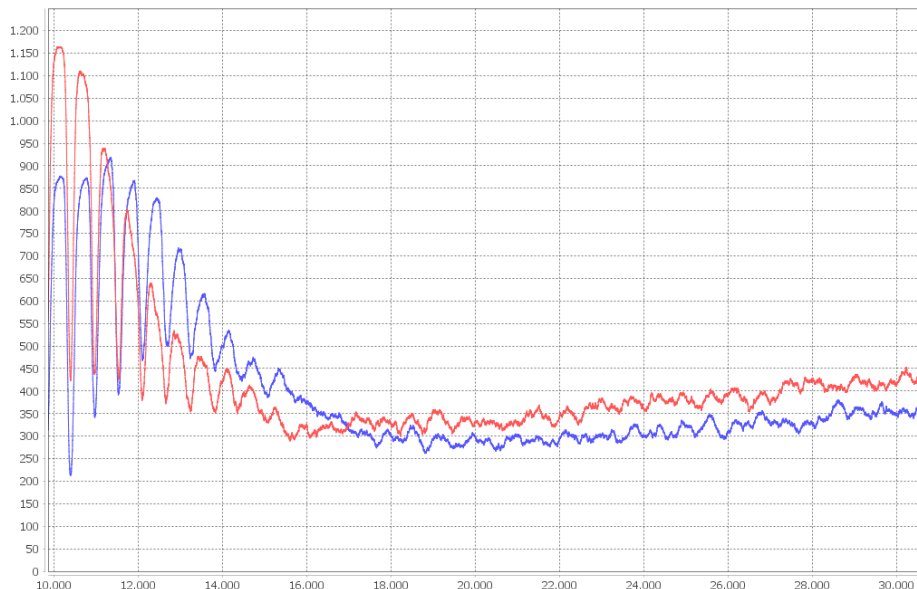
Πίνακας 3.14: Αρχικές παράμετροι πειράματος 4

Παράμετροι τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[-3.0, -2.0) και (2.0, 3.0]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000-30000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ήπια
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες 1ης μόλυνσης	2* energyToDivide 3* energyToProduceFood
Συνέπειες 2ης μόλυνσης	3* energyToDivide 4* energyToProduceFood
Συνέπειες 3ης μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

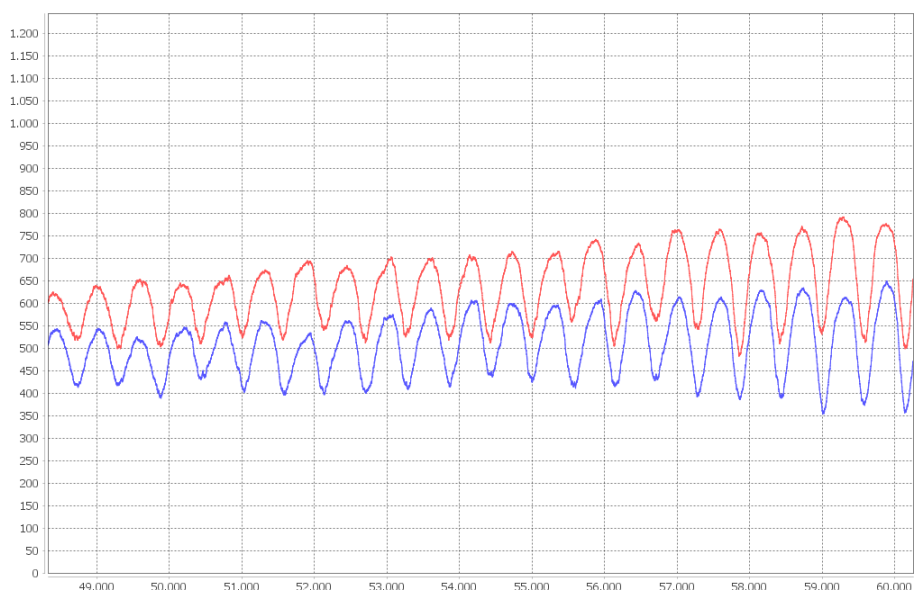


Διαγράμματα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

3.9α: Cell1, Cell2 σε κατάσταση ισορροπίας πριν την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα 0-10000 κύκλοι.

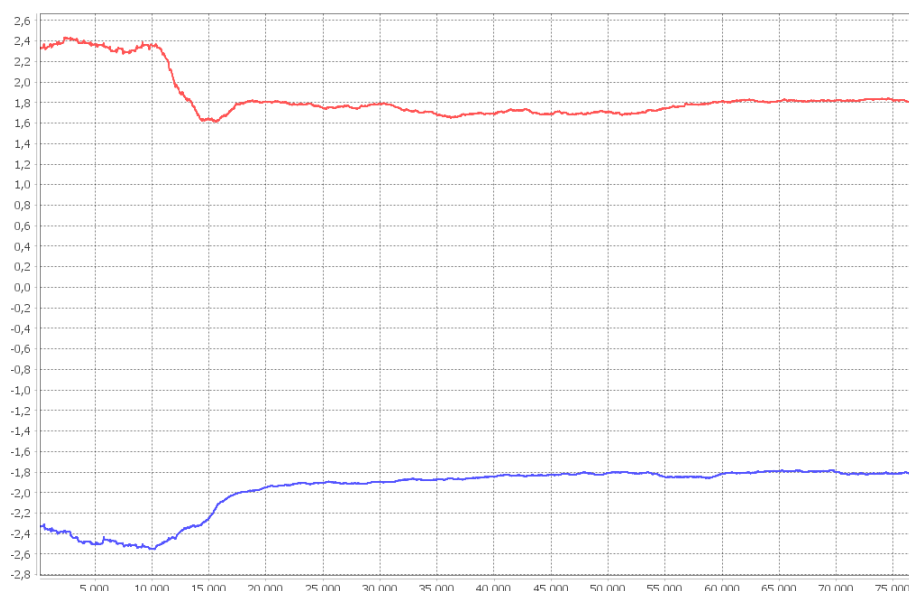


3.9β: Cell1, Cell2 μετά την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα. Χρονικό διάστημα εισόδου τοξικών στοιχείων 10000-30000 κύκλοι. Γίνεται ορατή η διαταραχή της αρχικής ισορροπίας. Παρατηρούμε ότι σε αυτή την περίπτωση λόγω των 2 διαφορετικών τοξικών περιοχών η μείωση των πληθυσμών είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τις προηγούμενες περιπτώσεις, έχοντας μεγαλύτερη επίδραση και από την περίπτωση της ισχυρής τοξικότητας.



3.9γ : Cell1, Cell2 σε νέα κατάσταση ισορροπίας με μειωμένους πληθυσμούς, 20000 κύκλους μετά την λήξη της περιόδου εισαγωγής τοξικών στοιχείων. Οι πληθυσμοί στους 60000 κύκλους είναι πολύ κοντά σε αυτούς που συναντήθηκαν στο πείραμα 3 στο αντίστοιχο σημείο, αλλά η εύρεση αυτής της νέας κατάστασης ισορροπίας γίνεται με πιο αργό ρυθμό στο πείραμα 4.

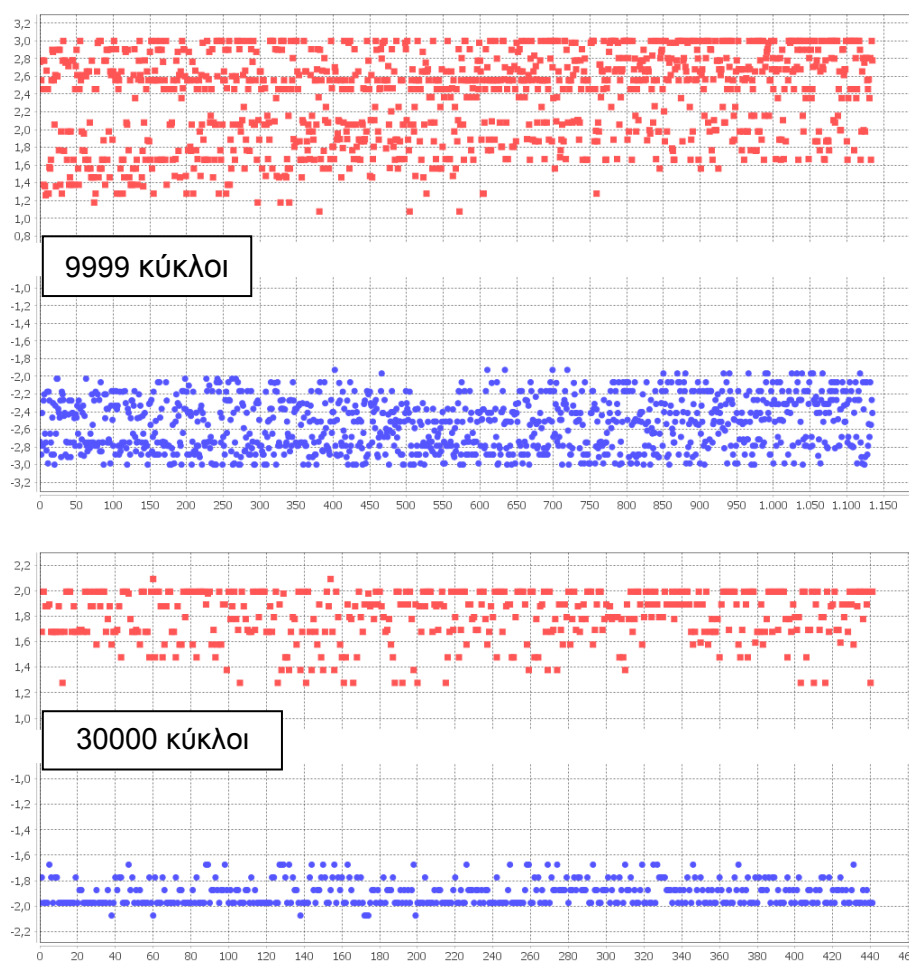
Σχήμα 3.9: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 4)



Σχήμα 3.10: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 4)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των δεύτερων με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

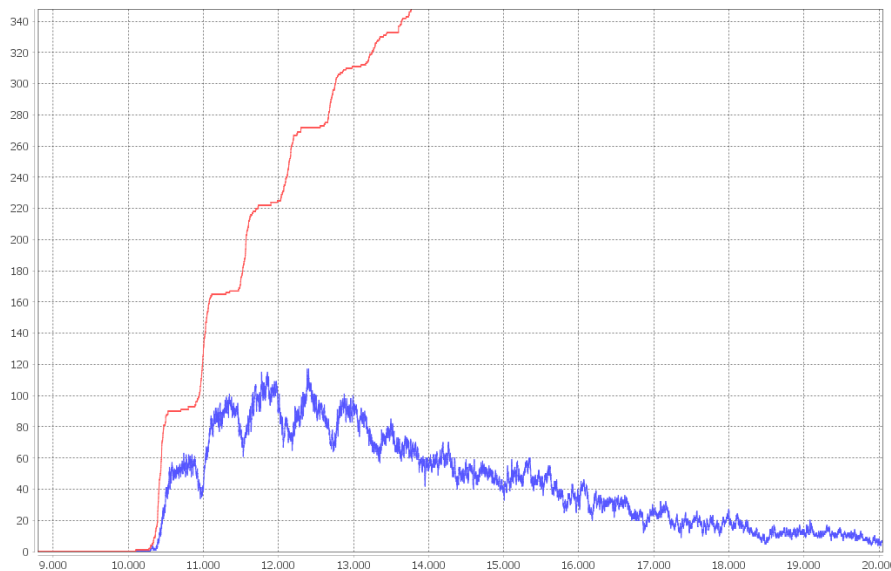
Παρατηρείται περιορισμός του εύρους αναγνώρισης των θρεπτικών στοιχείων 1 (μετά την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα) με σκοπό τα cell1 να αποφύγουν την πρόσληψη τοξικών στοιχείων, που βρίσκονται στις 2 ακραίες τοξικές περιοχές $(-2.0, 3.0]$ και $(2.0, 3.0]$



Σχήμα 3.11: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 4)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου θρεπτικών στοιχείων 1, για κάθε κύτταρο φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ του χαμηλού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 σε ένα συγκεκριμένο κύκλο της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρείται με σύγκριση των δύο διαγραμμάτων για τις χρονικές στιγμές $t=9999$ (αμέσως πριν την "επίθεση" από τον νοσογόνο παράγοντα) και $t=30000$ (μετά την λήξη της επίθεσης) ότι σχεδόν όλα τα κύτταρα που έχουν επιβιώσει στο σύστημα μετά την λήξη της "επίθεσης" από τον νοσογόνο παράγοντα, έχουν υψηλό κατώφλι μικρότερο από 2.0 και χαμηλό μεγαλύτερο από -2.0. Υπάρχει δηλαδή η προσαρμογή που φαίνεται και στο προηγούμενο διάγραμμα με σκοπό την αποφυγή πρόσληψης τοξικών στοιχείων από τις 2 πλέον τοξικές περιοχές.



Σχήμα 3.12: Διάγραμμα πλήθους τοξικών στοιχείων και μολυσμένων κυττάρων (Πείραμα 4)

Διάγραμμα του πλήθους των τοξικών στοιχείων και του πληθυσμού των μολυσμένων κυττάρων 1 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των μολυσμένων κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με μπλε χρώμα ενώ των τοξικών στοιχείων με κόκκινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων.

Παρατηρούμε ότι το πλήθος των κυττάρων 1 που μολύνονται μετά την χρονική στιγμή $t=18000$ κύκλοι είναι πολύ μικρός και με καθοδική τάση, λόγω της προσαρμογής που σημειώθηκε στο υψηλό και χαμηλό κατώφλι των κυττάρων 1, για αποφυγή αναγνώρισης και πρόσληψης των τοξικών στοιχείων. Αξίζει όμως να σχολιάσουμε ότι η πτωτική πορεία των μολυσμένων κυττάρων είναι πιο αργή από την αντίστοιχη που παρατηρείται στο πείραμα 3, παρά το γεγονός ότι το πλήθος των τοξικών παραγόντων είναι σχεδόν το ίδιο και στις δύο περιπτώσεις.

Ανάλυση αποτελεσμάτων

- Από τα πληθυσμιακά διαγράμματα του Σχήματος 3.9 παρατηρούμε ότι στην νέα ισορροπία στην οποία καταλήγει το σύστημα μετά την "επίθεση" οι μέγιστες τιμές των πληθυσμών των κυττάρων 1 και 2 είναι χαμηλότερες σε σχέση με πριν (800 και 650 έναντι 850 και 700 στην προηγούμενη περίπτωση). Αυτό σε συνδυασμό με τις χαμηλότερες τιμές κατά την φάση της επίθεσης μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι δύο τοξικές περιοχές καθιστούν δυσκολότερη την προσαρμογή του συστήματος.
- Η προσαρμογή των κυττάρων 1 ώστε να αποφύγουν την πρόσληψη θρεπτικών στοιχείων 1 από τις δύο τοξικές περιοχές φαίνεται από τα διαγράμματα των Σχημάτων 3.10 και 3.11. Αυτό αποδεικνύει ότι η προσαρμογή του συστήματος λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα από το πλήθος και το εύρος των τοξικών περιοχών.
- Τέλος από το Σχήμα 3.12 φαίνεται ότι όταν η προσαρμογή από τα κύτταρα, αναφορικά με το υψηλό και χαμηλό τους κατώφλι, έχει φτάσει ένα ικανοποιητικό επίπεδο, ο αριθμός αυτών που μολύνονται συνεχώς φθίνει.

3.5.4 Άλλα πειράματα

Στην συνέχεια έγιναν δοκιμές για τα παρακάτω σενάρια :

Πίνακας 3.15: Πρόσθετα πειράματα με παραλλαγές τοξικότητας

	1	2	3	4
Τοξικότητα	Ισχυρή	Ήπια	Ισχυρή	Ήπια
Τοξική περιοχή	[1.55, 3.0]	[1.55, 3.0]	[-3.0, -2.0) & (2.0, 3.0]	[-3.0, -2.0) & (2.0, 3.0]
Χρόνος επίθεσης	Συνεχής >10χιλ	Συνεχής >10χιλ	Συνεχής >10χιλ	Συνεχής >10χιλ

	5	6	7	8
Τοξικότητα	Ισχυρή	Ήπια	Ισχυρή	Ήπια
Τοξική περιοχή	[1.55, 3.0]	[1.55, 3.0]	[-3.0, -2.0) & (2.0, 3.0]	[-3.0, -2.0) & (2.0, 3.0]
Χρόνος επίθεσης	10χιλ-30χιλ & 70χιλ-90χιλ	10χιλ-30χιλ & 70χιλ-90χιλ	10χιλ-30χιλ & 70χιλ-90χιλ	10χιλ-30χιλ & 70χιλ-90χιλ

Λόγω του ότι παρατηρήθηκε γενικά η ίδια συμπεριφορά από το σύστημα δεν θα παρουσιαστούν τα διαγράμματα των 8 παραπάνω δοκιμών.

Οι παρατηρήσεις που συνοψίζουν τα αποτελέσματα όλων των προσομοιώσεων που πραγματοποιήθηκαν μέχρι στιγμής είναι οι ακόλουθες :

- ✓ Τα κύτταρα τύπου 1 μετακινούν τα εύρη αναγνώρισής τους για τα θρεπτικά στοιχεία τύπου 1, ώστε να αποφύγουν την πρόσληψη στοιχείων που ανήκουν στην τοξική περιοχή. Επιβιώνουν δηλαδή από την πρώτη επίθεση και γεννιούνται στην συνέχεια κατά συντριπτική πλειοψηφία κύτταρα που δεν αναγνωρίζουν τοξικά στοιχεία.
- ✓ Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, που κυμαίνεται μεταξύ 20000 και 30000 κύκλων το σύστημα βρίσκει μια νέα κατάσταση ισορροπίας.
- ✓ Η νέα κατάσταση ισορροπίας χαρακτηρίζεται από χαμηλότερους πληθυσμούς για τα κύτταρα 1 και 2, οι μέγιστες τιμές των οποίων δεν ξεπερνούν το 50 με 65% των αντίστοιχων κατά την αρχική ισορροπία.
- ✓ Η πιο επιζήμια κατάσταση για το κυτταρικό σύστημα είναι όπως αναμένεται αυτή που χαρακτηρίζεται από ισχυρή τοξικότητα.
- ✓ Τέλος η κατάσταση που οδηγεί σε πιο αργή προσαρμογή είναι αυτή με τις 2 τοξικές περιοχές, διότι απαιτεί την αλλαγή τόσο στο υψηλό όσο και στο χαμηλό κατώφλι αναγνώρισης στοιχείων 1.

Έχοντας λοιπόν εξετάσει τις συνέπειες που έχει στο σύστημα η διαταραχή της αρχικής ισορροπίας μεταξύ των δύο κυτταρικών πληθυσμών, λόγω της εισόδου του νοσογόνου παράγοντα, μπορούμε να καταλάβουμε την σημασία ύπαρξης ενός τρίτου πληθυσμού κυττάρων που θα είναι επιφορτισμένα με την απομάκρυνσή του από το σύστημα.

3.6 Σωματικό μοντέλο και ανοσοποιητικό σύστημα

Στην ενότητα αυτή περιγράφεται η προσθήκη ενός τρίτου πληθυσμού κυττάρων, αυτών του ανοσοποιητικού συστήματος. Στα περισσότερα μοντέλα που είναι διαθέσιμα στην βιβλιογραφία, η περιγραφή των κυττάρων του ανοσοποιητικού είναι αρκετά ακριβής, δηλαδή γίνεται προσπάθεια να αναπαρασταθούν πιστά συγκεκριμένοι τύποι όπως τα T ή τα B λεμφοκύτταρα ή τα μακροφάγα, με το βάρος να πέφτει στο κομμάτι της αναπαράστασης του λειτουργικού τους ρόλου (του τρόπου που αντιδρούν έναντι ενός συγκεκριμένου παθογόνου για παράδειγμα). Στα μοντέλα της παρούσας διπλωματικής γίνεται μία πιο αφηρημένη υλοποίηση και ταυτόχρονα μία προσπάθεια να προσεγγιστεί το θέμα της δράσης των κυττάρων αυτών υπό το πρίσμα της αυτο-οργάνωσης του συστήματος, που αποτελείται πλέον από τρεις κυτταρικούς πληθυσμούς. Επίσης λαμβάνεται υπόψη το "ενεργειακό κόστος" της ύπαρξης ενός τρίτου πληθυσμού στο σύστημα, αναπτύσσοντας κανόνες που περιγράφουν το πώς ένα τέτοιο κύτταρο εξασφαλίζει την ενέργειά του. Αφού λοιπόν ολοκληρωθεί η περιγραφή του μοντέλου με την προσθήκη κυττάρων του ανοσοποιητικού και παρουσιασθούν επίσης τα αποτελέσματά του με διαγραμματικό τρόπο, θα είμαστε σε θέση να ενοποιήσουμε τα τρία μοντέλα σε ένα, μέσω του οποίου θα εξετάσουμε την συνεισφορά του ανοσοποιητικού έναντι του νοσογόνου παράγοντα.

3.6.1 Κύτταρα του ανοσοποιητικού

Στην ενότητα περιγραφής του σωματικού μοντέλου είχαμε τοποθετήσει στους agents του μοντέλου τα κύτταρα τύπου 1 και κύτταρα τύπου 2. Πλέον στην ίδια κατηγορία θα ανήκουν και τα immune cells. Τα κύτταρα αυτά έχουν μοντελοποιηθεί σαν μια κατηγορία κυττάρων που μοιάζουν αρκετά με τα cell1 και 2. Μπορούν να κινούνται τυχαία, να διαιρούνται, να προσλαμβάνουν τροφή (θρεπτικά στοιχεία τύπου 1) από το περιβάλλον και να πεθαίνουν λόγω έλλειψης τροφής ή λόγω γήρανσης. Βέβαια δεν παράγουν κάποιο κυτταρικό προϊόν και δεν αφήνουν τίποτα πίσω στο σύστημα κατά τον θάνατό τους. Από τη στιγμή που όπως έχουμε ορίσει τα κύτταρα αυτά προσλαμβάνουν θρεπτικά στοιχεία τύπου 1, μπορούν να προσλαμβάνουν και τοξικά στοιχεία, με την διαφορά ότι κάθε φορά που το κάνουν παίρνουν την τριπλάσια ενέργεια σε σχέση με τα μη τοξικά (ο σκοπός της συγκεκριμένης παραδοχής θα εξηγηθεί στην ενότητα 3.8). Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται συγκριτικά οι διαφορές των τριών κυτταρικών τύπων :

Πίνακας 3.16: Κύριες διαφορές στις παραμέτρους των Cell 1, Cell 2, Immune cells

Παράμετρος	Cell1	Cell2	Immune cell
Προσλαμβάνει	Nutrient1, Nutrient2, FoodProduct2	Nutrient2, FoodProduct1	Nutrient1
Παράγει	FoodProduct1	FoodProduct2	–
Ενέργεια για διαίρεση	5	4	3
Ενέργεια από nutrient 1	2	–	1 ή 3
Ενέργεια μετά από διαίρεση	(= 0)	(= 0)	(mod 2)
Θάνατος λόγω γήρανσης	1000 κύκλοι	1000 κύκλοι	1200 κύκλοι
Θάνατος λόγω έλλειψης τροφής	450 κύκλοι	350 κύκλοι	900 κύκλοι

Σχετικά με την κυτταρική διαίρεση εφαρμόζεται ο μηχανισμός της διαίρεσης με εξέλιξη (με mutation rate=10% όσο και για τα cell1,2). Η αρχικοποίηση των άνω και κάτω κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων τύπου 1, των κυττάρων αυτών γίνεται από το ίδιο διάστημα που γίνεται και των κυττάρων τύπου 1.

3.6.2 Αλλαγές στην υλοποίηση των τάξεων

Η μοναδική αλλαγή στο υπάρχον κομμάτι της υλοποίησης, είναι η προσθήκη της τάξης ImmuneCell στο πακέτο model. Επίσης η δημιουργία μιας αφηρημένης τάξης τύπου Agent που συγκεντρώνει τις κοινές ιδιότητες και μεθόδους των Cell, ImmuneCell.

Πίνακας 3.17: Οργάνωση λογισμικού (version 2.0)

Οντότητες	Τάξεις JAVA		Πακέτα JAVA
κύτταρα 1	Cell	Agent	model
κύτταρα 2			
κύτταρα ανοσοποιητικού	ImmuneCell		
θρεπτικά στοιχεία 1	Substance		
θρεπτικά στοιχεία 2			
κυτταρικά προϊόντα 1			
κυτταρικά προϊόντα 2			
κελιά του διδιάστατου πίνακα	GridPatch		
προσομοίωση	Simulation		
διαγράμματα	LineChart		view
	ScatterPlot		
οπτικοποίηση προσομοίωσης	GridView		
χειρισμός αιτημάτων χρήστη	Simulator		controller

3.6.3 Αλγόριθμος προσομοίωσης

Ακολουθεί πίνακας που περιέχει τις κυριότερες μεταβλητές των κυττάρων του ανοσοποιητικού.

Πίνακας 3.18: Κύριες παράμετροι των Immune cells

ImmuneCell	
Μεταβλητή	Τιμή
age	0
energyToDivide	3
maxAge	1200
foodAge	0
maxFoodAge	900
hasMovedInCycle	False
foundFood	False
dead	False

Η συμπεριφορά των κυττάρων του ανοσοποιητικού μπορεί να συνοψιστεί στις γραμμές του ψευδοκώδικα που ακολουθεί.

```

for each immCell in Agents do
    immCell.age += 1;
    if(immCell.age == maxAge || immCell.foodAge == maxFoodAge)
        immCell.dead = true;
//-----
    if(immCell.hasMovedInCycle == false)
        i = Random(1, 8);
        nextPosition = nearbyEmptyPositions[i];
        immCell.position = nextPosition;
//-----
    if(immCell.energy ≥ energyToDivide)
        immCell child = new ImmuneCell();
        p = Random(0, 1);
        if(p ≤ 0.9)
            child.inheritThresholds();
        else
            child.changeThresholds();
//-----
    if(immCell.N1LowThreshold ≤ Nutrient1.type
        ≤ immCell.N1HighThreshold)
        if(Nutrient1.isToxic() == true)

```

```

        immCell.energy += 3;
        immCell.foundFood = true;
    else
        immCell.energy += 1;
        immCell.foundFood = true;
    if (immCell.foundFood == false)
        immCell.foodAge += 1;
//-----

```

3.7 Αποτελέσματα σωματικού μοντέλου και ανοσοποιητικού

Αρχικά δοκιμάστηκε η προσθήκη ενός αρχικού πληθυσμού κυττάρων του ανοσοποιητικού διατηρώντας σταθερές τις παραμέτρους των αρχικών θρεπτικών στοιχείων που υπάρχουν στο σύστημα και αυτών που εισάγονται με την μορφή ανατροφοδότησης. Όπως φαίνεται όμως και από το πληθυσμιακό διάγραμμα των κυττάρων του ανοσοποιητικού (Σχήμα 3.13), οι παράμετροι αυτές πρέπει να αλλάξουν, καθώς ο πληθυσμός μηδενίζεται λίγο μετά τους 15000 κύκλους.



Διάγραμμα του πληθυσμού των ζωντανών κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με κόκκινο χρώμα. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων. Λίγο μετά τους 15000 κύκλους έχουν πεθάνει όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

Σχήμα 3.13: Διάγραμμα πλήθους κυττάρων του ανοσοποιητικού

Έπειτα από μια σειρά δοκιμών, όμοιες με εκείνες που περιγράφονται στην ενότητα 6.3 του παραρτήματος, καταλήγουμε στο επόμενο πείραμα.

3.7.1 Πείραμα 5

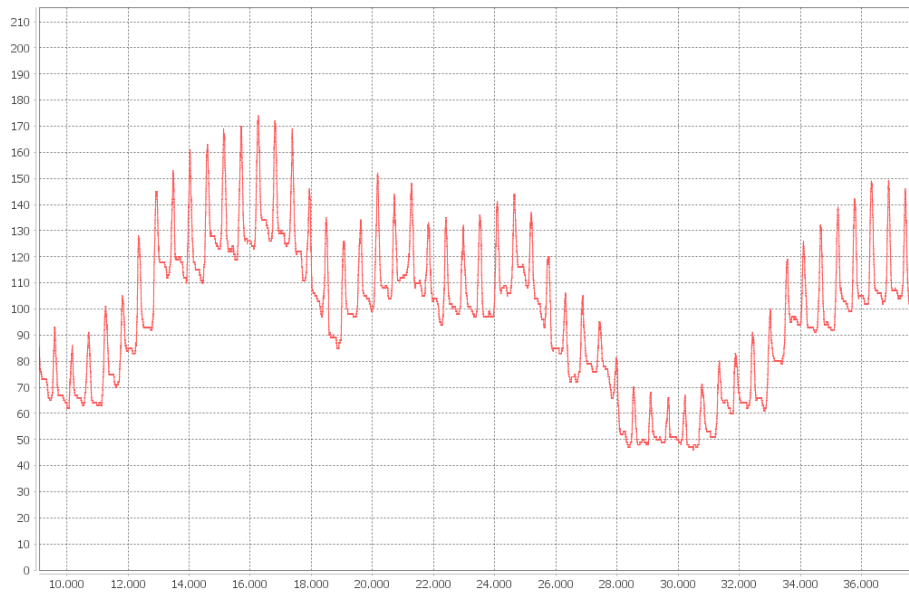
Στόχος : Έλεγχος ισορροπίας του σωματικού κυτταρικού συστήματος με την προσθήκη των κυττάρων του ανοσοποιητικού

Παράμετροι

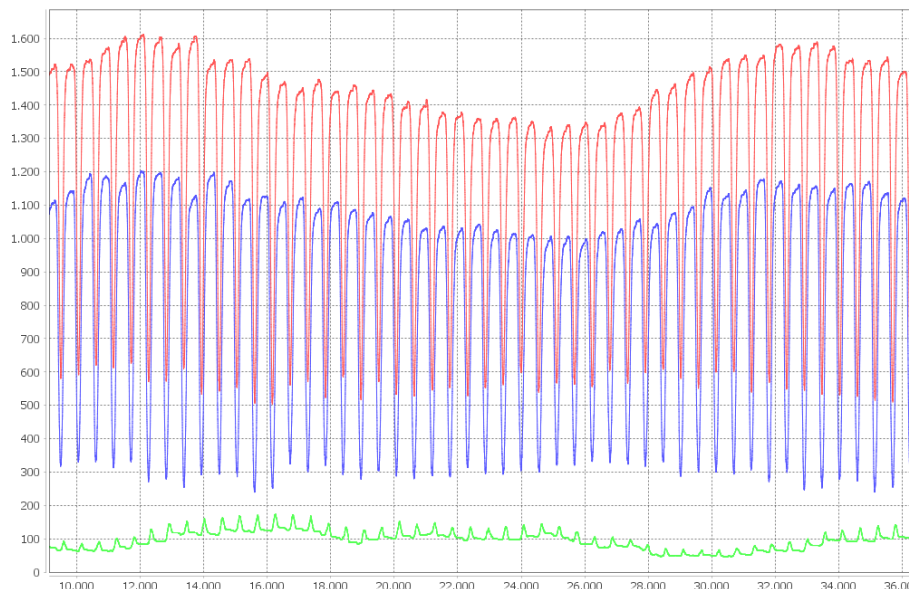
Πίνακας 3.19: Αρχικές παράμετροι πειράματος 5

Παράμετροι προσομοίωσης	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πληθυσμός ανοσοποιητικών κυττάρων	20
Αρχικό πλήθος nutrient1	3000
Αρχικό πλήθος nutrient2	3000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	30
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	26

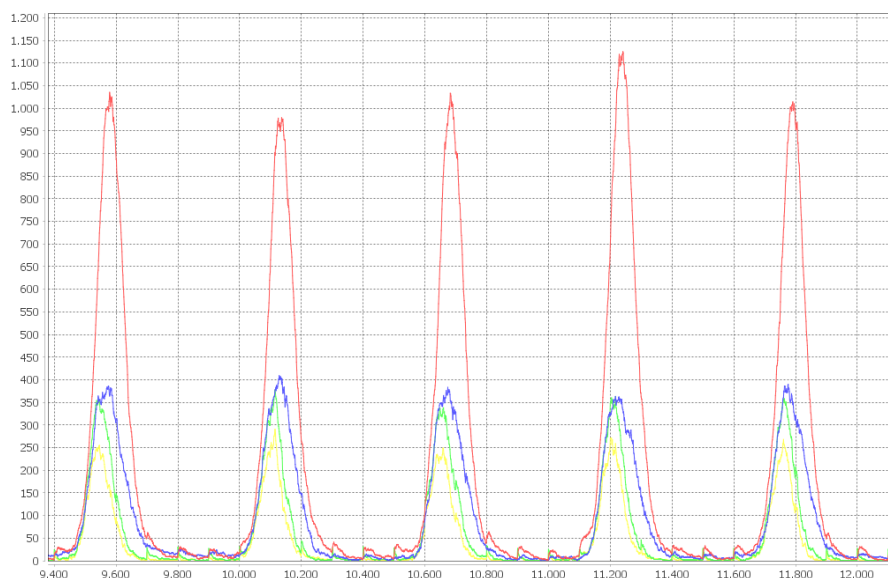
Για τις εσωτερικές παραμέτρους των κυττάρων του ανοσοποιητικού χρησιμοποιούνται οι τιμές του Πίνακα 3.12.



3.14α: Διάγραμμα του πληθυσμού των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την προσομοίωση. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με κόκκινο χρώμα. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.



3.14β: Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1, 2 και ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, των κυττάρων τύπου 2 με μπλε και του ανοσοποιητικού με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων. Λόγω της τριπλής πλέον ισορροπίας εμφανίζεται μια επιπλέον περιοδικότητα στις τιμές των πληθυσμών που οφείλεται στο ότι τα cell1 και immune cells ανταγωνίζονται για nutrient1. Έτσι όταν ο ένας πληθυσμός εκ των δύο έχει μέγιστη τιμή, ο άλλος έχει ελάχιστη.



3.14γ: Διάγραμμα του πλήθους των θρεπτικών στοιχείων και κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 φαίνονται με πράσινο χρώμα, τύπου 2 με κίτρινο, των κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 με κόκκινο, τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των χημικών ουσιών. Αυτό που παρατηρούμε είναι ότι παρά το γεγονός ότι η νέα τριπλή ισορροπία διαφέρει σε κάποια σημεία από την αρχική, η περιοδικότητα που χαρακτηρίζει τις συγκεντρώσεις των χημικών ουσιών στο σύστημα παραμένει σχεδόν ίδια.

Σχήμα 3.14: Διαγράμματα κυττάρων και χημικών ουσιών (Πείραμα 5)

Ανάλυση αποτελεσμάτων

Όπως είναι εμφανές και από τα παραπάνω διαγράμματα :

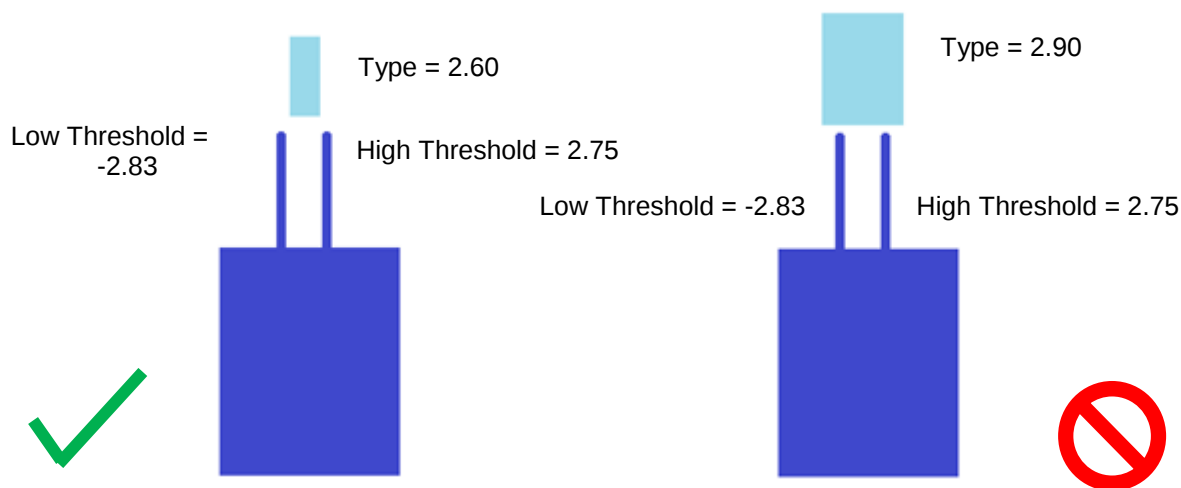
- ✓ Το σύστημα βρίσκει μια κατάσταση ισορροπίας, αποτελούμενο από τρεις διαφορετικούς κυτταρικούς πληθυσμούς, έχει δηλαδή επιτευχθεί ο στόχος της αυτο-οργάνωσής του.
- ✓ Η έννοια της αυτο-οργάνωσης αφορά την ύπαρξη επικοινωνίας μεταξύ των Cell1 και Immune cells, γιατί ενώ είναι ανταγωνιστικά ως προς τον πόρο του συστήματος Nutrient1 καταφέρνουν να "μοιράσουν" τον χώρο των χημικών ουσιών αυτού του τύπου, με τρόπο που διασφαλίζει την συνύπαρξή τους.
- ✓ Η ισορροπία που προκύπτει περιέχει μία επιπλέον περιοδικότητα (Σχήμα 3.14β) λόγω του ότι κάθε φορά που τα Cell1 έχουν την μέγιστη τιμή τους τα Immune cells έχουν την ελάχιστή τους και το αντίστροφο.

3.8 Βασικό μοντέλο ανοσοποιητικού συστήματος

Στην ενότητα αυτή αξιοποιώντας τα ευρήματα που προέκυψαν από τις μέχρι τώρα προσομοιώσεις, προσθέτουμε στο αρχικό σωματικό μοντέλο ταυτόχρονα πλέον τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και τον νοσογόνο παράγοντα, με την χρήση των κατάλληλων τιμών στις αρχικές παραμέτρους. Ο σκοπός είναι να αξιολογήσουμε τις διαφορές στην απόκριση του συστήματος κατά την φάση της "επίθεσης" (και μετά), από τον τοξικό παράγοντα, με και χωρίς τα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

Λόγω του ότι υπάρχουν πολλές παραλλαγές για τον τρόπο που μπορεί να εισαχθεί ο νοσογόνος παράγων, για το διάστημα της "επίθεσης" και για τις συνέπειες στα κύτταρα τύπου 1 που μολύνονται, στην επόμενη ενότητα θα επιλεγεί προς παρουσίαση ένα μέρος αυτών.

Στο κομμάτι των κυττάρων του ανοσοποιητικού αξίζει να επαναλάβουμε τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζουν τον νοσογόνο παράγοντα. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει τα κύτταρα αυτά προσλαμβάνουν θρεπτικά στοιχεία τύπου 1, έτσι έχουν την δυνατότητα να προσλαμβάνουν με τον ίδιο τρόπο και τοξικά θρεπτικά στοιχεία τύπου 1 (εφόσον δηλαδή η τιμή της μεταβλητής type του τοξικού στοιχείου βρίσκεται εντός του εύρους αναγνώρισης των κατωφλίων του κυττάρου του ανοσοποιητικού).



Εικόνα 3.1: Μηχανισμός αναγνώρισης χημικής ουσίας από κύτταρο

Σχηματική αναπαράσταση επιτυχημένης και μη επιτυχημένης αναγνώρισης τοξικών στοιχείων (ανοιχτό γαλάζιο χρώμα) από ένα κύτταρο του ανοσοποιητικού (μπλε χρώμα).

Τέλος σε ό, τι αφορά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, έχουμε επιλέξει να λαμβάνουν την τριπλάσια ενέργεια κάθε φορά που προσλαμβάνουν ένα τοξικό στοιχείο έναντι ενός απλού θρεπτικού στοιχείου τύπου 1, καθώς έτσι προσομοιώνεται η ενεργοποίηση και ταχύτερη αναπαραγωγή των κυττάρων που αναγνωρίζουν και απομακρύνουν τον

νοσογόνο παράγοντα (το βιολογικό κομμάτι αυτό περιγράφηκε στο κεφάλαιο 1 της εισαγωγής) οδηγώντας έτσι, όπως θα δούμε και στην συνέχεια, σε αυξημένους πληθυσμούς κατά την φάση της "επίθεσης" και σε γρηγορότερη αντιμετώπιση της απειλής, από ότι αν είχε επιλεγεί κάποια άλλη τιμή όπως 1 ή 2.

3.9 Αποτελέσματα βασικού ανοσοποιητικού μοντέλου

Στην ενότητα αυτή θα παρατεθούν διαγράμματα από τα σενάρια προσομοιώσεων που φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 3.20: Παραλλαγές τοξικότητας στα πειράματα του βασικού ανοσοποιητικού μοντέλου

	1	2	3	4
Τοξικότητα	Ισχυρή	Ήπια	Ισχυρή	Ήπια
Τοξική περιοχή	[1.55, 3.0]	[1.55, 3.0]	[-3.0, -2.0] & (2.0, 3.0]	[-3.0, -2.0] & (2.0, 3.0]
Χρόνος επίθεσης	10χιλ-30χιλ	10χιλ-30χιλ	10χιλ-30χιλ & 70χιλ-90χιλ	10χιλ-30χιλ & 70χιλ-90χιλ

	5	6
Τοξικότητα	Ισχυρή	Ήπια
Τοξική περιοχή	[1.55, 3.0]	[1.55, 3.0]
Χρόνος επίθεσης	10χιλ-30χιλ & 70χιλ-90χιλ	10χιλ-30χιλ & 70χιλ-90χιλ

Για κάθε μία από αυτές τις έξι περιπτώσεις θα υπάρχουν :

(Α) πληθυσμιακά διαγράμματα για τα κύτταρα τύπου 1 και 2 πριν, κατά την διάρκεια και μετά την "επίθεση".

(Β) πληθυσμιακά διαγράμματα για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, τα μολυσμένα κύτταρα και τον νοσογόνο παράγοντα από την είσοδό του στο σύστημα μέχρι την αντιμετώπισή του.

(Γ) διαγράμματα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 για τα κύτταρα τύπου 1 και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

(Δ) διαγράμματα διασποράς για τα υψηλά και χαμηλά κατώφλια αναγνώρισης των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά τις χρονικές στιγμές : 9999 κύκλους, 16000 κύκλους, 30000 κύκλους και 65000 κύκλους.

Τέλος θα ακολουθήσει η συνολική ανάλυση όλων των αποτελεσμάτων.

3.9.1 Πείραμα 6

Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού έναντι τοξικού παράγοντα με ισχυρή τοξικότητα, μια τοξική περιοχή και ένα χρονικό διάστημα εισαγωγής του στο σύστημα

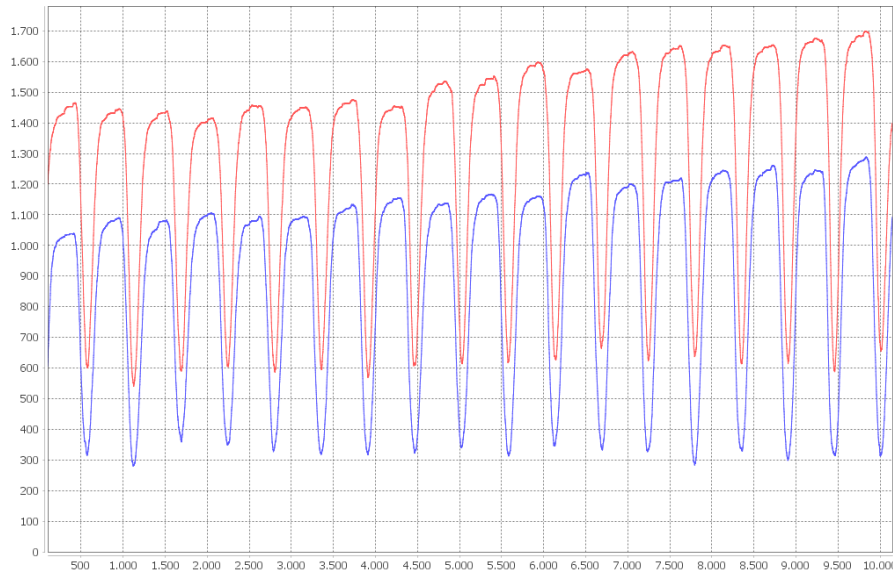
Παράμετροι

Πίνακας 3.21: Αρχικές παράμετροι πειράματος 6

Παράμετροι τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[1.55, 3.0]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000-30000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ισχυρή
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

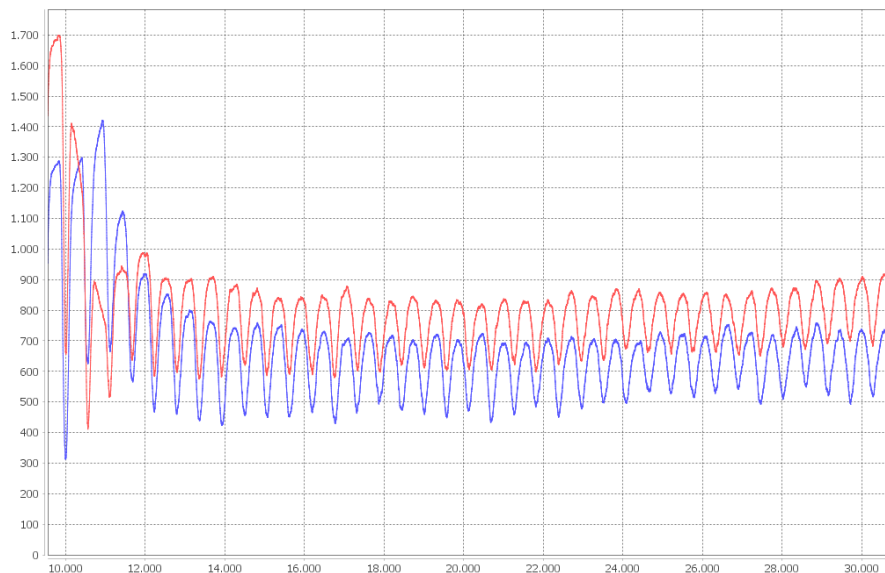
Παράμετροι προσομοίωσης	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πληθυσμός immune cells	20
Αρχικό πλήθος nutrient1	3000
Αρχικό πλήθος nutrient2	3000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	30
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	26

(A)

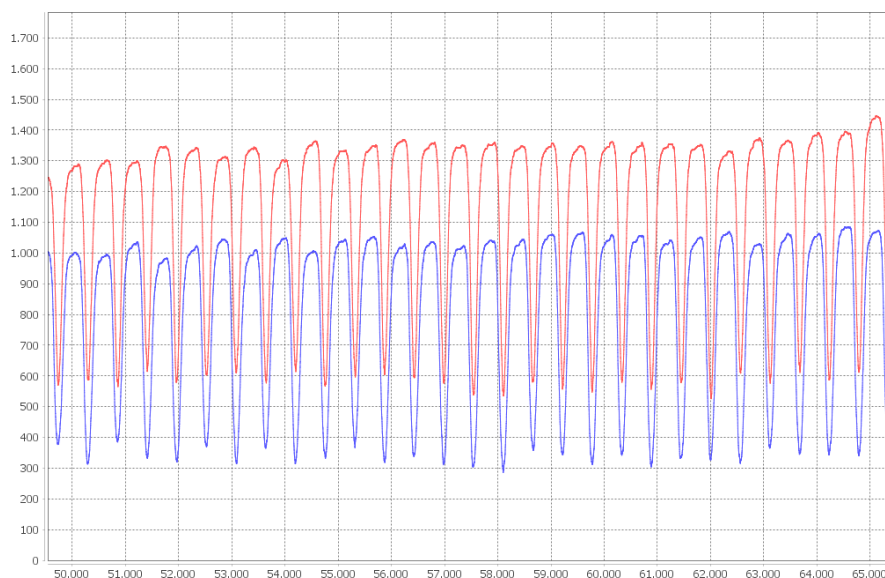


Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, και των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ το πλήθος των κυττάρων.

3.15α: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 0-10000.



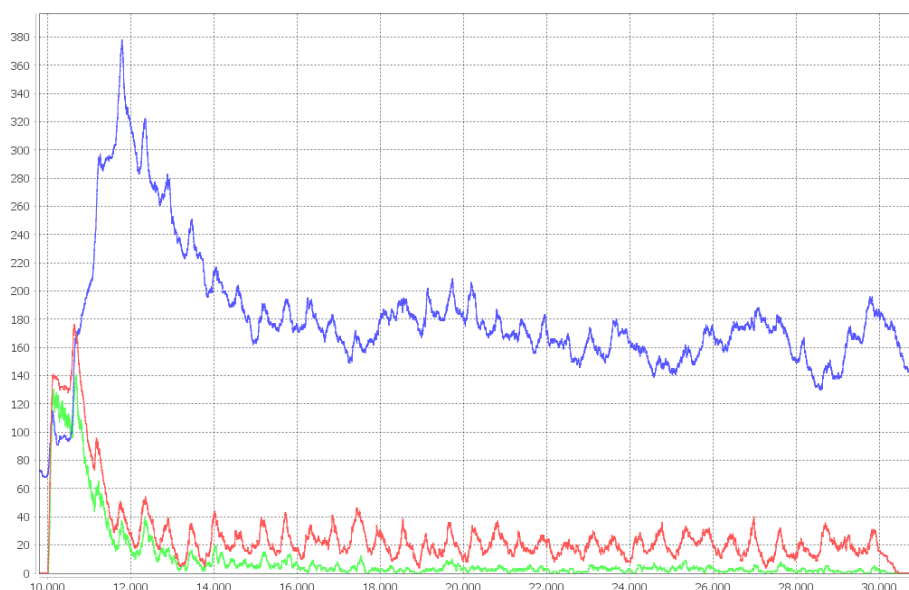
3.15β: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 10000-30000. Διατήραξη της αρχικής ισορροπίας.



3.15γ: μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 50000-65000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.

Σχήμα 3.15: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 6)

(B)

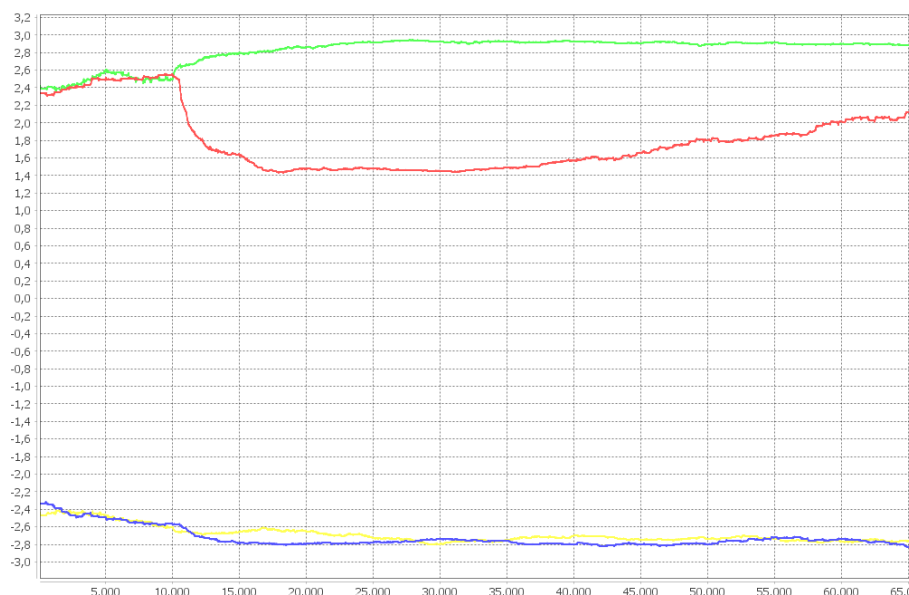


Σχήμα 3.16: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 6)

Διάγραμμα του πλήθους των κυττάρων του ανοσοποιητικού των τοξικών στοιχείων και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί κατά την διάρκεια της "επίθεσης" του νοσογόνου παράγοντα. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με μπλε χρώμα, των τοξικών στοιχείων με κόκκινο και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης και στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων.

Ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 10000-30000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του έχει ολοκληρωθεί μέχρι τους 31000 κύκλους.

(Γ)

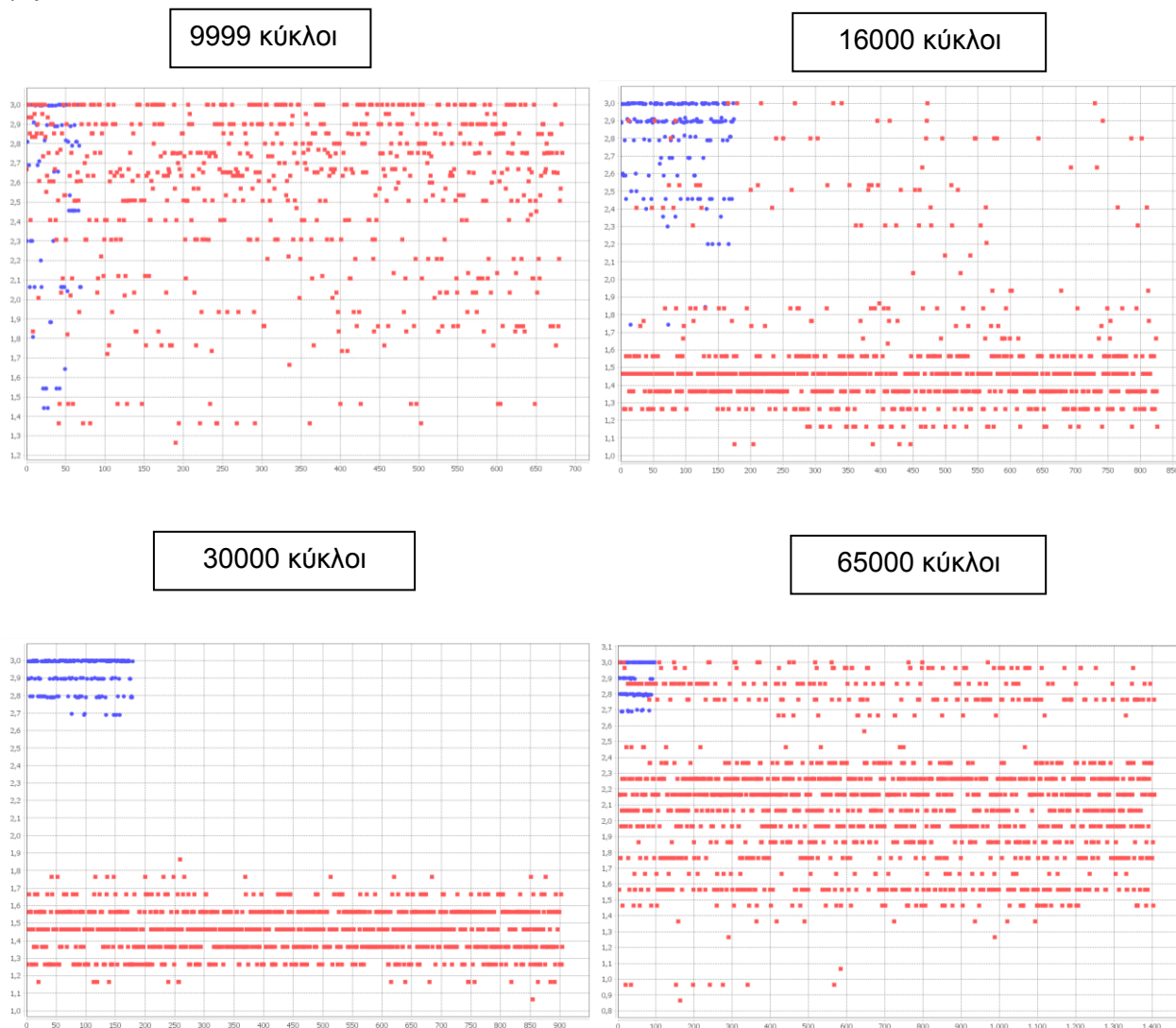


Σχήμα 3.17: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 6)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα και μπλε ενώ των δεύτερων με πράσινο και κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρούμε την προσαρμογή από μέρους των cell1 και immune cells μετά την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα $t=10000$ κύκλους. Τα πρώτα μειώνουν το υψηλό τους κατώφλι για να αποφύγουν την πρόσληψη των τοξικών στοιχείων από την περιοχή [1.55, 3.0]. Τα δεύτερα το αυξάνουν με σκοπό την απομάκρυνση όλων των τοξικών παραγόντων από το σύστημα.

(Δ)



Σχήμα 3.18: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 6)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των υψηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των υψηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή $[1.55, 3.0]$ ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.

3.9.2 Πείραμα 7

Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού έναντι τοξικού παράγοντα με ήπια τοξικότητα, μια τοξική περιοχή και ένα χρονικό διάστημα εισαγωγής του στο σύστημα

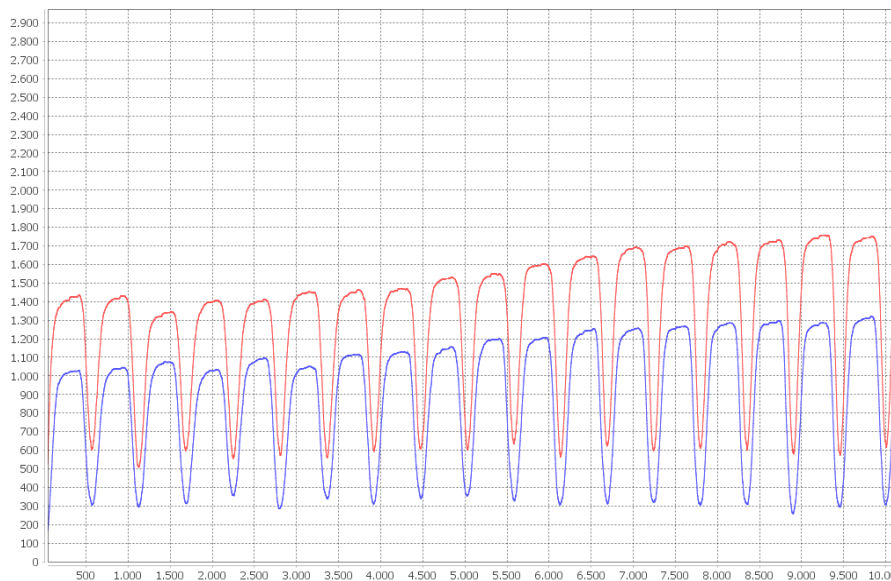
Παράμετροι

Πίνακας 3.22: Αρχικές παράμετροι πειράματος 7

Παράμετροι τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[1.55, 3.0]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000-30000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ήπια
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες 1ης μόλυνσης	2*energyToDivide, 3*energyToProduceFood
Συνέπειες 2ης μόλυνσης	3*energyToDivide, 4*energyToProduceFood
Συνέπειες 3ης μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

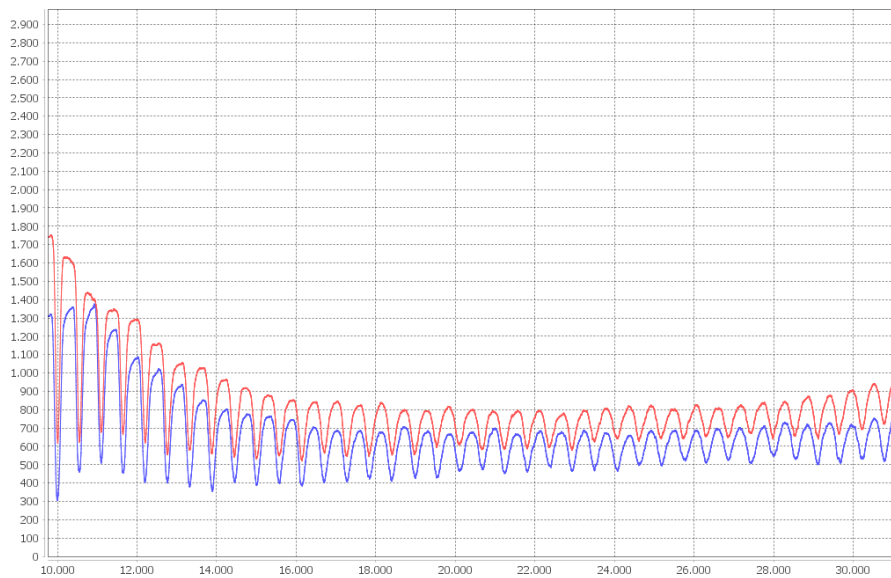
Παράμετροι προσομοίωσης	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πληθυσμός immune cells	20
Αρχικό πλήθος nutrient1	3000
Αρχικό πλήθος nutrient2	3000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	30
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	26

(A)

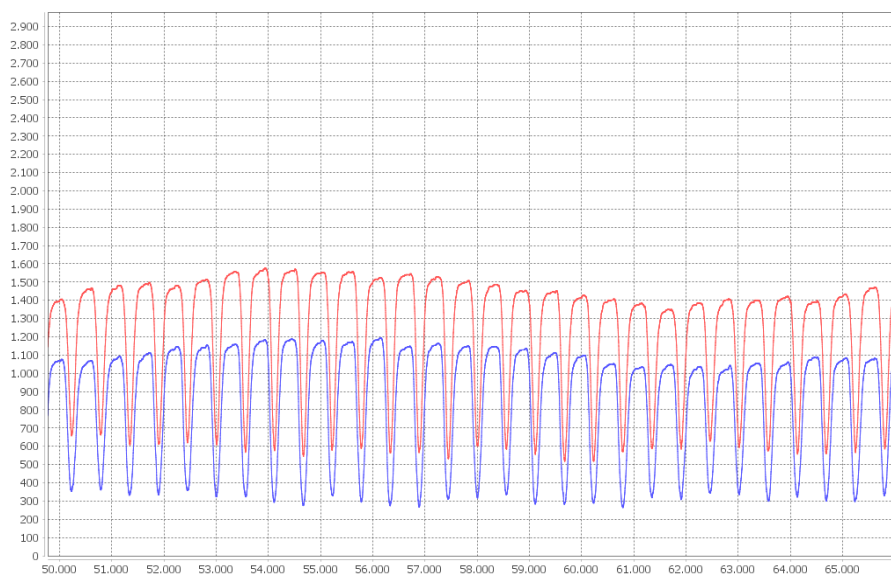


Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, και των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

3.19α: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 0-10000.



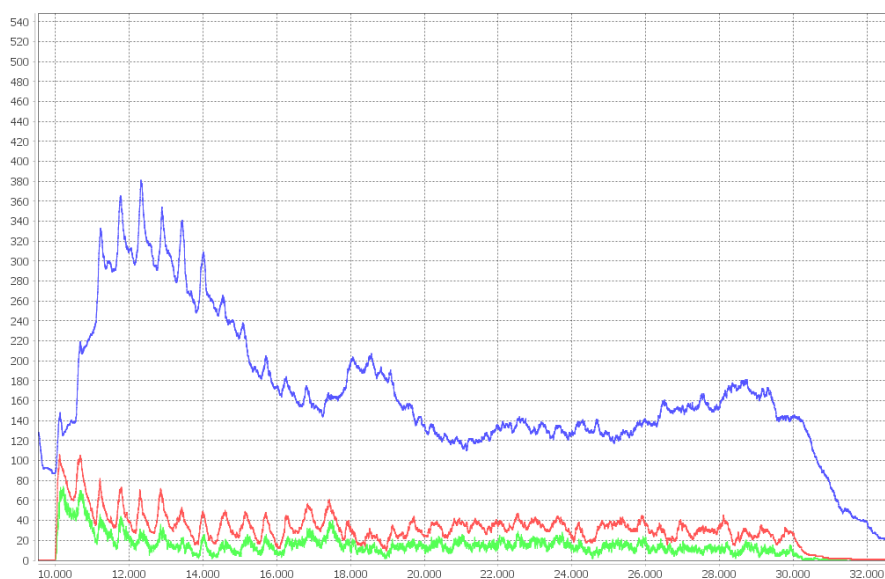
3.19β: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 10000-30000. Διατήραξη της αρχικής ισορροπίας.



3.19γ: μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 50000-65000

Σχήμα 3.19: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 7)

(B)

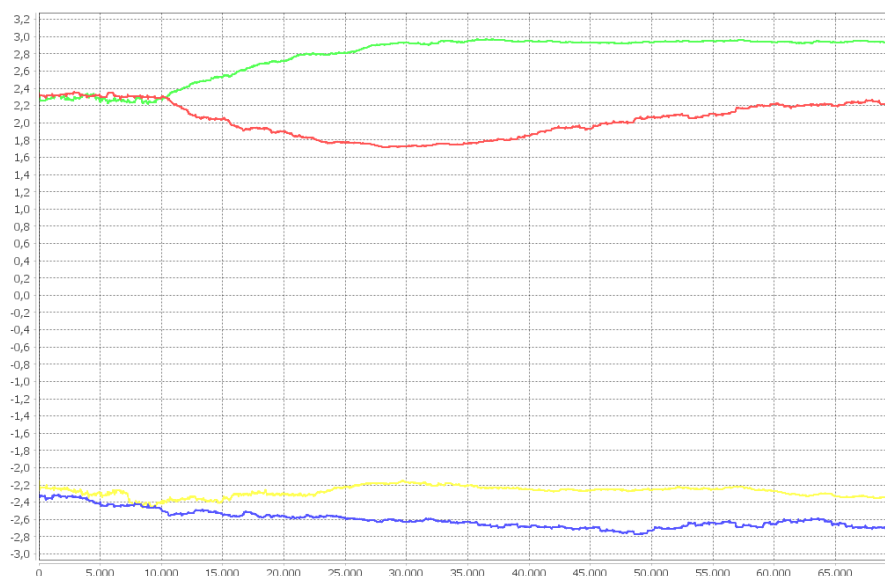


Σχήμα 3.20: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 7)

Διάγραμμα του πλήθους των κυττάρων του ανοσοποιητικού των τοξικών στοιχείων και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί κατά την διάρκεια της "επίθεσης" του νοσογόνου παράγοντα. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με μπλε χρώμα, των τοξικών στοιχείων με κόκκινο και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης και στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων.

Ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 10000-30000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του έχει ολοκληρωθεί μέχρι τους 32000 κύκλους.

(Γ)

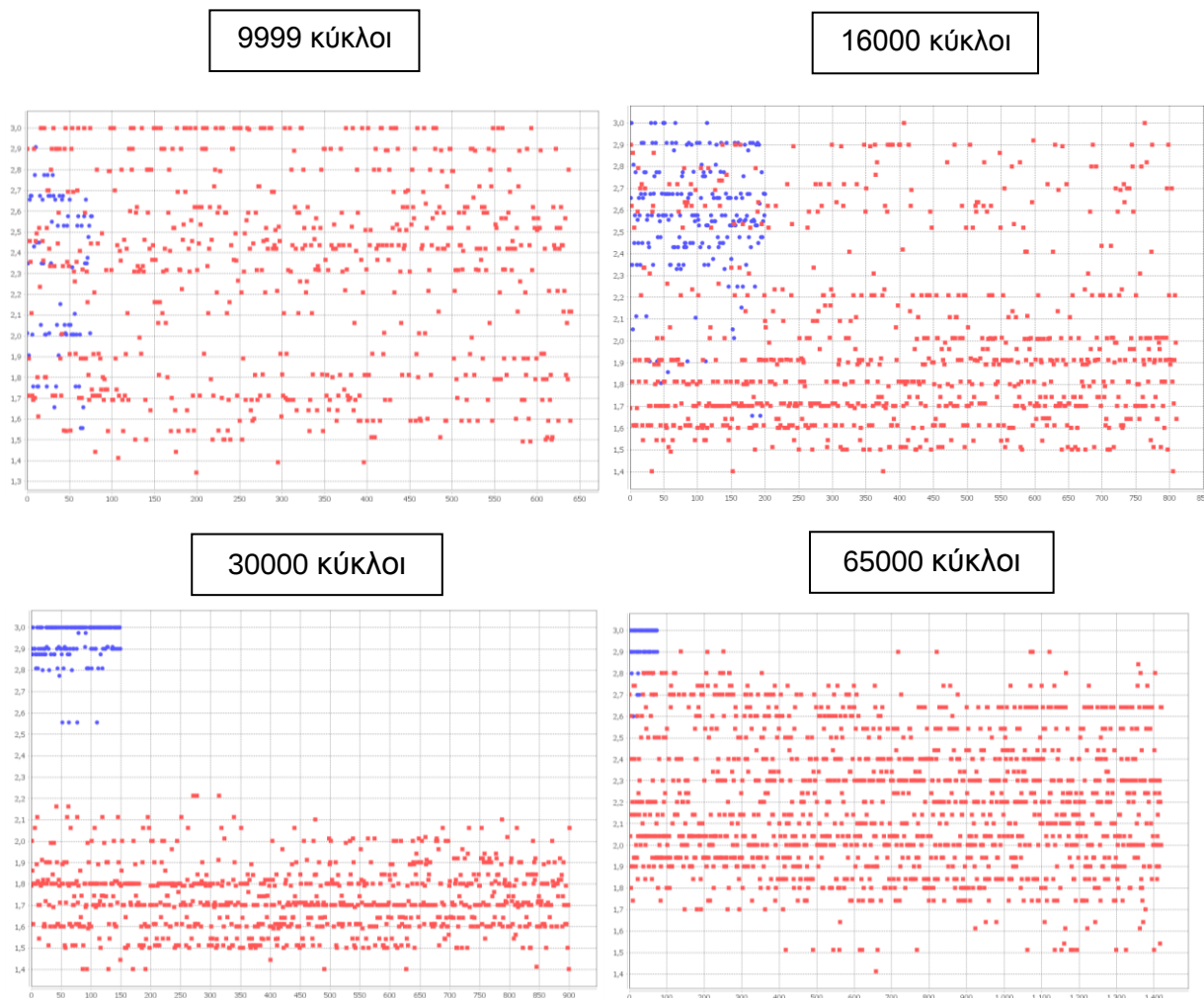


Σχήμα 3.21: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 7)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα και μπλε ενώ των δεύτερων με πράσινο και κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρούμε την προσαρμογή από μέρους των $cell1$ και $immune\ cells$ μετά την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα $t=10000$ κύκλους. Τα πρώτα μειώνουν το υψηλό τους κατώφλι για να αποφύγουν την πρόσληψη των τοξικών στοιχείων από την περιοχή $[1.55, 3.0]$. Τα δεύτερα το αυξάνουν με σκοπό την απομάκρυνση όλων των τοξικών παραγόντων από το σύστημα.

(Δ)



Σχήμα 3.22: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 7)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των υψηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των υψηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή $[1.55, 3.0]$ ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.

3.9.3 Πείραμα 8

Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού έναντι τοξικού παράγοντα με ισχυρή τοξικότητα, δύο τοξικές περιοχές και δύο χρονικά διαστήματα εισαγωγής του στο σύστημα

Παράμετροι

Πίνακας 3.23: Αρχικές παράμετροι πειράματος 8

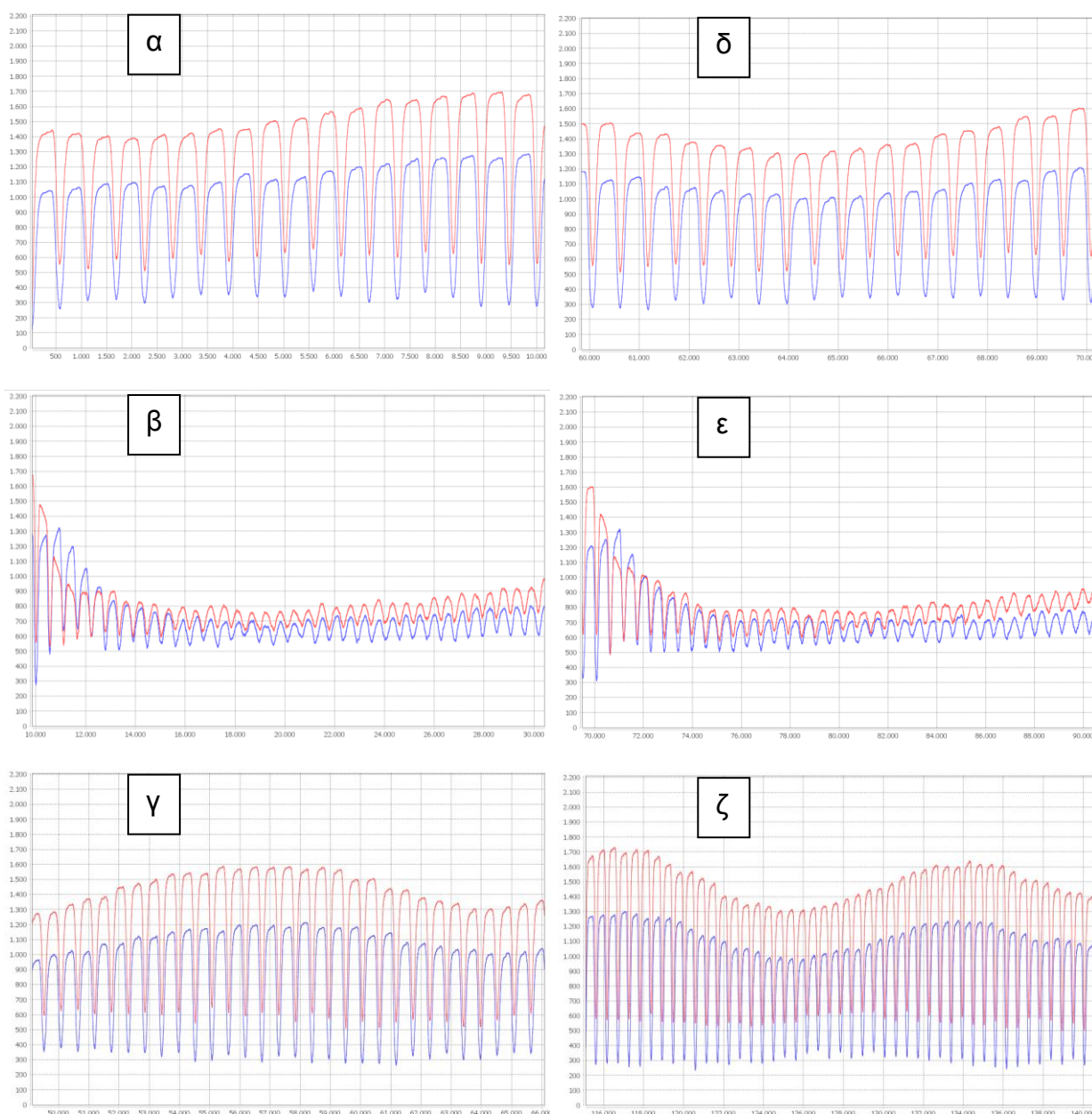
Παράμετροι τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[-3.0, -2.0] & (2.0, 3.0]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000-30000, 70000-90000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ισχυρή
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

Παράμετροι προσομοίωσης	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πληθυσμός immune cells	20
Αρχικό πλήθος nutrient1	3000
Αρχικό πλήθος nutrient2	3000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	30
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	26

(Α)

1η επίθεση

2η επίθεση



Σχήμα 3.23: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 8)

Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, και των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

3.23α: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 1η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 0-10000.

3.23β: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 1ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 10000-30000. Διατάραξη της αρχικής ισορροπίας.

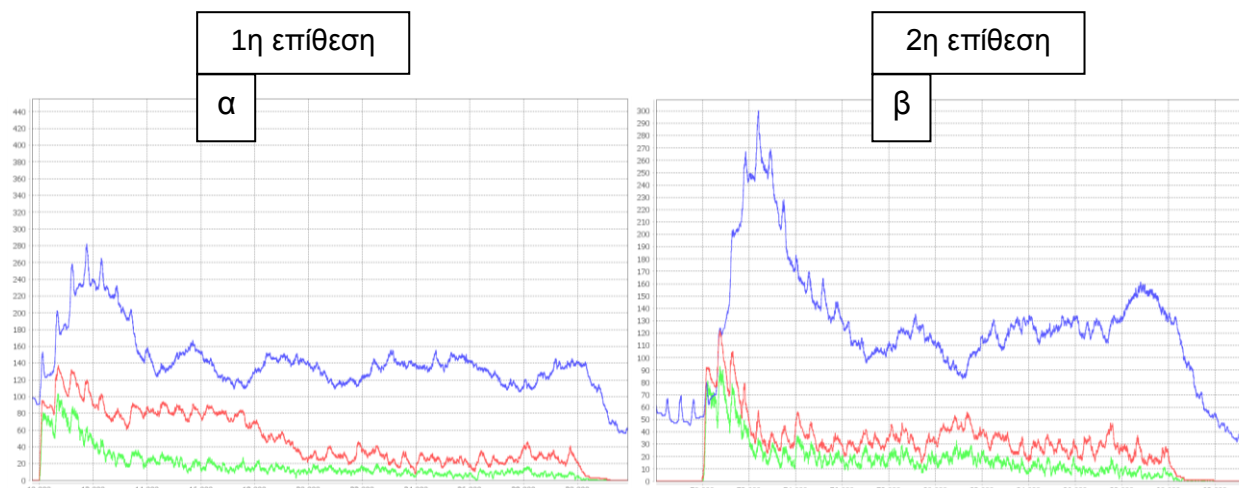
3.23γ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 50000-65000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.

3.23δ: cell1, cell2 για τα χρονικά διαστήματα πριν από την 2η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 60000-70000.

3.23ε: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 2ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 70000-90000. Διατάραξη της κυτταρικής ισορροπίας για 2η φορά.

3.23ζ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 115000-140000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας για 2η φορά.

(B)



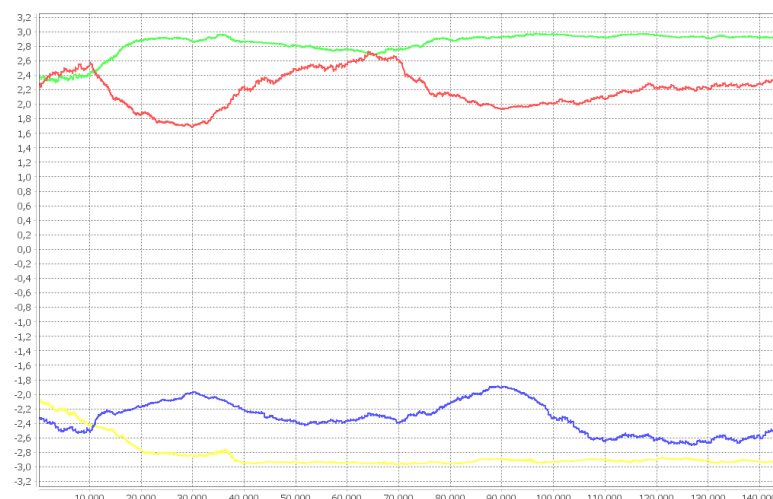
Σχήμα 3.24: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 8)

Διαγράμματα του πλήθους των κυττάρων του ανοσοποιητικού των τοξικών στοιχείων και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί κατά την διάρκεια της "επίθεσης" του νοσογόνου παράγοντα. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με μπλε χρώμα, των τοξικών στοιχείων με κόκκινο και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης και στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων.

3.24α: 1η ανοσολογική απόκριση έναντι του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 10000-30000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του έχει ολοκληρωθεί μέχρι τους 31000 κύκλους.

3.24β: 2η ανοσολογική απόκριση έναντι του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 70000-90000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του έχει ολοκληρωθεί μέχρι τους 92000 κύκλους.

(Γ)



Σχήμα 3.25: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 8)

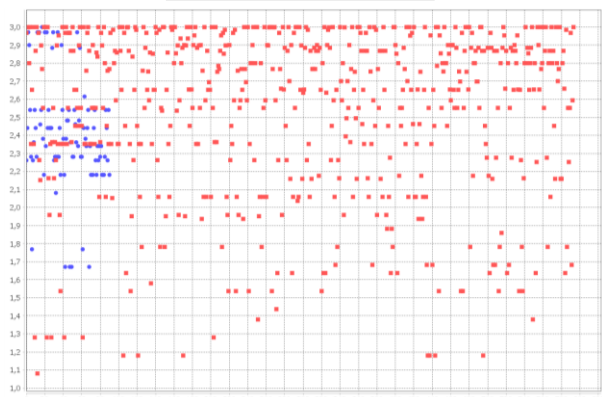
Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα και μπλε ενώ των δεύτερων με πράσινο και κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρούμε την προσαρμογή από μέρους των cell1 και immune cells μετά την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα $t=10000$ κύκλους και $t=70000$. Τα πρώτα μειώνουν το υψηλό τους κατώφλι και αυξάνουν το χαμηλό τους για να αποφύγουν την πρόσληψη των τοξικών στοιχείων από την περιοχή $(2.0, 3.0]$ και $[-3.0, -2.0]$ αντίστοιχα. Τα δεύτερα πραγματοποιούν τις αντίστροφες ενέργειες με σκοπό την αναγνώριση και απομάκρυνση όλων των τοξικών παραγόντων από το σύστημα.

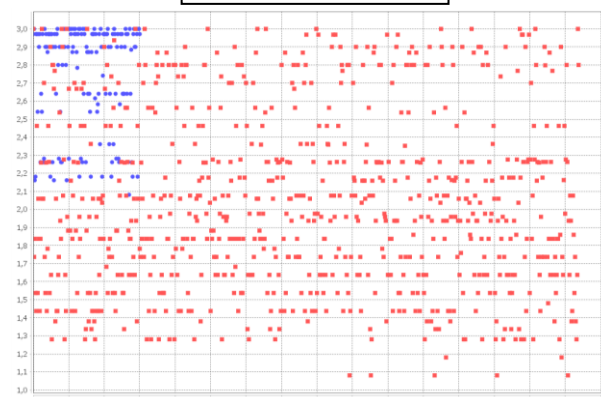
(Δ)

Cell1 and Immune cell High Thresholds

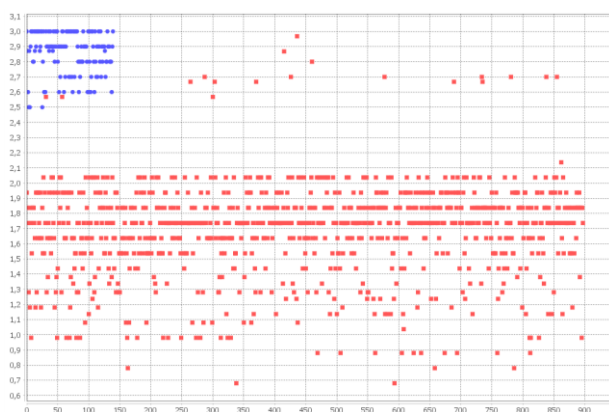
9999 κύκλοι



16000 κύκλοι



30000 κύκλοι



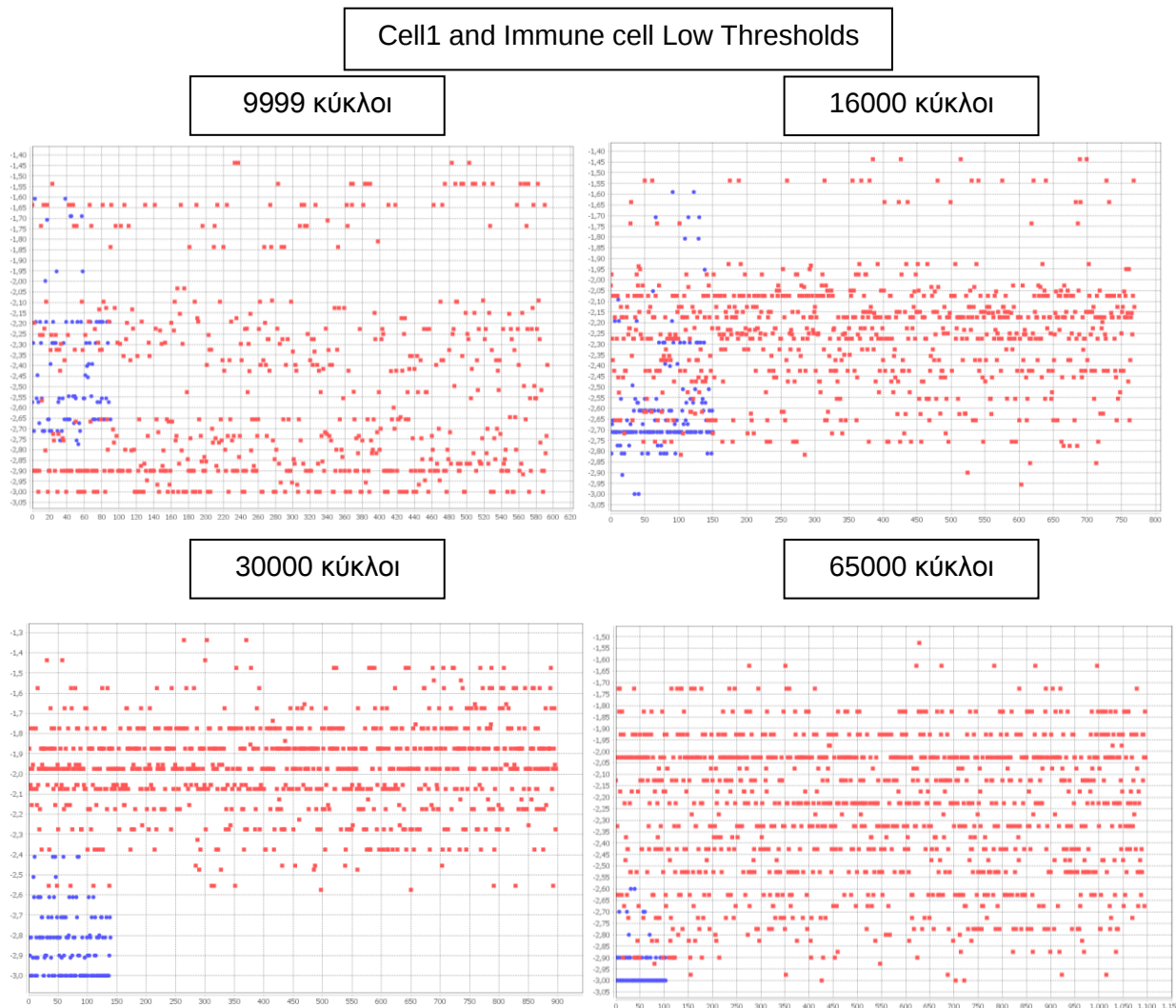
65000 κύκλοι



Σχήμα 3.26: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 8)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των υψηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των υψηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της 1ης επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή(2.0, 3.0] ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.



Σχήμα 3.27: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 8)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του χαμηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Υ φαίνονται οι τιμές των χαμηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των χαμηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανομημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της 1ης επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή $[-3.0, -2.0]$ ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.

3.9.4 Πείραμα 9

Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού έναντι τοξικού παράγοντα με ήπια τοξικότητα, δύο τοξικές περιοχές και δύο χρονικά διαστήματα εισαγωγής του στο σύστημα

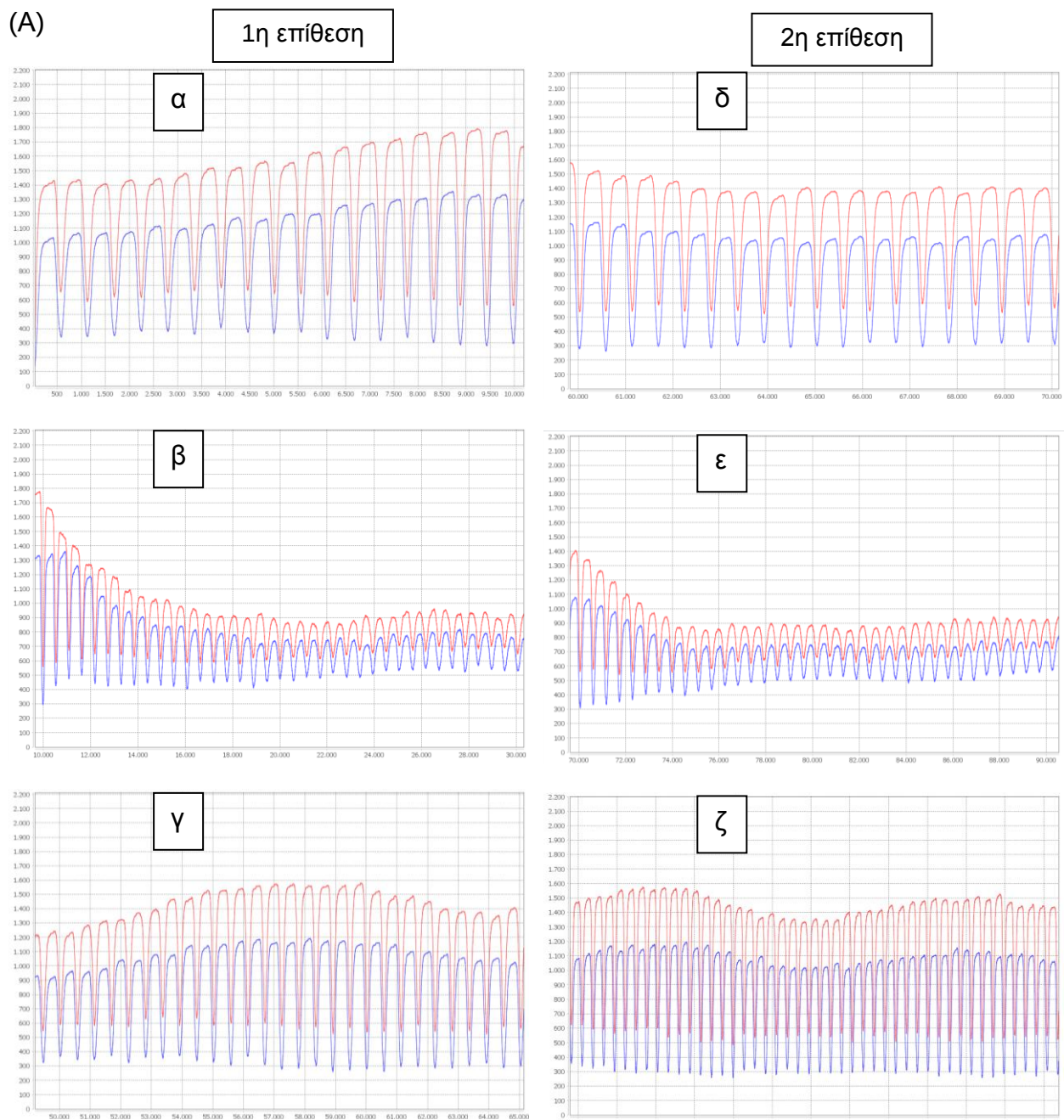
Παράμετροι

Πίνακας 3.24: Αρχικές παράμετροι πειράματος 9

Παράμετροι τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[-3.0, -2.0] & (2.0, 3.0]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000-30000, 70000-90000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ήπια
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες 1ης μόλυνσης	2* energyToDivide, 3* energyToProduceFood
Συνέπειες 2ης μόλυνσης	3* energyToDivide, 4* energyToProduceFood
Συνέπειες 3ης μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

Παράμετροι προσομοίωσης	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πληθυσμός immune cells	20
Αρχικό πλήθος nutrient1	3000
Αρχικό πλήθος nutrient2	3000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	30
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	26

(Α)



Σχήμα 3.28: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 9)

Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, και των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

3.28α: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 1η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 0-10000.

3.28β: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 1ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 10000-30000. Διατάραξη της αρχικής ισορροπίας.

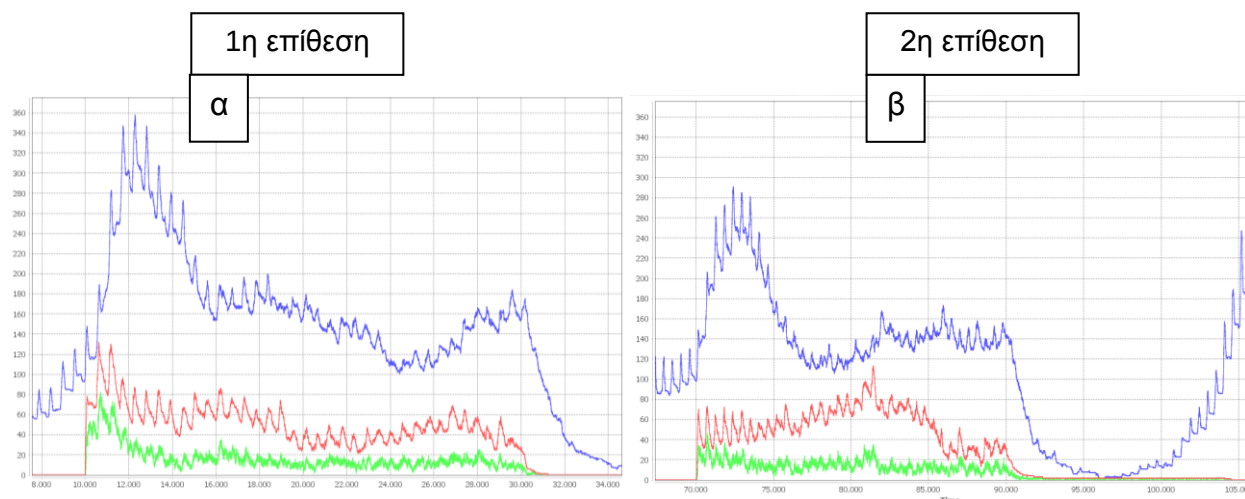
3.28γ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 50000-65000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.

3.28δ: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 2η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 60000-70000.

3.28ε: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 2ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 70000-90000. Διατάραξη της κυτταρικής ισορροπίας για 2η φορά.

3.28ζ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 115000-140000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας για 2η φορά.

(B)



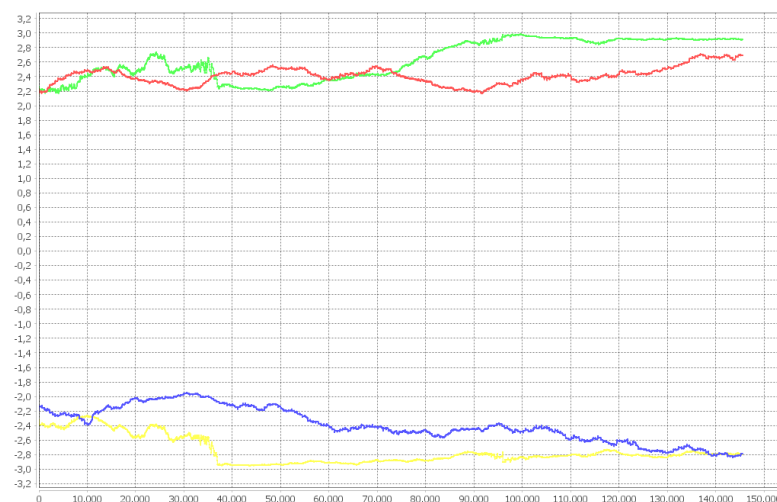
Σχήμα 3.29: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 9)

Διαγράμματα του πλήθους των κυττάρων του ανοσοποιητικού των τοξικών στοιχείων και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί κατά την διάρκεια της "επίθεσης" του νοσογόνου παράγοντα. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με μπλε χρώμα, των τοξικών στοιχείων με κόκκινο και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης και στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων.

3.29α: 1η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 10000-30000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του έχει ολοκληρωθεί μέχρι τους 32000 κύκλους.

3.29β: 2η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 70000-90000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του έχει ολοκληρωθεί μέχρι τους 105000 κύκλους.

(Γ)



Σχήμα 3.30: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 9)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα και μπλε ενώ των δεύτερων με πράσινο και κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρούμε την προσαρμογή από μέρους των cell1 και immune cells μετά την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα $t=10000$ κύκλους και $t=70000$. Τα πρώτα μειώνουν το υψηλό τους κατώφλι και αυξάνουν το χαμηλό τους για να αποφύγουν την πρόσληψη των τοξικών στοιχείων από την περιοχή $(2.0, 3.0]$ και $[-3.0, -2.0]$ αντίστοιχα. Τα δεύτερα πραγματοποιούν τις αντίστροφες ενέργειες με σκοπό την αναγνώριση και απομάκρυνση όλων των τοξικών παραγόντων από το σύστημα.

(Δ)

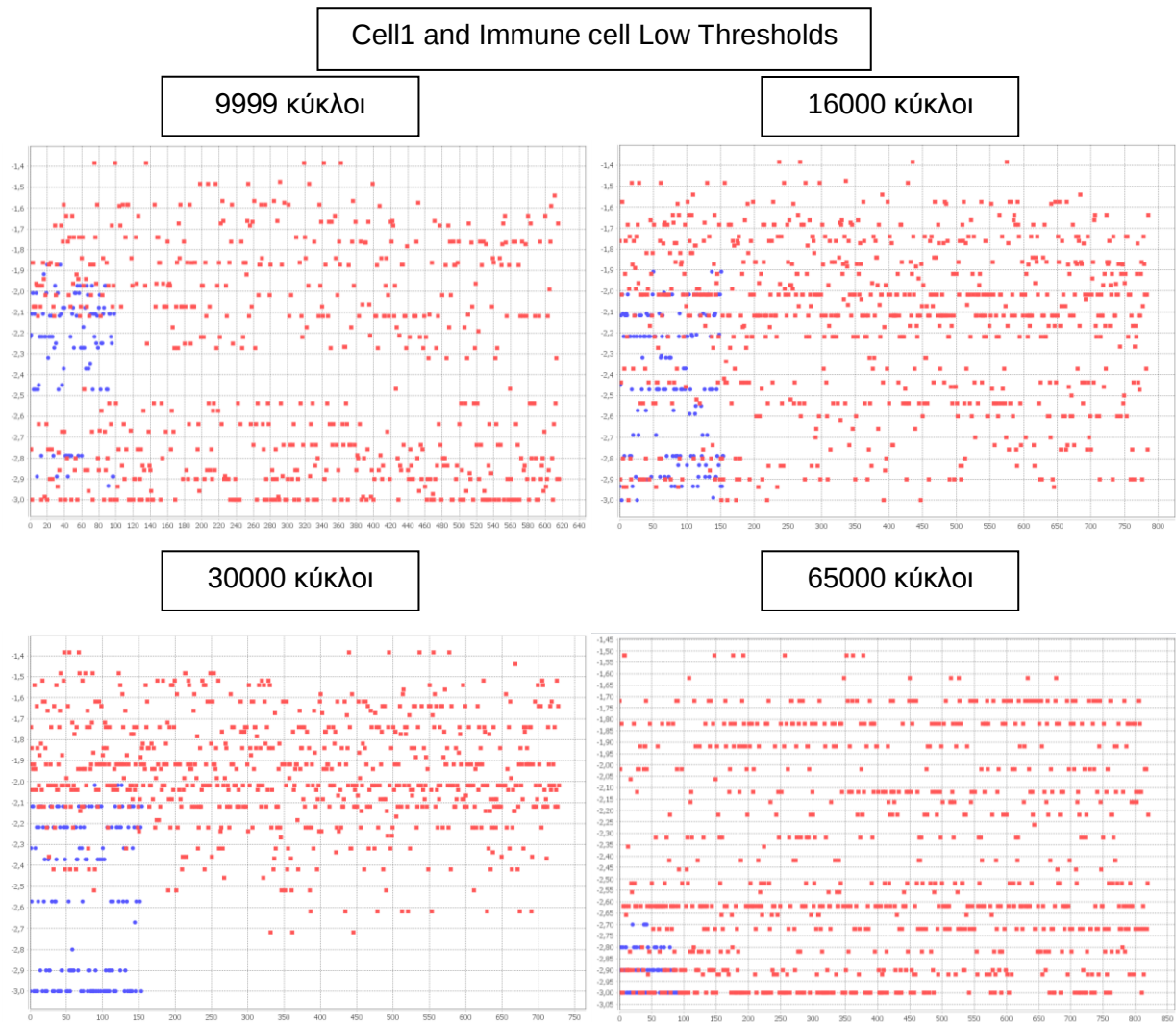
Cell1 and Immune cell High Thresholds



Σχήμα 3.31: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 9)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των υψηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των υψηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανομημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της 1ης επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή(2.0, 3.0] ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.



Σχήμα 3.32: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 9)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του χαμηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Υ φαίνονται οι τιμές των χαμηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των χαμηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της 1ης επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή $[-3.0, -2.0]$ ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.

3.9.5 Πείραμα 10

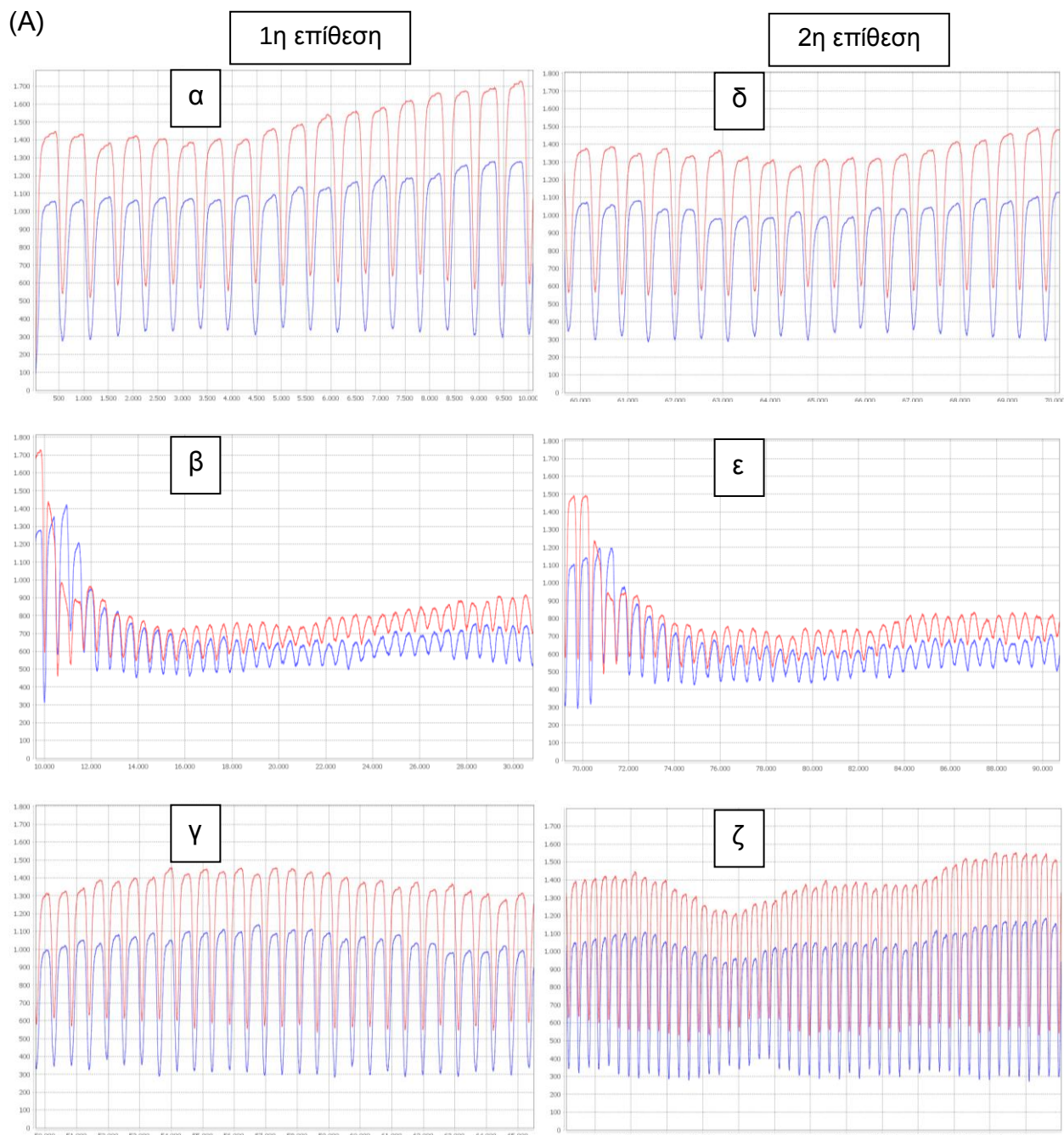
Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού έναντι τοξικού παράγοντα με ισχυρή τοξικότητα, μια τοξική περιοχή και δύο χρονικά διαστήματα εισαγωγής του στο σύστημα

Παράμετροι

Πίνακας 3.25: Αρχικές παράμετροι πειράματος 10

Παράμετροι τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[1.55, 3.0]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000-30000, 70000-90000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ισχυρή
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

Παράμετροι προσομοίωσης	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πληθυσμός immune cells	20
Αρχικό πλήθος nutrient1	3000
Αρχικό πλήθος nutrient2	3000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	30
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	26



Σχήμα 3.33: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 10)

Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, και των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ το πλήθος των κυττάρων.

3.33α: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 1η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 0-10000.

3.33β: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 1ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 10000-30000. Διατάραξη της αρχικής ισορροπίας.

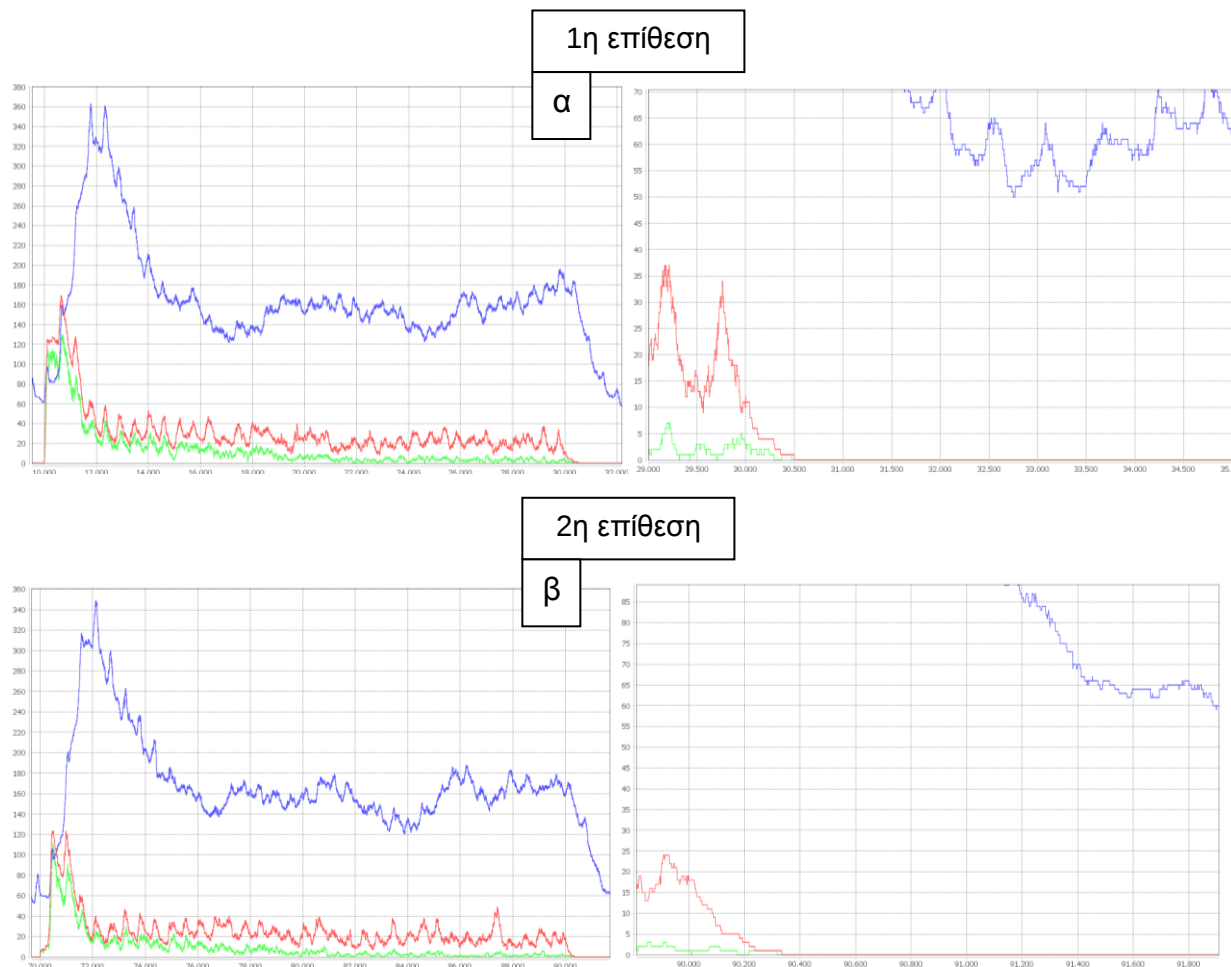
3.33γ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 50000-65000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.

3.33δ: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 2η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 60000-70000.

3.33ε: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 2ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 70000-90000. Διατάραξη της κυτταρικής ισορροπίας για 2η φορά.

3.33ζ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 115000-140000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας για 2η φορά.

(B)



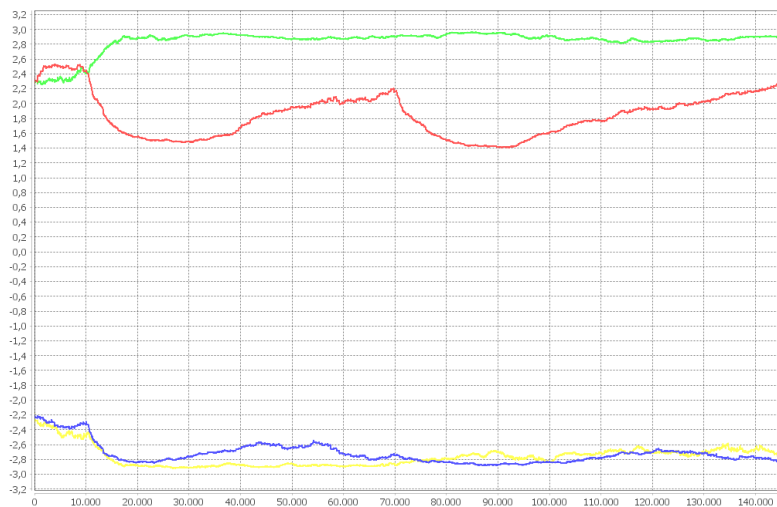
Σχήμα 3.34: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 10)

Διαγράμματα του πλήθους των κυττάρων του ανοσοποιητικού των τοξικών στοιχείων και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί κατά την διάρκεια της "επίθεσης" του νοσογόνου παράγοντα. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με μπλε χρώμα, των τοξικών στοιχείων με κόκκινο και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης και στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων. Στην δεξιά στήλη έχει γίνει μεγέθυνση ώστε να φαίνεται ο ακριβής χρόνος απομάκρυνσης και του τελευταίου τοξικού στοιχείου από το σύστημα.

3.34α: 1η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 10000-30000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του ολοκληρώνεται 500 κύκλους μετά την λήξη του 1ου διαστήματος εισαγωγής του στο σύστημα.

3.34β: 2η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 70000-90000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του ολοκληρώνεται 360 κύκλους μετά την λήξη του 2ου διαστήματος εισαγωγής του στο σύστημα.

(Γ)

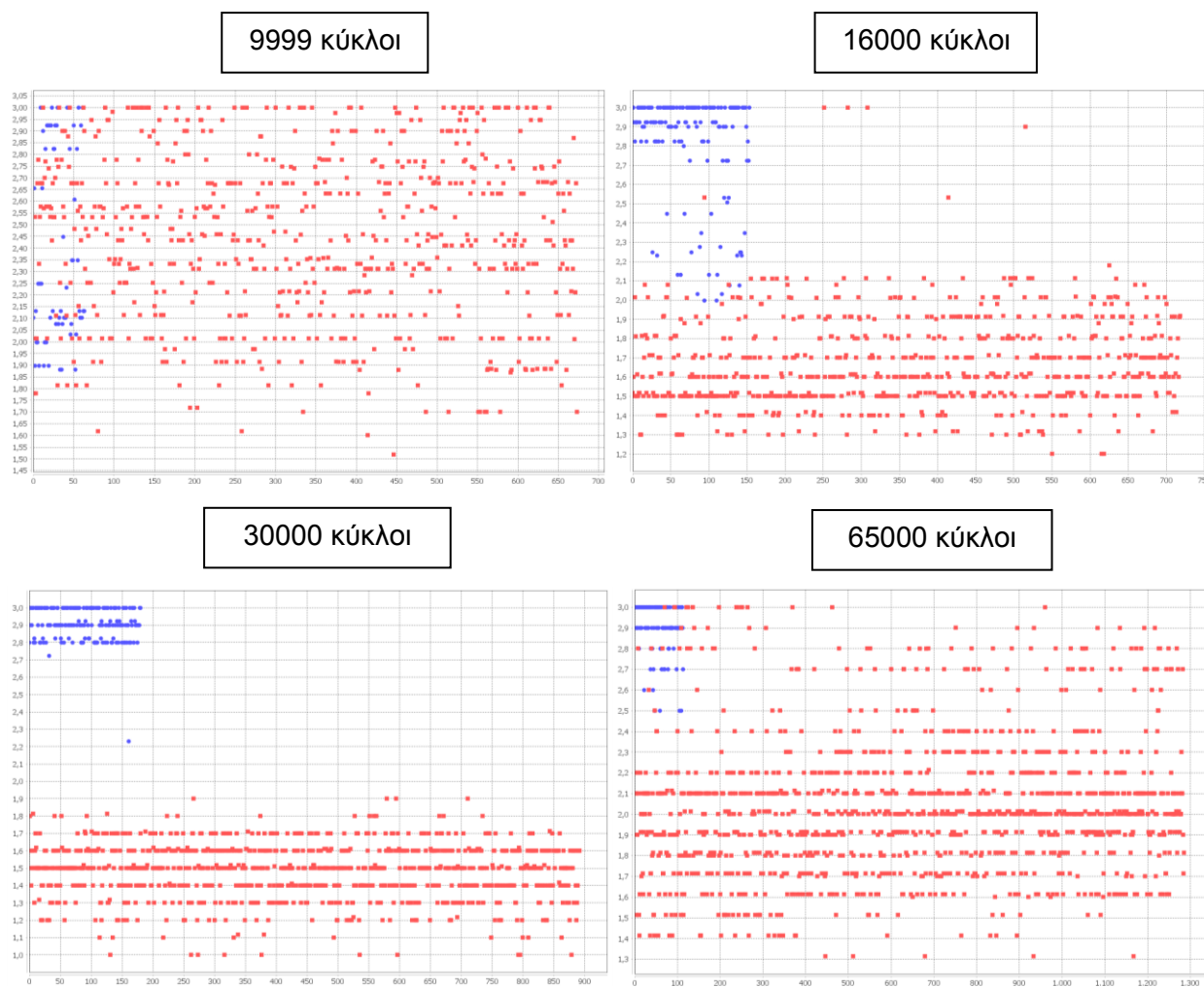


Σχήμα 3.35: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 10)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα και μπλε ενώ των δεύτερων με πράσινο και κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρούμε την προσαρμογή από μέρους των *cell1* και *immune cells* μετά την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα $t=10000$ κύκλους και $t=70000$. Τα πρώτα μειώνουν το υψηλό τους κατώφλι για να αποφύγουν την πρόσληψη των τοξικών στοιχείων από την τοξική περιοχή [1.55, 3.0]. Τα δεύτερα το αυξάνουν με σκοπό την απομάκρυνση όλων των τοξικών παραγόντων από το σύστημα.

(Δ)



Σχήμα 3.36: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 10)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των υψηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των υψηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανομημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή $[1.55, 3.0]$ ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.

3.9.6 Πείραμα 11

Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού έναντι τοξικού παράγοντα με ήπια τοξικότητα, μια τοξική περιοχή και δύο χρονικά διαστήματα εισαγωγής του στο σύστημα

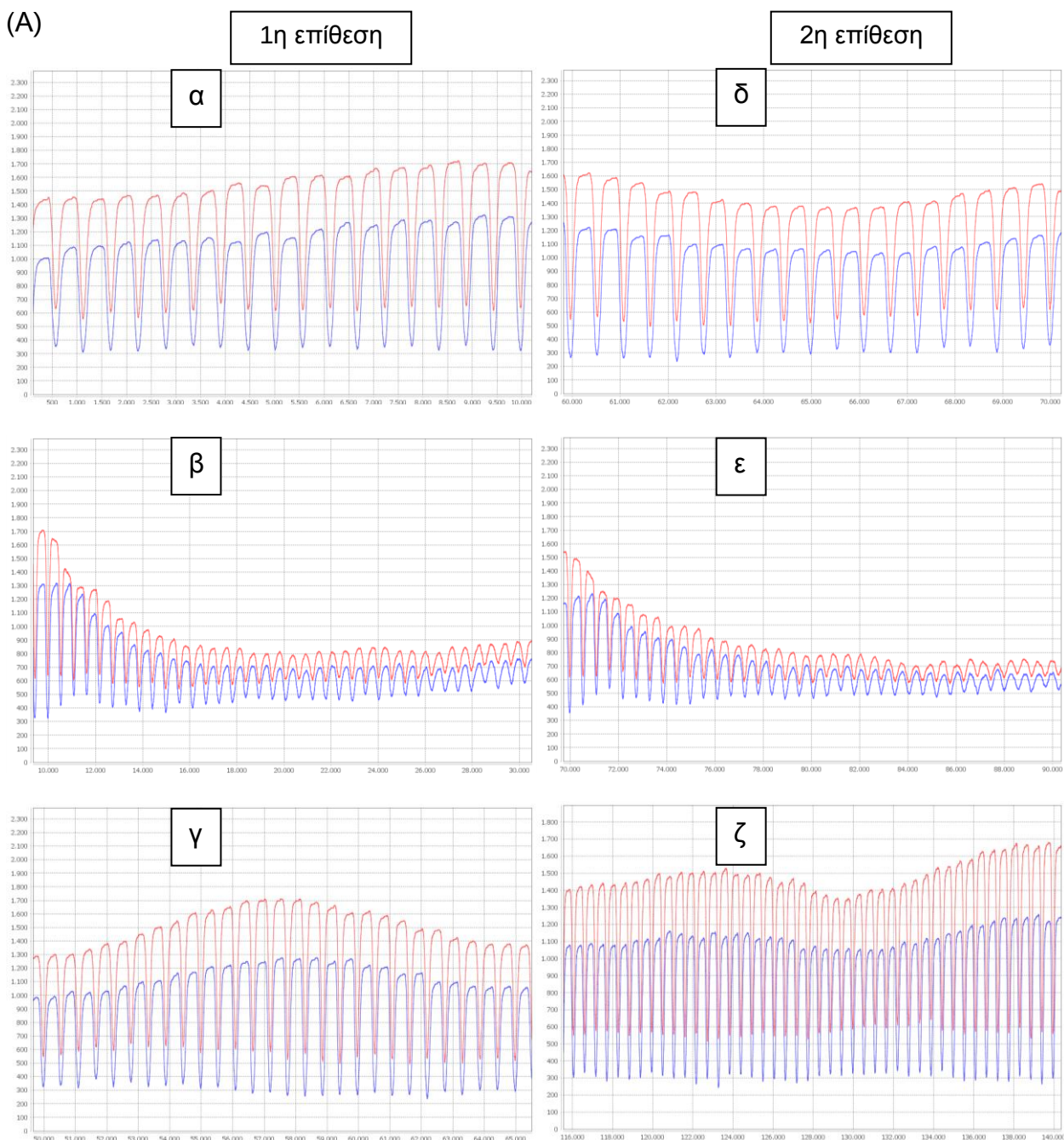
Παράμετροι

Πίνακας 3.26: Αρχικές παράμετροι πειράματος 11

Παράμετροι τοξικότητας	Τιμές
Τοξική περιοχή/περιοχές	[1.55, 3.0]
Χρονικό διάστημα επίθεσης	10000-30000, 70000-90000 κύκλοι
Τοξικότητα	Ήπια
Κύτταρο στόχος	Cell1
Συνέπειες 1ης μόλυνσης	2* energyToDivide, 3* energyToProduceFood
Συνέπειες 2ης μόλυνσης	3* energyToDivide, 4* energyToProduceFood
Συνέπειες 3ης μόλυνσης	Θάνατος κυττάρου

Παράμετροι προσομοίωσης	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πληθυσμός immune cells	20
Αρχικό πλήθος nutrient1	3000
Αρχικό πλήθος nutrient2	3000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	30
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	26

(Α)



Σχήμα 3.37: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυτάρων (Πείραμα 11)

Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυτάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυτάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, και των κυτάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυτάρων.

3.37α: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 1η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 0-10000.

3.37β: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 1ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 10000-30000. Διατάραξη της αρχικής ισορροπίας.

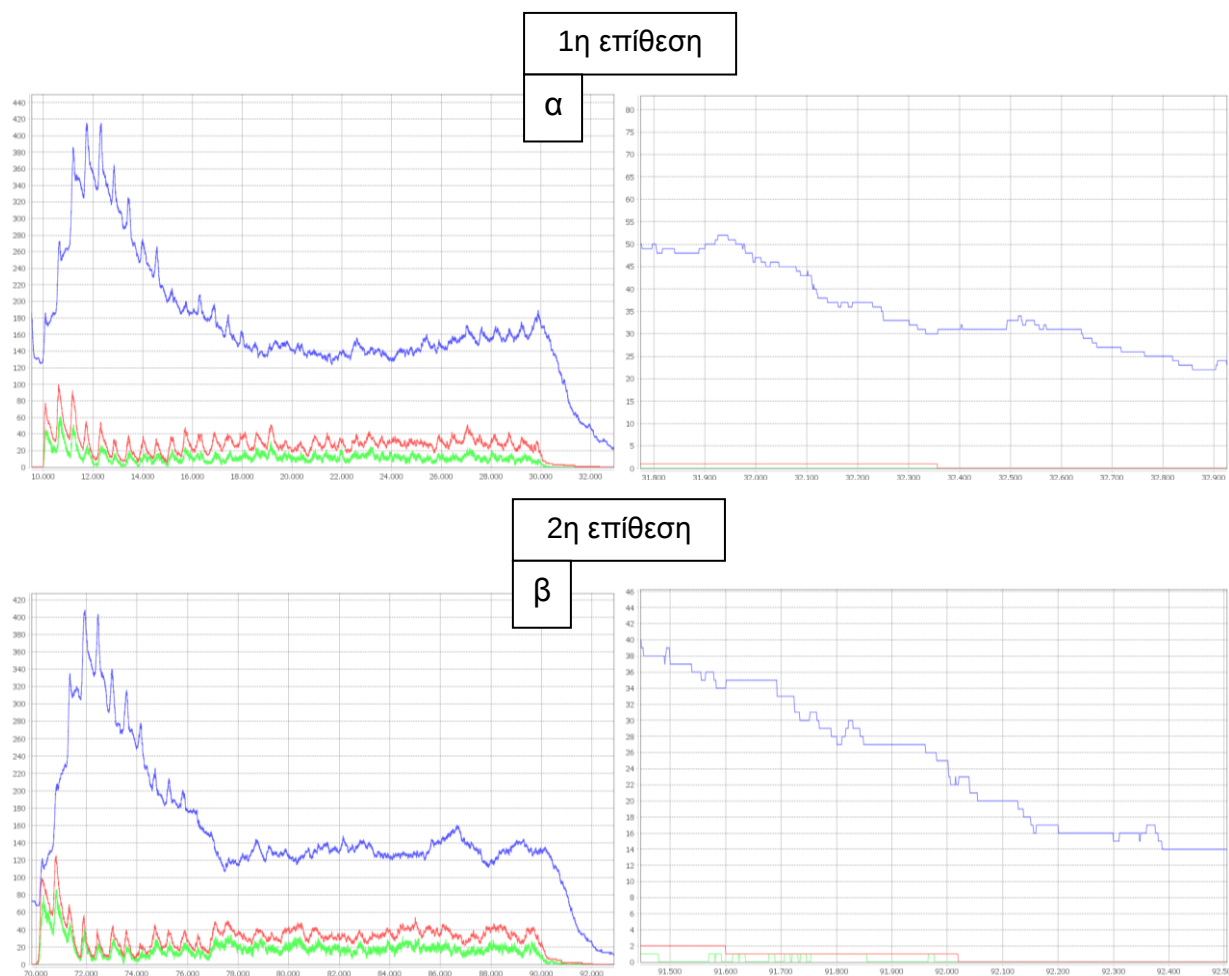
3.37γ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 50000-65000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.

3.37δ: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 2η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 60000-70000.

3.37ε: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 2ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 70000-90000. Διατάραξη της κυτταρικής ισορροπίας για 2η φορά.

3.37ζ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 115000-140000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας για 2η φορά.

(B)



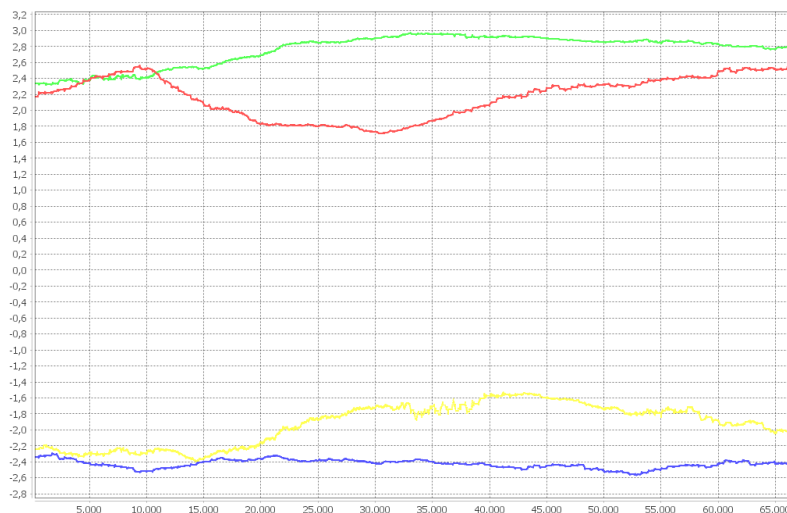
Σχήμα 3.38: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 11)

Διαγράμματα του πλήθους των κυττάρων του ανοσοποιητικού των τοξικών στοιχείων και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί κατά την διάρκεια της "επίθεσης" του νοσογόνου παράγοντα. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με μπλε χρώμα, των τοξικών στοιχείων με κόκκινο και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης και στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων. Στην δεξιά στήλη έχει γίνει μεγέθυνση ώστε να φαίνεται ο ακριβής χρόνος απομάκρυνσης και του τελευταίου τοξικού στοιχείου από το σύστημα.

3.38α: 1η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 10000-30000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του ολοκληρώνεται 2350 κύκλους μετά την λήξη του 1ου διαστήματος εισαγωγής του στο σύστημα.

3.38β: 2η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 70000-90000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του ολοκληρώνεται 2010 κύκλους μετά την λήξη του 2ου διαστήματος εισαγωγής του στο σύστημα.

(Γ)

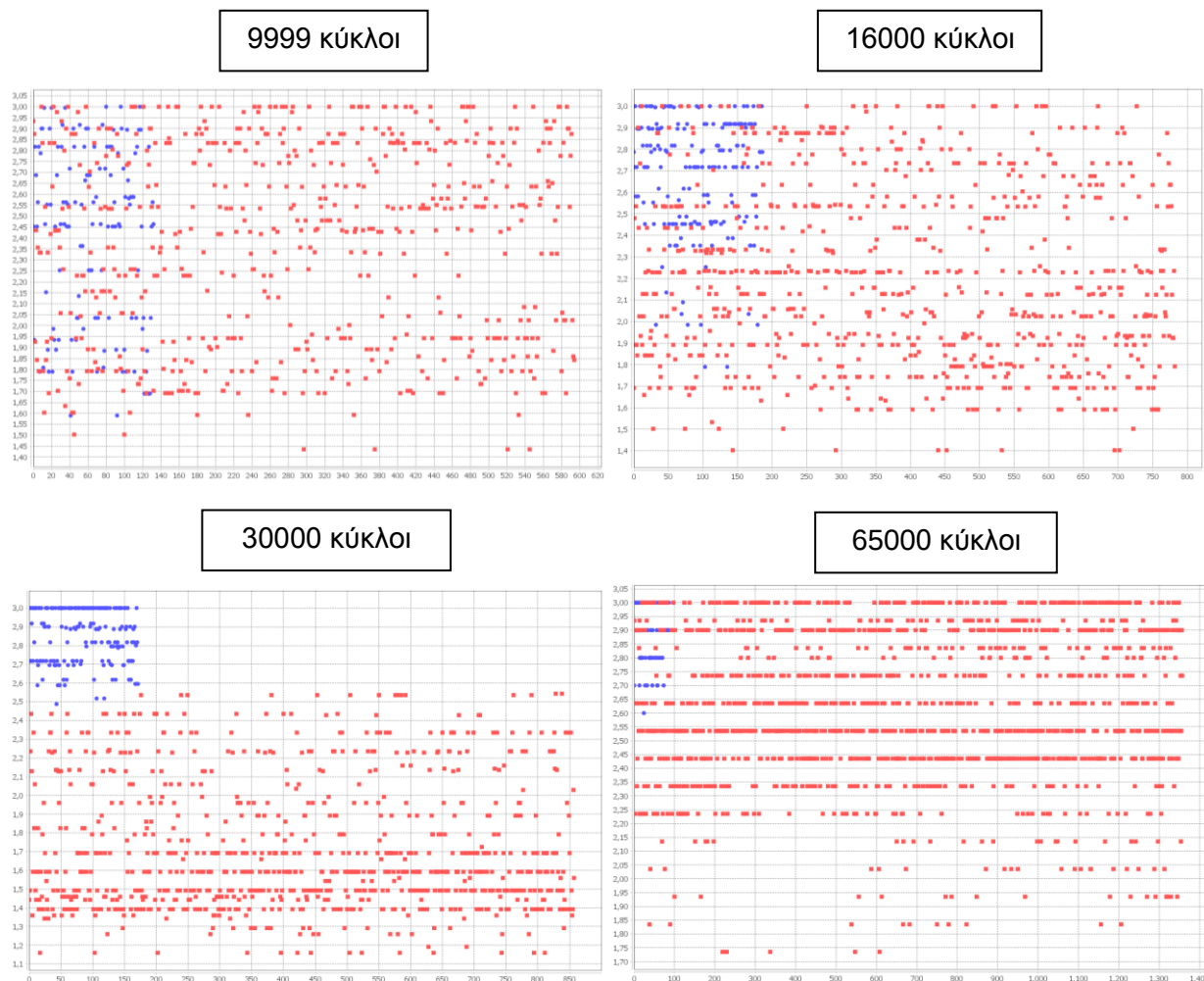


Σχήμα 3.39: Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 11)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα και μπλε ενώ των δεύτερων με πράσινο και κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρούμε την προσαρμογή από μέρους των *cell1* και *immune cells* μετά την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα $t=10000$ κύκλους και $t=70000$. Τα πρώτα μειώνουν το υψηλό τους κατώφλι για να αποφύγουν την πρόσληψη των τοξικών στοιχείων από την περιοχή $[1.55, 3.0]$. Τα δεύτερα το αυξάνουν με σκοπό την απομάκρυνση όλων των τοξικών παραγόντων από το σύστημα.

(Δ)



Σχήμα 3.40: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 11)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των υψηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των υψηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανομημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή [1.55, 3.0] ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.

Ανάλυση αποτελεσμάτων

Μέσα από τα αποτελέσματα και διαγράμματα των προσομοιώσεων του βασικού ανοσοποιητικού μοντέλου μπορούμε να κάνουμε τις εξής επισημάνσεις :

- ✓ Η ύπαρξη των κυττάρων του ανοσοποιητικού βελτιώνει όπως περιμέναμε την ανάκαμψη του συστήματος. Συγκεκριμένα είχαμε δει σε προηγούμενη ενότητα, πως χωρίς την ύπαρξή τους το σύστημα οδηγούνταν σε μια νέα κατάσταση ισορροπίας με τις μέγιστες τιμές για τους πληθυσμούς των κυττάρων τύπου 1 και 2 να φτάνουν το 50-65% των αντίστοιχων κατά την αρχική ισορροπία. Αντίθετα από τα πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2 (τύπου Α) του βασικού ανοσοποιητικού μοντέλου, η νέα κατάσταση ισορροπίας του συστήματος μετά την απομάκρυνση του νοσογόνου παράγοντα είναι ίδια με την αρχική ή ελαφρώς χαμηλότερη (με τις μέγιστες τιμές για τους πληθυσμούς των κυττάρων τύπου 1 και 2 να φτάνουν το 88-100% των αντίστοιχων κατά την αρχική ισορροπία).
- ✓ Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού φτάνουν την μέγιστη τιμή τους, λίγο μετά την χρονική στιγμή που εμφανίζεται η μέγιστη συγκέντρωση τοξικών στοιχείων. Όπως φαίνεται από τα αντίστοιχα διαγράμματα των ανοσολογικών αποκρίσεων (τύπου Β), απομακρύνουν από το σύστημα ολοκληρωτικά τον νοσογόνο παράγοντα σε ένα χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από κάποιες εκατοντάδες έως κάποιες χιλιάδες κύκλους (μετά το τέλος της περιόδου εισαγωγής του). Παρά τις όποιες αλλαγές υπήρχαν στα σενάρια των προσομοιώσεων τα κύτταρα του ανοσοποιητικού επέδειξαν την ίδια συμπεριφορά και αποτελεσματικότητα τόσο κατά την πρώτη είσοδο του νοσογόνου παράγοντα όσο και κατά την δεύτερη.
- ✓ Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού μπορούν να αναγνωρίζουν και να απομακρύνουν από το σύστημα μόνο τα τοξικά στοιχεία που υπάρχουν ελεύθερα σε αυτό και όχι για παράδειγμα να οδηγούν σε απόπτωση μολυσμένα κύτταρα τύπου 1. Για τους δύο λόγους αυτούς η συμπεριφορά τους προσομοιώνει περισσότερο την συμπεριφορά των Β λεμφοκυττάρων, παρά το γεγονός ότι δεν έχει υλοποιηθεί για λόγους απλότητας το κομμάτι της έκκρισης των αντισωμάτων.
- ✓ Στο μεγαλύτερο μέρος των προσομοιώσεων που έγιναν, παρατηρήθηκε ένας μηχανισμός που προσομοιώνει την ύπαρξη ανοσολογικής μνήμης, καθώς όπως φαίνεται και στα διαγράμματα τύπου (Β) και πιο συγκεκριμένα στα *Σχήματα 3.34 και 3.38* η δεύτερη ανοσολογική απόκριση είναι ταχύτερη χρονικά από την πρώτη.

- ✓ Υπήρξαν αποτελέσματα προσομοιώσεων στα οποία παρατηρήθηκε αυτοθυσία του ανοσοποιητικού συστήματος. Στις περιπτώσεις αυτές τα κύτταρα του ανοσοποιητικού δεν επιβιώνουν και ο πληθυσμός τους μηδενίζεται, αφού προηγουμένως έχουν απομακρύνει τον νοσογόνο παράγοντα ή έχουν περιορίσει τον αριθμό του σε μονοψήφια νούμερα. Το κοινό στοιχείο στις προσομοιώσεις που έχουμε αυτοθυσία του ανοσοποιητικού, είναι ότι συμβαίνει πάντα μετά την λήξη των επιθέσεων και συγκεκριμένα στην φάση όπου αυξάνονται οι πληθυσμοί των κυττάρων τύπου 1 και 2 με σκοπό την επιστροφή στην αρχική ισορροπία, άρα η θυσία των κυττάρων του ανοσοποιητικού γίνεται για να εξασφαλίσει το σύστημα την καλύτερη ανάκαμψη των κυττάρων τύπου 1 και 2, όταν δεν επαρκούν οι διαθέσιμοι πόροι για τους τρεις κυτταρικούς πληθυσμούς.
- ✓ Όσον αφορά το αρχικό πλήθος των κυττάρων του ανοσοποιητικού που απαιτούνται για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του νοσογόνου παράγοντα (λαμβάνοντας ως δεδομένο ότι οι αρχικοί πληθυσμοί των κυττάρων τύπου 1 και 2 είναι 45 και 55 αντίστοιχα) πρέπει είναι κατ' ελάχιστο 11% του αρχικού πληθυσμού των κυττάρων τύπου 1. Για τις προσομοιώσεις από τις οποίες προήλθαν τα αποτελέσματα της ενότητας αυτής χρησιμοποιήθηκε η τιμή 44% δηλαδή 20 κύτταρα.
- ✓ Αξίζει να αναφέρουμε ότι το σύστημα που δημιουργείται μέσω του παρόντος μοντέλου χαρακτηρίζεται από την αυτο-οργάνωσή του και την συν-εξέλιξη των κυτταρικών πληθυσμών του. Η αυτο-οργάνωση έγκειται στον τρόπο με τον οποίο το σύστημα καταλήγει σε μια τριπλή κυτταρική ισορροπία και η συν-εξέλιξη φαίνεται από τα διαγράμματα των μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (τύπου Γ) και των διαγραμμάτων διασποράς των κατωφλίων αναγνώρισης (τύπου Δ) όπου παρατηρούμε τις αλλαγές που συντελούνται στα εύρη αναγνώρισης των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού, ώστε τα μεν πρώτα να τα περιορίζουν με σκοπό να μείνουν εκτός των τοξικών περιοχών και τα δεύτερα να τα επεκτείνουν για να αναγνωρίζουν μεγαλύτερο πλήθος τοξικών στοιχείων.
- ✓ Η επικοινωνία που επιτυγχάνεται μεταξύ των κυττάρων τύπου 1 και αυτών του ανοσοποιητικού, αφορά τον αποδοτικό διαμοιρασμό του χώρου των χημικών ουσιών τύπου 1, ώστε τα τελευταία να "αναλαμβάνουν" το τοξικό μέρος του, οδηγώντας έτσι το σύστημα σε ανοσία.

4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ & ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Προσαρμοστικό μοντέλο

Το προσαρμοστικό μοντέλο (adaptive model) είναι μια επέκταση του μοντέλου που περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα. Το μοντέλο αυτό προτείνει έναν "εξυπνότερο" τύπο ανοσοποιητικού κυττάρου που έχει την δυνατότητα να μεταβάλλει το εύρος αναγνώρισής του για τα θρεπτικά στοιχεία τύπου 1 (και κατά συνέπεια για όσα από αυτά έχουν τοξικό χαρακτήρα) κατά την διάρκεια του χρόνου ζωής του. Στο προηγούμενο μοντέλο κάτι τέτοιο δεν ήταν δυνατό (παρ' όλα αυτά τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού έδειχναν έναν βαθμό προσαρμοστικότητας λόγω της ύπαρξης των τοξικών στοιχείων, αυτή όμως προέκυπτε συνολικά στον πληθυσμό των κυττάρων μόνο λόγω του μηχανισμού της κυτταρικής διαίρεσης με εξέλιξη, που έδινε πιθανότητα 10% σε κάθε διαίρεση να προκύψει ένα κύτταρο διαφορετικό από το μητρικό). Το προσαρμοστικό μοντέλο μπορεί να υλοποιηθεί με δύο διαφορετικούς τρόπους είτε ως προσαρμοστικό μοντέλο απλής κατεύθυνσης είτε ως διπλής. Οι δύο αυτοί τρόποι θα περιγραφούν στις επόμενες παραγράφους. Στην ενότητα των αποτελεσμάτων του μοντέλου θα υπάρχουν δύο παραδείγματα προσομοιώσεων (ένα για το προσαρμοστικό μοντέλο απλής και ένα για το διπλής κατεύθυνσης) σε ένα από τα σενάρια επίθεσης που περιγράφηκαν στην προηγούμενη ενότητα, ενώ θα γίνει σύγκριση μεταξύ του βασικού ανοσοποιητικού μοντέλου και των δύο τύπων προσαρμοστικού μοντέλου, για το ίδιο σενάριο επίθεσης και για έναν αριθμό 40 προσομοιώσεων με σκοπό να εξετάσουμε ποιό μοντέλο έχει τα καλύτερα ποσοστά αντιμετώπισης του νοσογόνου παράγοντα.

4.1.1 Προσαρμοστικό μοντέλο απλής κατεύθυνσης

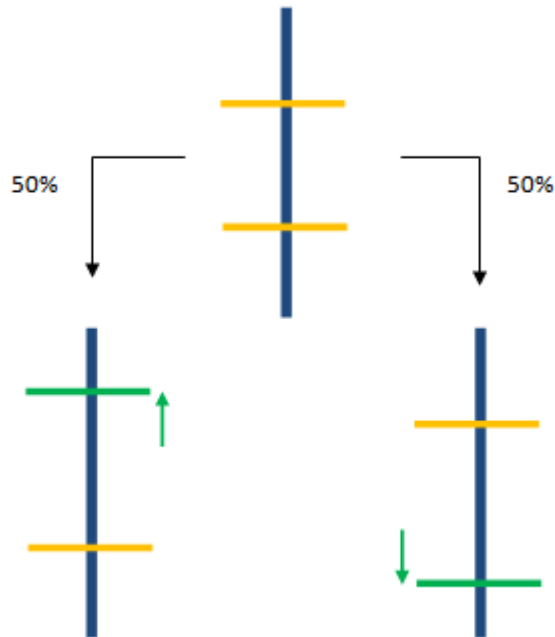
Κάθε κύτταρο του ανοσοποιητικού αν μείνει για ένα συγκεκριμένο αριθμό κύκλων χωρίς να έχει προσλάβει θρεπτικά στοιχεία τύπου 1, μπορεί να επεκτείνει το εύρος αναγνώρισης του προς τα πάνω ή προς τα κάτω (πιθανότητα 50% για κάθε περίπτωση). Ο τρόπος υπολογισμού του άνω και κάτω κατωφλίου μετά την προσαρμογή δίνεται από τους παρακάτω τύπους :

$$newHighThreshold = HighThreshold + adaptation_rate * (3.0 - HighThreshold)$$

$$newLowThreshold = LowThreshold + adaptation_rate * (-3.0 - LowThreshold)$$

Όσον αφορά τον τρόπο υλοποίησης της προσαρμογής, σε κάθε κύτταρο προστέθηκε ένας κυκλικός πίνακας που αποθηκεύει τις 100 τελευταίες προσπάθειες πρόσληψης

θρεπτικών στοιχείων τύπου 1. Αν ο αριθμός των επιτυχημένων προσπαθειών είναι μικρότερος από κάποια ελάχιστη τιμή, τότε το ένα από τα δύο κατώφλια του κυττάρου, αλλάζει όπως περιγράφεται από τους δύο προηγούμενους τύπους.



Εικόνα 4.1: Μηχανισμός επέκτασης εύρους προσαρμοστικού μοντέλου

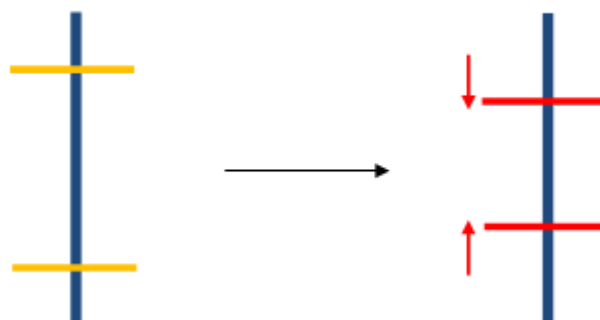
Στην εικόνα αυτή φαίνεται πώς λειτουργεί ο μηχανισμός επέκτασης του εύρους αναγνώρισης στο προσαρμοστικό μοντέλο απλής κατεύθυνσης.

4.1.2 Προσαρμοστικό μοντέλο διπλής κατεύθυνσης

Το προσαρμοστικό μοντέλο διπλής κατεύθυνσης λειτουργεί με τον ίδιο τρόπο σε ό, τι αφορά το κομμάτι της επέκτασης του εύρους αναγνώρισης, αλλά διαθέτει μία επιπλέον συνθήκη που επιτρέπει στο κύτταρο να περιορίζει το εύρος αναγνώρισης. Αυτό συμβαίνει όταν το πλήθος των επιτυχημένων προσπαθειών πρόσληψης θρεπτικών στοιχείων 1 (όπως προκύπτουν από τον κυκλικό πίνακα) ξεπερνά μια μέγιστη τιμή, τότε τα δύο κατώφλια αναγνώρισης αλλάζουν ταυτόχρονα όπως φαίνεται στους παρακάτω τύπους.

$$newHighThreshold = HighThreshold - adaptation_rate * (HighThreshold - LowThreshold)$$

$$newLowThreshold = LowThreshold + adaptation_rate * (HighThreshold - LowThreshold)$$



Εικόνα 4.2: Μηχανισμός μείωσης εύρους προσαρμοστικού μοντέλου

Στην εικόνα αυτή φαίνεται πώς λειτουργεί ο μηχανισμός περιορισμού του εύρους αναγνώρισης στο προσαρμοστικό μοντέλο διπλής κατεύθυνσης.

4.1.3 Αλγόριθμος προσομοίωσης

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται οι νέες μεταβλητές που προστέθηκαν στο προσαρμοστικό μοντέλο στα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

Πίνακας 4.1: Νέες παράμετροι των Immune cells στο προσαρμοστικό μοντέλο

ImmuneCell	
Μεταβλητή	Τιμές
<code>nut1History[]</code>	<code>[]</code>
<code>nut1HistorySize</code>	100
<code>Nut1HistoryIndex</code>	0
<code>adaptationRate</code>	10%
<code>adaptLowLimit</code>	5
<code>adaptHighLimit</code>	80
<code>adaptationHighMax</code>	3.0
<code>adaptationLowMax</code>	-3.0

Η βασική συμπεριφορά των κυττάρων του ανοσοποιητικού μετά την προσθήκη του προσαρμοστικού κομματιού εντός αυτών, μπορεί να συνοψιστεί στις γραμμές του ψευδοκώδικα που ακολουθεί.

```

for each immCell in Agents do
    immCell.age += 1;
    if(immCell.age == maxAge || immCell.foodAge == maxFoodAge)
        immCell.dead = true;
//-----
    if(immCell.hasMovedInCycle == false)
        i = Random(1, 8);
        nextPosition = nearbyEmptyPositions[i];
        immCell.position = nextPosition;
//-----
    if(immCell.energy ≥ energyToDivide)
        immCell child = new ImmuneCell();
        p = Random(0, 1);
        if(p ≤ 0.9)
            child.inheritThresholds();
        else
            child.changeThresholds();
//-----
    if(immCell.N1LowThreshold ≤ Nutrient1.type
    ≤ immCell.N1HighThreshold)
        if(Nutrient1.isToxic() == true)
            immCell.energy += 3;
            immCell.foundFood = true;
        else
            immCell.energy += 1;
            immCell.foundFood = true;
    if(immCell.foundFood == false)
        immCell.foodAge += 1;
//-----
    if(immCell.nut1HistoryIndex == immCell.nut1HistorySize)
        immCell.nut1HistoryIndex = 0;
        immCell.nut1History[nut1HistoryIndex]=foundFood;
        immCell.nut1HistoryIndex += 1;
    if(count(nut1History[], true) ≤ immCell.adaptLowLimit)
        extendThresholds();
    if(count(nut1History[], true) ≥ immCell.adaptHighLimit)
        reduceThresholds();

```

4.2 Αποτελέσματα προσαρμοστικού μοντέλου

Από τη στιγμή που το μοντέλο αυτό αποτελεί μια βελτίωση του προηγούμενου καθώς δίνει στα κύτταρα του ανοσοποιητικού την δυνατότητα για ταχύτερη προσαρμογή, δεν θα παρουσιαστούν αναλυτικά μέσω διαγραμμάτων τα αποτελέσματά του σε όλα τα σενάρια που δοκιμάσθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, αλλά μόνο σε ένα από αυτά. Στην συνέχεια θα γίνει σύγκριση των τριών διαφορετικών μοντέλων που έχουν

προκύψει μέχρι στιγμής λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματά τους για το ίδιο σενάριο "επίθεσης" και για 40 προσομοιώσεις για κάθε μοντέλο.

Για την 6η περίπτωση (όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα) και για τις δύο παραλλαγές του προσαρμοστικού μοντέλου ακολουθούν:

(Α) πληθυσμιακά διαγράμματα για τα κύτταρα τύπου 1 και 2 πριν, κατά την διάρκεια και μετά την "επίθεση".

(Β) πληθυσμιακά διαγράμματα για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, τα μολυσμένα κύτταρα και τον νοσογόνο παράγοντα από την είσοδό του στο σύστημα μέχρι την αντιμετώπισή του.

(Γ) διαγράμματα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 για τα κύτταρα τύπου 1 και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

(Δ) διαγράμματα διασποράς για τα υψηλά και χαμηλά κατώφλια αναγνώρισης των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά τις χρονικές στιγμές : 9999 κύκλους, 16000 κύκλους, 30000 κύκλους και 65000 κύκλους.

4.2.1 Προσαρμοστικό μοντέλο απλής κατεύθυνσης για το πείραμα 11

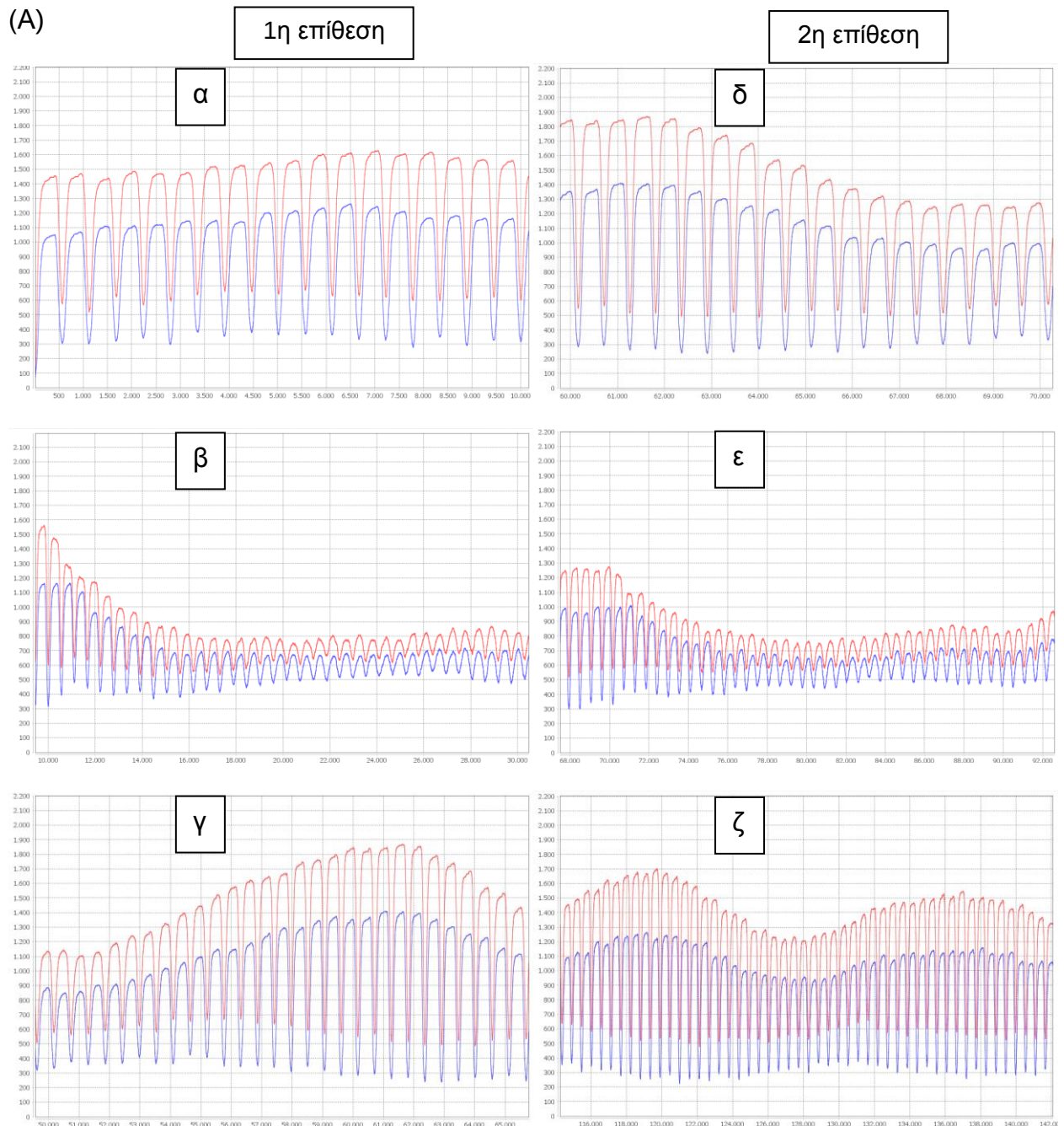
Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού με τα νέα προσαρμοστικά κύτταρα (απλής κατεύθυνσης) έναντι νοσογόνου παράγοντα με ήπια τοξικότητα, μια τοξική περιοχή και δύο χρονικά διαστήματα εισαγωγής του στο σύστημα

Παράμετροι

Πίνακας 4.2: Αρχικές παράμετροι προσ. μοντέλου (απλής κατεύθυνσης)

Παράμετροι προσαρμογής για τα immune cells	Τιμές
Μέγεθος κυκλικού πίνακα ιστορικού	100
Πλήθος κύκλων χωρίς εύρεση nutrient1 που οδηγούν σε προσαρμογή	>94
Ρυθμός προσαρμοστικότητας (adaptation rate)	10%
Έλεγχος συνθήκης προσαρμογής επέκτασης εύρους	$(\text{immune_cell.age mod } 50) = 0$

Οι υπόλοιπες παράμετροι παραμένουν οι ίδιες όπως στο πείραμα 11.



Σχήμα 4.1: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 11)

Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, και των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

4.1α: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 1η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 0-10000.

4.1β: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 1ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 10000-30000. Διατάραξη της αρχικής ισορροπίας.

4.1γ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 50000-65000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.

4.1δ: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 2η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 60000-70000.

4.1ε: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 2ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 70000-90000. Διατάραξη της κυτταρικής ισορροπίας για 2η φορά.

4.1ζ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 115000-140000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας για 2η φορά

(B)



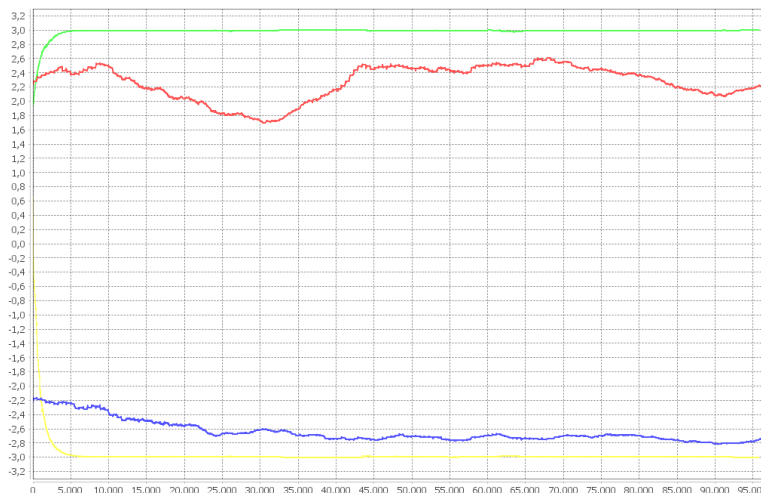
Σχήμα 4.2: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 11)

Διαγράμματα του πλήθους των κυττάρων του ανοσοποιητικού των τοξικών στοιχείων και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί κατά την διάρκεια της "επίθεσης" του νοσογόνου παράγοντα. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με μπλε χρώμα, των τοξικών στοιχείων με κόκκινο και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης και στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων. Στην δεξιά στήλη έχει γίνει μεγέθυνση ώστε να φαίνεται ο ακριβής χρόνος απομάκρυνσης και του τελευταίου τοξικού στοιχείου από το σύστημα.

4.2α: 1η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 10000-30000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του ολοκληρώνεται 1800 κύκλους μετά την λήξη του 1ου διαστήματος εισαγωγής του στο σύστημα.

4.2β: 2η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 70000-90000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του ολοκληρώνεται 840 κύκλους μετά την λήξη του 2ου διαστήματος εισαγωγής του στο σύστημα.

(Γ)

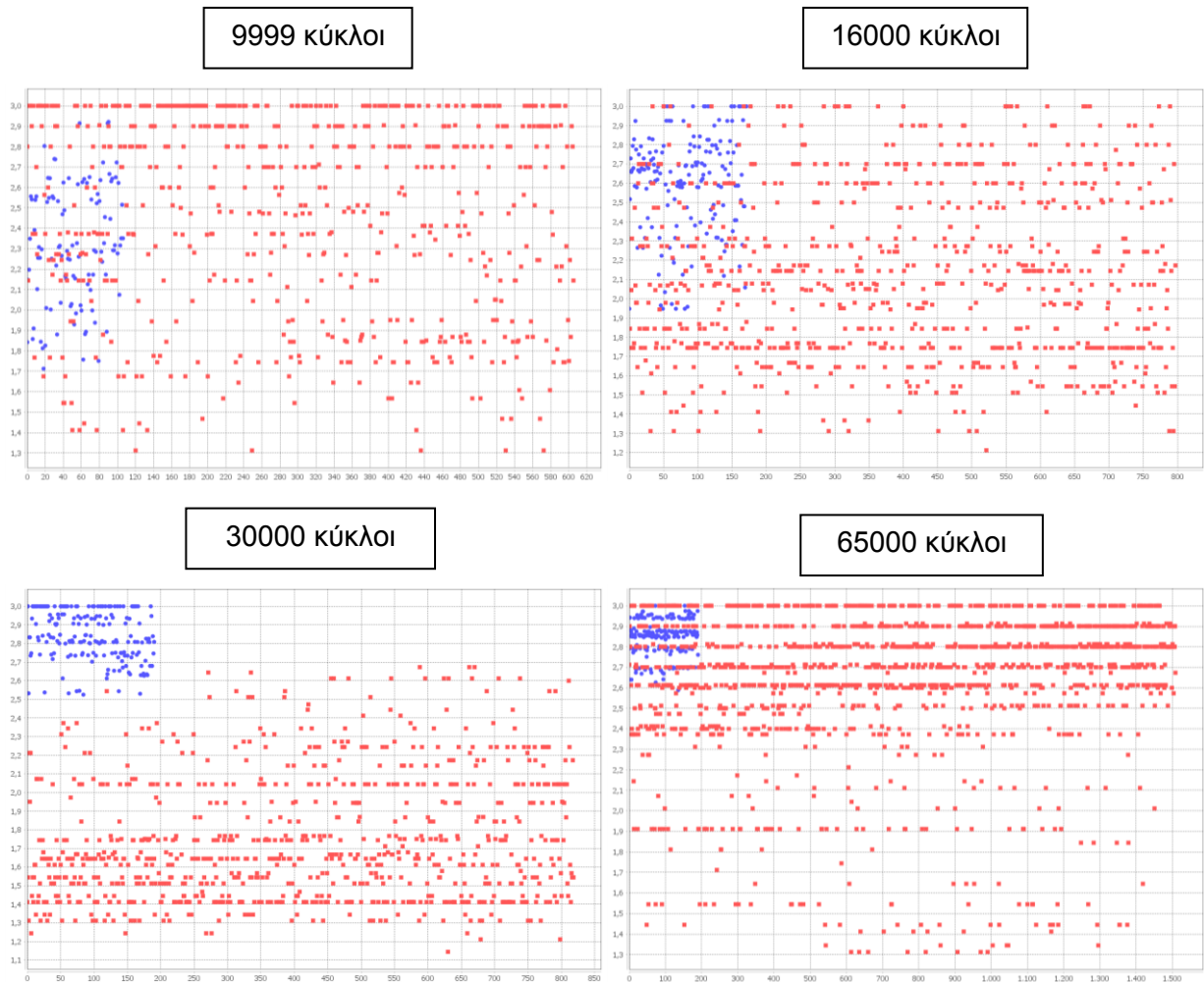


Σχήμα 4.3 Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 11)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα και μπλε ενώ των δεύτερων με πράσινο και κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρούμε την προσαρμογή από μέρους των cell1 και immune cells μετά την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα $t=10000$ κύκλους και $t=70000$. Τα πρώτα μειώνουν το υψηλό τους κατώφλι για να αποφύγουν την πρόσληψη των τοξικών στοιχείων από την περιοχή [1.55, 3.0]. Τα δεύτερα το αυξάνουν με σκοπό την απομάκρυνση όλων των τοξικών παραγόντων από το σύστημα. Η σύγκλιση του μέσου υψηλού κατωφλίου των κυττάρων του ανοσοποιητικού προς το άκρο της τοξικής περιοχής είναι ταχύτερη στο προσαρμοστικό μοντέλο σε σύγκριση με το βασικό μοντέλο.

(Δ)



Σχήμα 4.4: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 11)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των υψηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των υψηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή $[1.55, 3.0]$ ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.

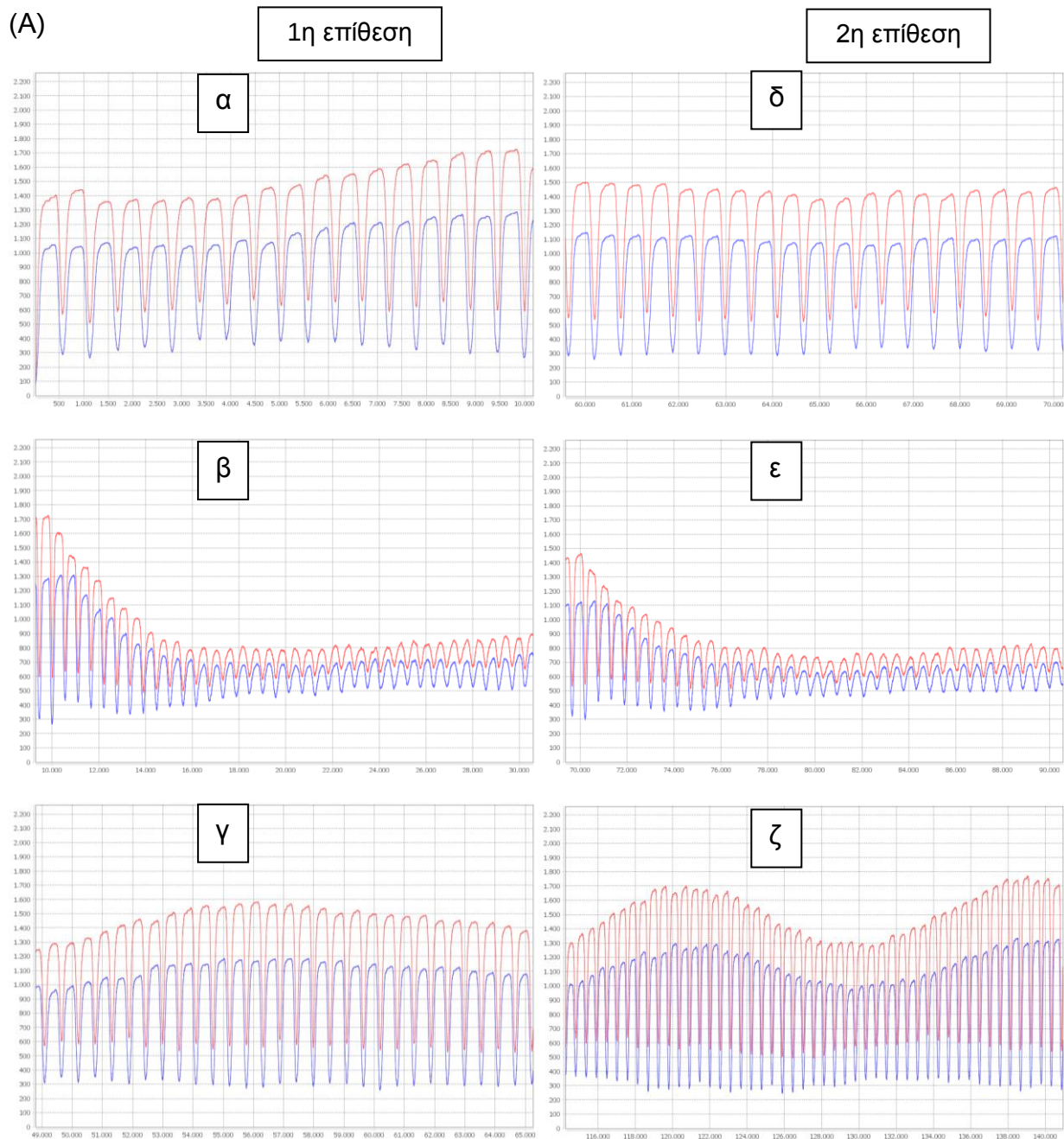
4.2.2 Προσαρμοστικό μοντέλο διπλής κατεύθυνσης για το πείραμα 11

Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού με τα νέα προσαρμοστικά κύτταρα (διπλής κατεύθυνσης) έναντι νοσογόνου παράγοντα με ήπια τοξικότητα, μια τοξική περιοχή και δύο χρονικά διαστήματα εισαγωγής του στο σύστημα

Παράμετροι

Πίνακας 4.3: Αρχικές παράμετροι προσ. μοντέλου (διπλής κατεύθυνσης)

Παράμετροι προσαρμογής για τα immune cells	Τιμές
Μέγεθος κυκλικού πίνακα ιστορικού	100
Πλήθος κύκλων χωρίς εύρεση nutrient1 που οδηγούν σε προσαρμογή	>94
Πλήθος κύκλων με εύρεση nutrient1 που οδηγούν σε προσαρμογή	>79
Ρυθμός προσαρμοστικότητας (adaptation rate)	10%
Έλεγχος συνθήκης προσαρμογής επέκτασης εύρους	$(\text{Immune_cell.age} \bmod 50) = 0$
Έλεγχος συνθήκης προσαρμογής περιορισμού εύρους	$(\text{Immune_cell.age} \bmod 99) = 0$



Σχήμα 4.5: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 11)

Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, και των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

4.5α: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 1η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 0-10000.

4.5β: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 1ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 10000-30000. Διατάραξη της αρχικής ισορροπίας.

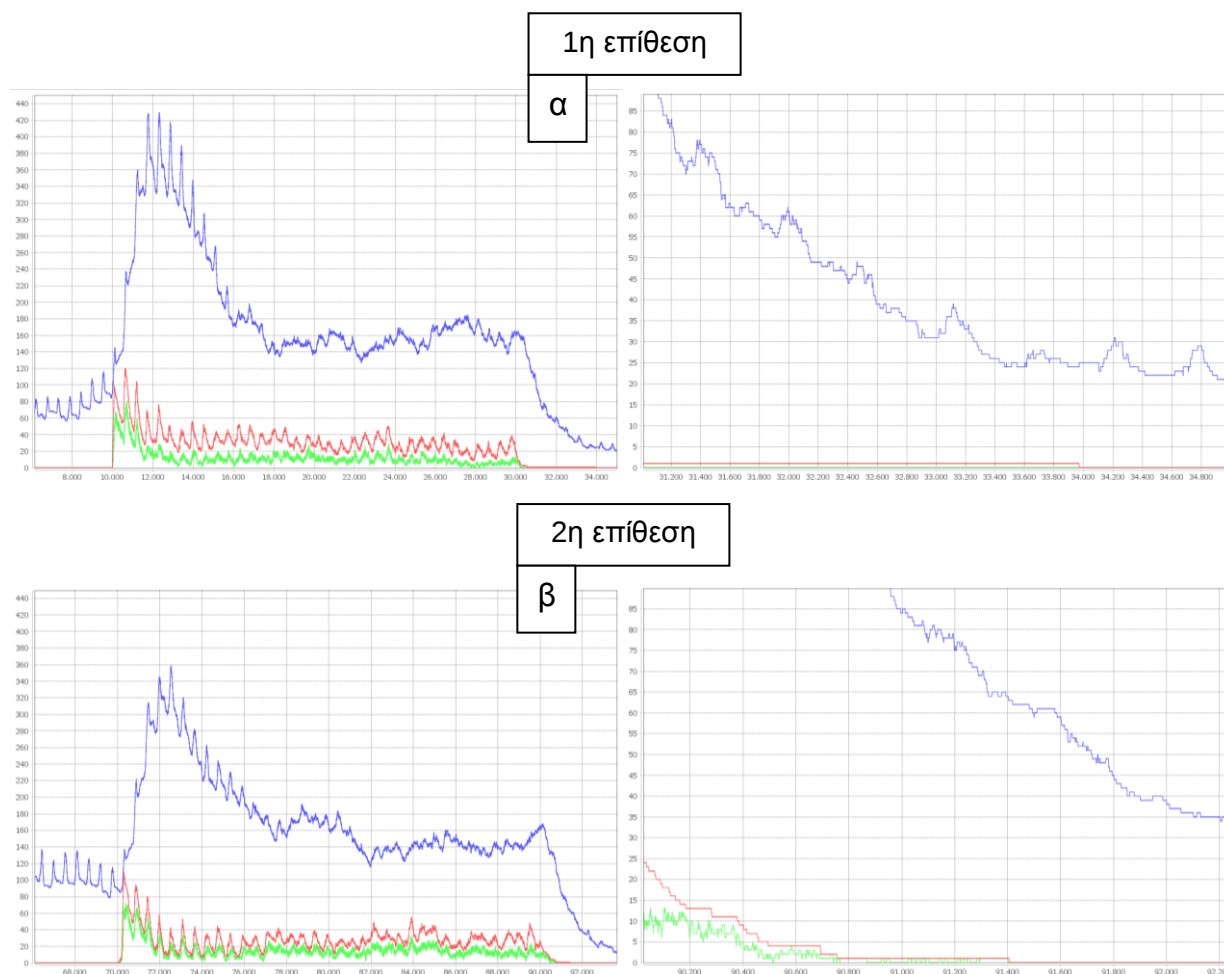
4.5γ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 50000-65000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.

4.5δ: cell1, cell2 για το χρονικό διάστημα πριν από την 2η εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα 60000-70000.

4.5ε: cell1, cell2 κατά την διάρκεια της 2ης εισαγωγής και δράσης του νοσογόνου παράγοντα στο σύστημα 70000-90000. Διατάραξη της κυτταρικής ισορροπίας για 2η φορά.

4.5ζ: cell1, cell2 μετά την εύρεση νέας κατάστασης ισορροπίας από το σύστημα 115000-140000. Επαναφορά στην αρχική κατάσταση ισορροπίας για 2η φορά

(B)



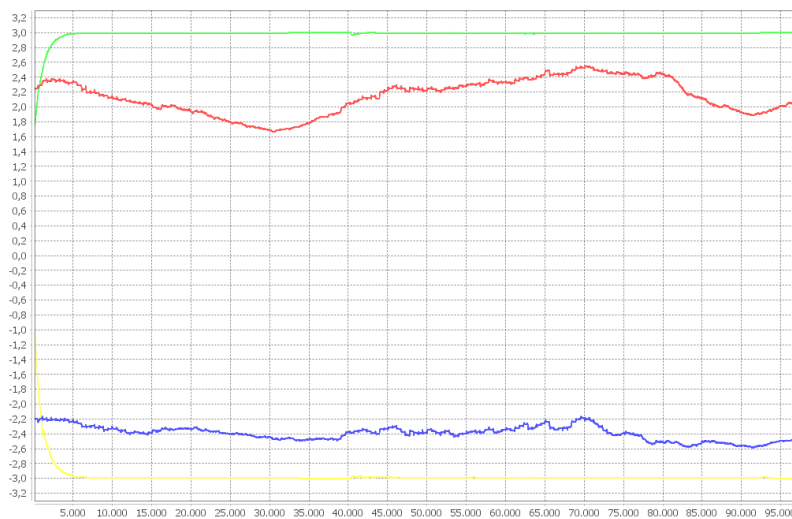
Σχήμα 4.6: Απόκριση έναντι τοξικού παράγοντα (Πείραμα 11)

Διαγράμματα του πλήθους των κυττάρων του ανοσοποιητικού των τοξικών στοιχείων και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί κατά την διάρκεια της "επίθεσης" του νοσογόνου παράγοντα. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με μπλε χρώμα, των τοξικών στοιχείων με κόκκινο και των κυττάρων που έχουν μολυνθεί με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης και στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων και των τοξικών στοιχείων. Στην δεξιά στήλη έχει γίνει μεγέθυνση ώστε να φαίνεται ο ακριβής χρόνος απομάκρυνσης και του τελευταίου τοξικού στοιχείου από το σύστημα.

4.6α: 1η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 10000-30000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του ολοκληρώνεται 3900 κύκλους μετά την λήξη του 1ου διαστήματος εισαγωγής του στο σύστημα.

4.6β: 2η ανοσολογική απόκριση εναντίον του τοξικού παράγοντα για το χρονικό διάστημα 70000-90000. Η ολοκληρωτική εξάλειψή του ολοκληρώνεται 1400 κύκλους μετά την λήξη του 2ου διαστήματος εισαγωγής του στο σύστημα.

(Γ)



Σχήμα 4.7 Διάγραμμα μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (Πείραμα 11)

Διάγραμμα των μέσων υψηλών και χαμηλών κατωφλίων αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1, των κυττάρων τύπου 1 και των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των πρώτων φαίνονται με κόκκινο χρώμα και μπλε ενώ των δεύτερων με πράσινο και κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y οι τιμές των κατωφλίων.

Παρατηρούμε την προσαρμογή από μέρους των cell1 και immune cells μετά την εισαγωγή του νοσογόνου παράγοντα $t=10000$ κύκλους και $t=70000$. Τα πρώτα μειώνουν το υψηλό τους κατώφλι για να αποφύγουν την πρόσληψη των τοξικών στοιχείων από την περιοχή $[1.55, 3.0]$. Τα δεύτερα το αυξάνουν με σκοπό την απομάκρυνση όλων των τοξικών παραγόντων από το σύστημα. Η σύγκλιση του μέσου υψηλού κατωφλίου των κυττάρων του ανοσοποιητικού προς το άκρο της τοξικής περιοχής είναι ταχύτερη στο προσαρμοστικό μοντέλο σε σύγκριση με το βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο.

(Δ)



Σχήμα 4.8: Διαγράμματα διασποράς (Πείραμα 11)

Διαγράμματα διασποράς για τα κύτταρα τύπου 1 και του ανοσοποιητικού. Η τιμή του υψηλού κατωφλίου αναγνώρισης θρεπτικών στοιχείων 1 για τα κύτταρα τύπου 1 φαίνεται με κόκκινο χρώμα, ενώ για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού με μπλε. Στον άξονα των X φαίνεται το πλήθος των κυττάρων τύπου 1 και ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένους κύκλους της προσομοίωσης, στον άξονα Y φαίνονται οι τιμές των υψηλών κατωφλίων.

Παρατηρούμε ότι τις χρονικές στιγμές 9999 και 65000 κύκλους που το σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία οι τιμές των υψηλών κατωφλίων είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες. Αντίθετα στους 16000 και 30000 κύκλους (μέσο και τέλος της επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα) συντελείται ένας διαχωρισμός με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού να βρίσκονται στην τοξική περιοχή $[1.55, 3.0]$ ενώ τα κύτταρα τύπου 1 να προσπαθούν να την αποφύγουν.

Ανάλυση αποτελεσμάτων

Όπως φαίνεται και από τα γραφήματα που προηγήθηκαν :

- ✓ Η συμπεριφορά του συστήματος, στο επίπεδο της αντιμετώπισης του νοσογόνου παράγοντα παραμένει η ίδια όπως και στο βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο.
- ✓ Βλέπουμε στα πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1 και 2 (τύπου Α) ότι οι πληθυσμοί των κυττάρων τύπου 1 και 2 μπορούν να ανακάμπτουν και να καταλήγουν σε νέα κατάσταση ισορροπίας η οποία είναι ίδια ή σχεδόν ίδια με την αρχική.
- ✓ Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού είναι ευκολότερο να προσαρμοστούν στην τοξική περιοχή, όπως γίνεται αντιληπτό από τα διαγράμματα των μέσων κατωφλίων αναγνώρισης (τύπου Γ) και τα διαγράμματα διασποράς των κατωφλίων αναγνώρισης (τύπου Δ).
- ✓ Τέλος όπως φαίνεται στα διαγράμματα ανοσολογικής απόκρισης (τύπου Β, στο δεξιό τμήμα τους) η δεύτερη ανοσολογική απόκριση έναντι του νοσογόνου παράγοντα είναι ταχύτερη από την πρώτη.

4.3 Σύγκριση των μοντέλων

Για να μπορέσουμε να κρίνουμε σε ποιο από τα τρία μοντέλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού έχουν καλύτερη απόδοση θα πραγματοποιήσουμε την σύγκρισή τους για το πείραμα 9 (ήπια τοξικότητα, 2 τοξικές περιοχές, 2 χρονικά διαστήματα επίθεσης) που περιγράφηκε στην ενότητα 3.5. Για κάθε ένα από τα τρία μοντέλα θα γίνουν 40 προσομοιώσεις. Για κάθε προσομοίωση θα καταγράφονται τα εξής στοιχεία : χρόνος εκκαθάρισης τοξικών στοιχείων σε ποσοστό 50%, 70%, 90%, 100% για την πρώτη και δεύτερη επίθεση. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των παραπάνω μεγεθών όπως προέκυψαν από τις 40 προσομοιώσεις. Οι χρονικές στιγμές που επιτυγχάνονται οι εκκαθαρίσεις των τοξικών στοιχείων (στα ποσοστά που περιγράφονται) μετρώνται σε κύκλους σε σχέση με το χρονικό διάστημα λήξης της εισαγωγής τους στο σύστημα. Έτσι για παράδειγμα η τιμή (-600) για το clear 50% κατά την πρώτη επίθεση, σημαίνει ότι ο τοξικός παράγοντας έχει εξαλειφθεί κατά 50% (ποσοστό που προκύπτει με βάση την μέγιστη τιμή του για το διάστημα της επίθεσης)

600 κύκλους πριν τις 30000, δηλαδή την λήξη της εισαγωγής του στο σύστημα κατά την πρώτη "επίθεση".

Πίνακας 4.4: Σύγκριση μη προσαρμοστικού και προσαρμοστικών μοντέλων

	Πρώτη επίθεση 10000-30000				Δεύτερη επίθεση 70000-90000			
Μοντέλο	Clear 50%	Clear 70%	Clear 90%	Clear 100%	Clear 50%	Clear 70%	Clear 90%	Clear 100%
Non adaptive	-3481	-76	342	2866	-615	82	506	1645
Adaptive- single	-1813	-35	343	1746	-1284	62	409	1451
Adaptive- double	-2215	-76	298	1812	-4548	-77	367	1565

- ✓ Παρατηρούμε λοιπόν πως το μοντέλο που πλεονεκτεί σε θέμα ταχύτητας αντιμετώπισης του νοσογόνου παράγοντα συνολικά είναι το προσαρμοστικό μοντέλο διπλής κατεύθυνσης, καθώς όπως βλέπουμε επιτυγχάνει ταχύτερη εξάλειψη των τοξικών στοιχείων στα ποσοστά που εξετάζουμε, σε πέντε από τις 8 περιπτώσεις.
- ✓ Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι το προσαρμοστικό μοντέλο απλής κατεύθυνσης είναι το μοντέλο το οποίο έχει τους ταχύτερους χρόνους εξάλειψης του νοσογόνου παράγοντα σε ποσοστό 100% από το σύστημα, τόσο κατά την πρώτη όσο και κατά την δεύτερη επίθεση.

4.4 Εξωκυττάριο παράσιτο

Για την περίπτωση που ο νοσογόνος παράγοντας είναι ένα εξωκυττάριο παράσιτο μπορεί π.χ. βακτήριο που καταναλώνει πόρους του συστήματος και πλήττει κύτταρα μέσω έκκρισης τοξίνης. (Μοντελοποιείται ως ζωντανό κύτταρο όπως τα Cell1, Cell2 και Immune)

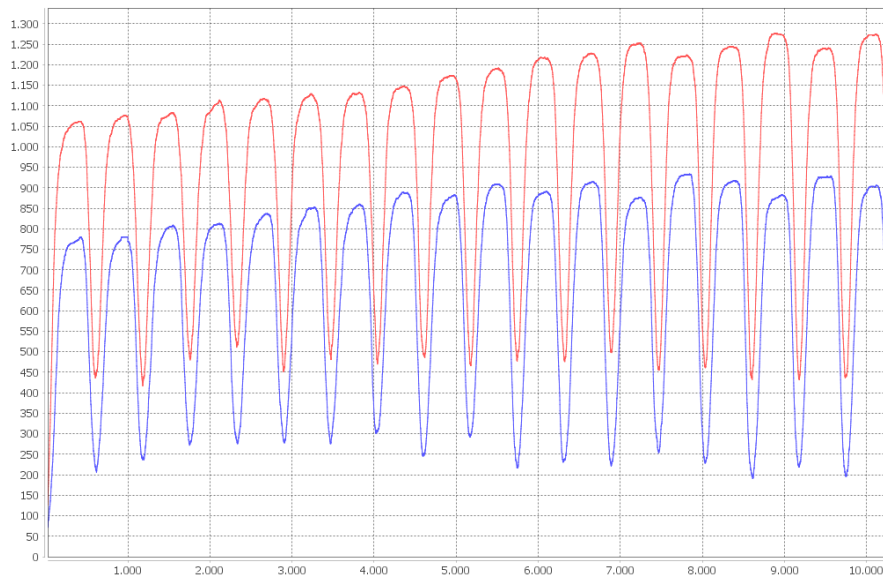
4.4.1 Πείραμα 12

Στόχος : Έλεγχος επίδρασης εξωκυτταρίου παρασίτου σε κυτταρικό σύστημα χωρίς παρουσία ανοσοποιητικού συστήματος

Πίνακας 4.5: Αρχικές παράμετροι πειράματος 12

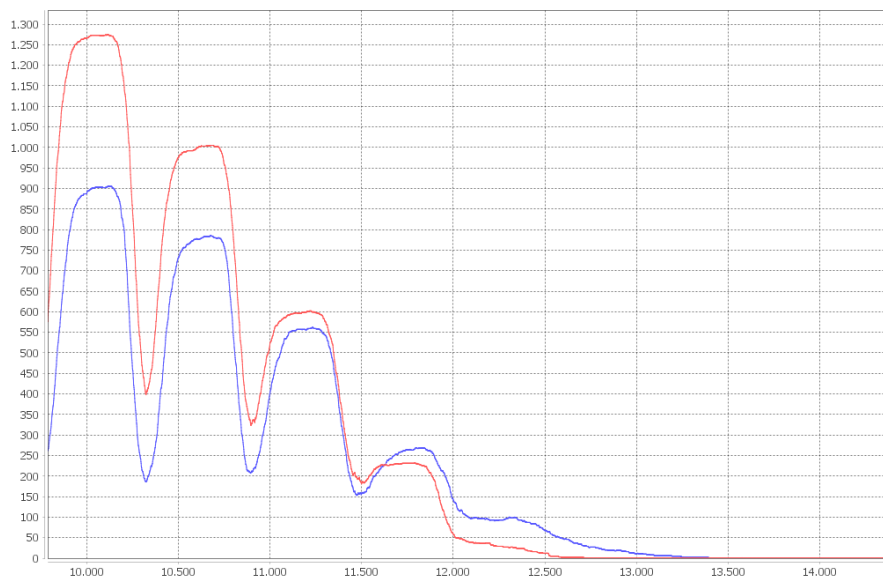
Εξωκυττάριο παράσιτο	
Παράμετροι- τρόπος δράσης	Τιμή- περιγραφή
Αρχικό πλήθος που εισάγεται στο σύστημα	100
Χρόνος εισβολής	10000 κύκλοι
Στοιχεία που προσλαμβάνει από το περιβάλλον	Nutrient 1, Nutrient 2, FoodProduct 2
Ενέργεια κατά την πρόσληψη Nut1, Nut2, FoodPr.2	(+1)
Ενέργεια για διαίρεση	6
Ενέργεια μετά από διαίρεση	Energy = Energy mod 2
Θάνατος	Λόγω έλλειψης τροφής για > 2000 κύκλους ή λόγω ανοσοποιητικού
Πλήττει	Κύτταρα τύπου 1 με έκκριση τοξίνης

Θεωρούμε ότι οι συνέπειες που έχει ένα κύτταρο 1 που μολύνεται από την τοξίνη του παρασίτου είναι όμοιες με αυτές που υλοποιήθηκαν για την πρόσληψη τοξικού θρεπτικού στοιχείου 1 με ήπια τοξικότητα.

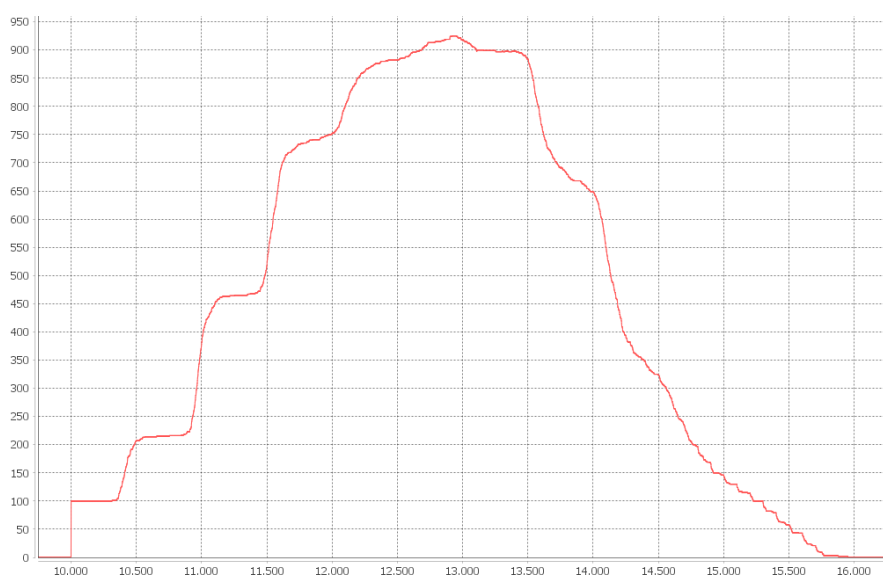


Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

4.9α: cell1, cell2 πριν την εισβολή του εξωκυττάριου παρασίτου 0-10000.



4.9β: cell1, cell2 μετά την εισβολή του παρασίτου $t=10000$. Παρατηρούμε ότι σε λιγότερο από 4000 κύκλους από την εισαγωγή του παρασίτου στο σύστημα όλα τα κύτταρα οδηγούνται σε θάνατο.



4.9γ: εξωκυττάριο παράσιτο. Παρατηρούμε ότι βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα πληθυσμιακά μέχρι τους 13500 κύκλους (προκαλώντας σε εκείνο το διάστημα τον θάνατο πολλών κυττάρων τύπου 1), μετά ακολουθεί πτωτική πορεία διότι λόγω του θανάτου του κυτταρικού συστήματος δεν μπορεί να έχει πλέον πρόσβαση σε θρεπτικά στοιχεία.

Σχήμα 4.9: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων και παρασίτου (Πείραμα 12)

Ανάλυση αποτελεσμάτων

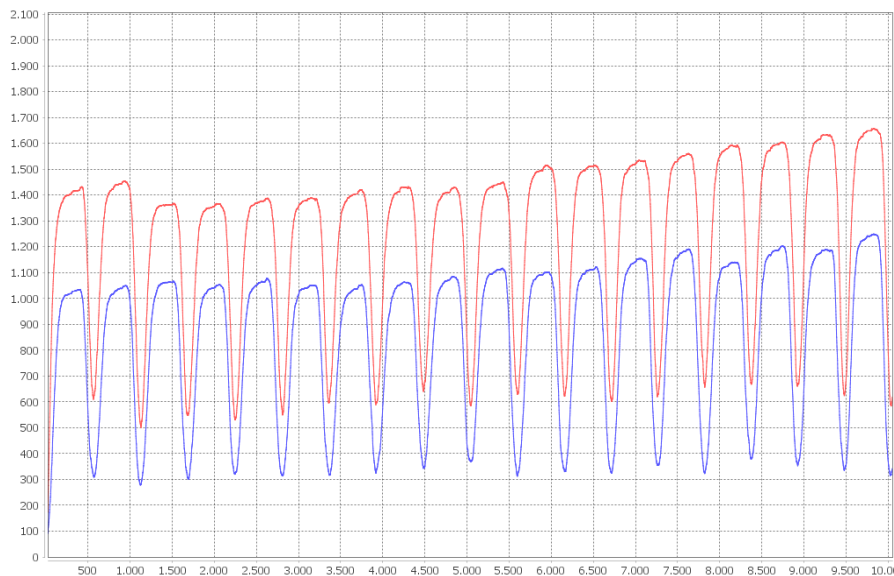
- ✓ Όπως φαίνεται από τα διαγράμματα του Σχήματος 4.9 μετά την είσοδο των εξωκυττάρων παρασίτων στο σύστημα ($t=10000$ κύκλοι), η ισορροπία των cell1, cell2 αρχίζει να φθίνει και σχεδόν μέσα σε 3000 κύκλους έχουν πεθάνει όλα τα κύτταρα του συστήματος.
- ✓ Παρά το γεγονός ότι τα εξωκυτάρια παράσιτα πλήττουν άμεσα μόνο κύτταρα τύπου 1 βλέπουμε ότι και τα κύτταρα τύπου 2 οδηγούνται σε θάνατο. Αυτό είναι λογικό γιατί οι δύο κυτταρικοί πληθυσμοί έχουν άμεση αλληλεξάρτηση.
- ✓ Τέλος στο Σχήμα 4.9γ βλέπουμε ότι ενώ μέχρι τον θάνατο όλων των κυττάρων τα εξωκυτάρια παράσιτα έχουν μια ανοδική πορεία, μόλις το σύστημα οδηγηθεί σε θάνατο και δεν υπάρχει είσοδος νέων θρεπτικών στοιχείων, πεθαίνουν και αυτά λόγω έλλειψης τροφής.
- ✓ Χωρίς λοιπόν την ύπαρξη κυττάρων του ανοσοποιητικού το κυτταρικό σύστημα δεν μπορεί να επιβιώσει από την επίθεση ενός εξωκυττάριου παρασίτου.

4.4.2 Πείραμα 13

Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι εξωκυττάριου παρασίτου (στο βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο)

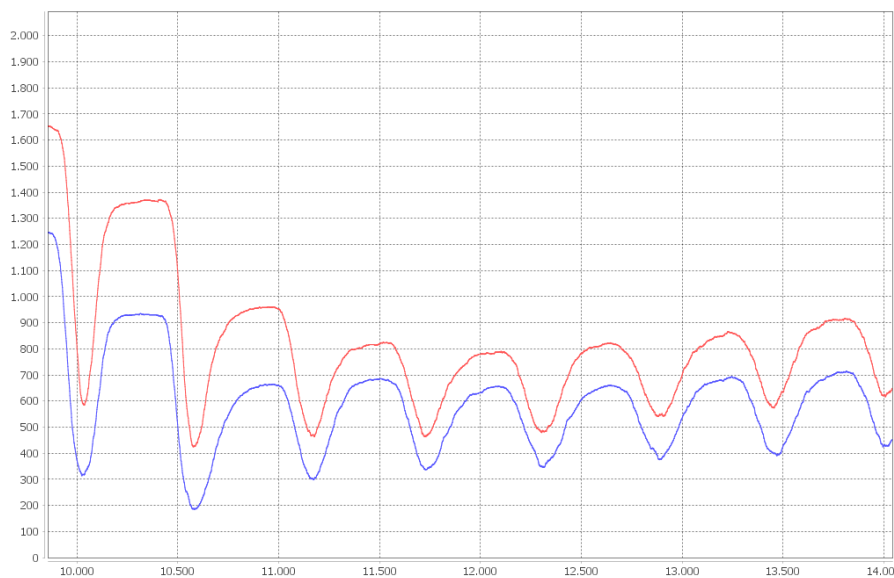
Immune cells

- Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού ξεκινούν να εντοπίζουν και να απομακρύνουν τα εξωκυττάρια παράσιτα 600 κύκλους μετά την είσοδό τους στο σύστημα.
- Κάθε φορά που σκοτώνουν ένα παράσιτο η ενέργειά τους αυξάνεται κατά 3 αντί για 1 που είναι η συνήθης τιμή όταν προσλαμβάνουν θρεπτικά στοιχεία τύπου 1.

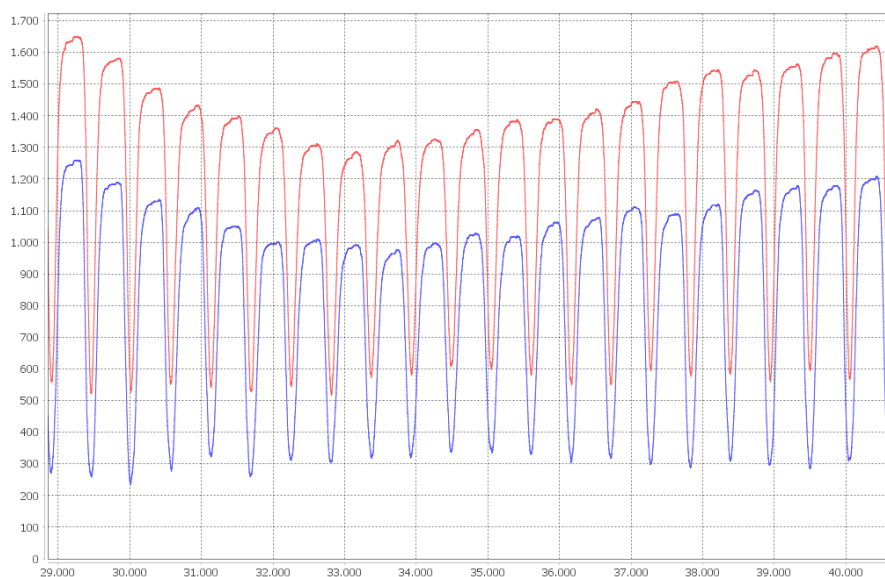


Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ το πλήθος των κυττάρων.

4.10α: cell1, cell2 πριν την εισβολή του εξωκυττάρου παρασίτου 0-10000.

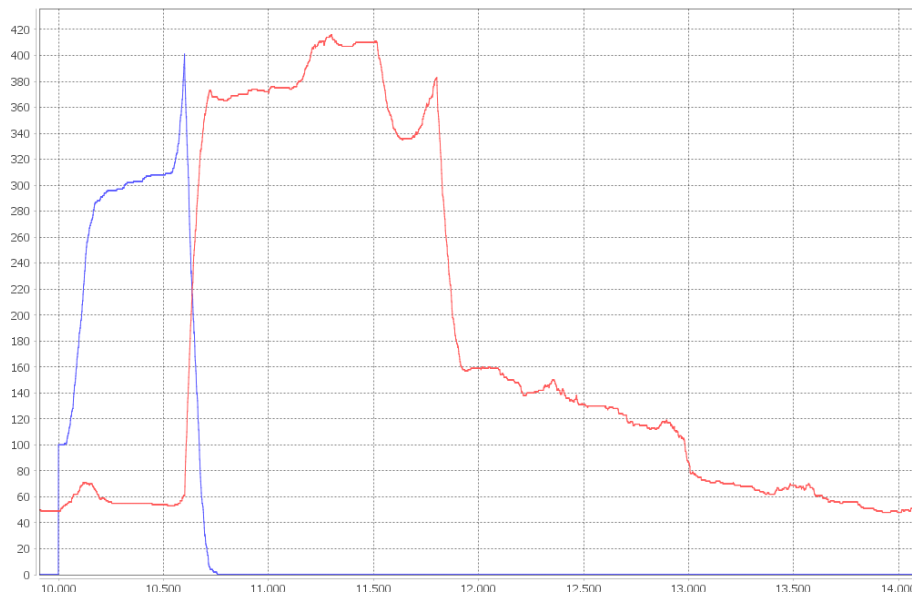


4.10β: cell1, cell2 μετά την εισβολή του παρασίτου $t=10000$. Παρατηρούμε ότι η αρχική ισορροπία διαταράσσεται, αλλά το σύστημα επιβιώνει της επίθεσης σε αντίθεση με το πείραμα 12.



4.10γ: cell1, cell2 μετά την εξάλειψη του νοσογόνου παράγοντα από τα immune cells. Παρατηρούμε ότι 15000 περίπου κύκλους μετά οι πληθυσμοί των κυττάρων βρίσκονται στην κατάσταση της αρχικής ισορροπίας.

Σχήμα 4.10: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 13)



Διάγραμμα των πληθυσμών των κυττάρων του ανοσοποιητικού και των παρασίτων. Οι τιμές των κυττάρων του ανοσοποιητικού φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των παρασίτων με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ το πλήθος των κυττάρων και των παρασίτων.

Παρατηρούμε ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού εξαλείφουν το παράσιτο από το σύστημα σε λιγότερο από 1000 κύκλους από την χρονική στιγμή της εισβολής του.

Σχήμα 4.11: Διαγράμματα κυττάρων ανοσοπ. και παρασίτου (Πείραμα 13)

Ανάλυση αποτελεσμάτων

- ✓ Όπως φαίνεται στο *Σχήμα 4.10* πλέον, μετά την είσοδο των παρασίτων οι πληθυσμοί των κυττάρων 1 και 2 αν και μειώνονται αισθητά δεν μηδενίζονται. Ταυτόχρονα στο διάστημα αυτό τα κύτταρα του ανοσοποιητικού απομακρύνουν τα παράσιτα.
- ✓ Στο *Σχήμα 4.11* βλέπουμε ότι η εξάλειψη όλων των παρασίτων έχει ολοκληρωθεί πριν να συμπληρωθούν 1000 κύκλοι από την είσοδό τους.
- ✓ Ενδιαφέρον στοιχείο αποτελεί ακόμα ότι το πλήθος των κυττάρων του ανοσοποιητικού παραμένει σε υψηλά επίπεδα για περίπου 1500 κύκλους μετά την εξάλειψή του παρασίτου, πριν επιστρέψει σε φυσιολογικές τιμές.
- ✓ Στο *Σχήμα 4.10γ* φαίνεται η ανάκαμψη των κυττάρων τύπου 1 και 2 και η επαναφορά τους στην αρχική κατάσταση ισορροπίας.
- ✓ Η ύπαρξη των κυττάρων του ανοσοποιητικού εξασφαλίζει την ανοσία έναντι του εξωκυττάριου παρασίτου.

4.5 Ενδοκυττάριο παράσιτο

Για την περίπτωση του ενδοκυτταρίου παρασίτου, που θα μπορούσε να είναι ένας ιός, χρειάστηκε να κάνουμε τις εξής παραδοχές :

1. λόγω των μικρών κυτταρικών πληθυσμών του μοντέλου σε σύγκριση με αντίστοιχους που συναντάμε σε ένα ζωντανό οργανισμό, χρησιμοποιήθηκε η απλούστευση ότι από ένα μολυσμένο κύτταρο μπορεί να εξέλθει ένα μόνο ενδοκυττάριο παράσιτο και όχι εκατοντάδες ή χιλιάδες (όπως συμβαίνει στην πράξη), λόγω του ότι ο χώρος της προσομοίωσης θα "γέμιζε" μέσα σε πολύ λίγους κύκλους.

2. θεωρήσαμε πως η αντιμετώπιση του ενδοκυτταρίου παρασίτου από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συμβαίνει μόνο όταν αυτό κυκλοφορεί ελεύθερο στο σύστημα και όχι όταν βρίσκεται εντός κάποιο κυττάρου. Δεν υλοποιήθηκαν επομένως T κυτταροτοξικά κύτταρα διότι κάτι τέτοιο θα απαιτούσε την εισαγωγή ενός επιπλέον μηχανισμού, του μηχανισμού αναγνώρισης των μολυσμένων κυττάρων από τα T κυτταροτοξικά κύτταρα.

4.5.1 Πείραμα 14

Στόχος : Έλεγχος επίδρασης ενδοκυτταρίου παρασίτου σε κυτταρικό σύστημα χωρίς παρουσία ανοσοποιητικού συστήματος

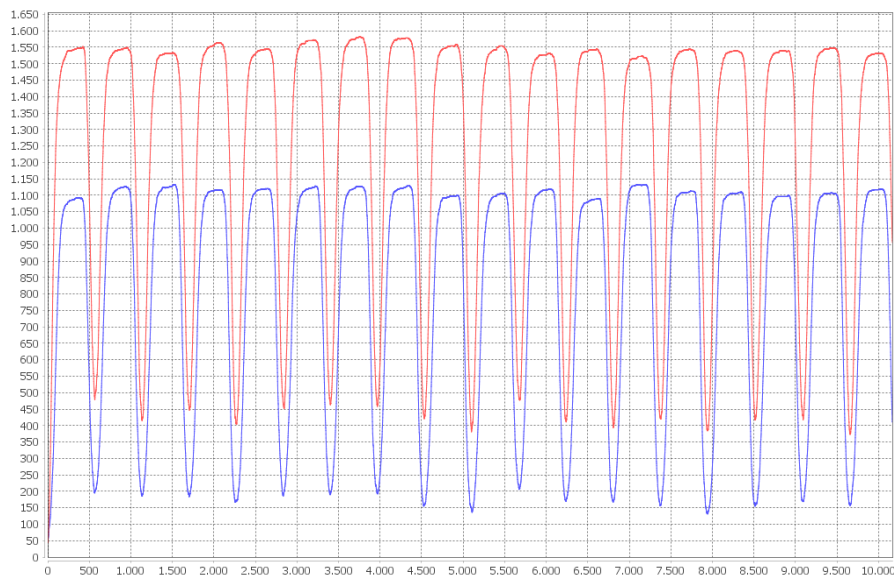
Για την συμπεριφορά του ενδοκυτταρίου παρασίτου ισχύουν τα παρακάτω :

- Εισβολή στο σύστημα την χρονική στιγμή : 10000 κύκλοι
- Αρχικό πλήθος : 600
- Κινείται μόνο όταν είναι ελεύθερο
- Πολλαπλασιάζεται με κάθε διαίρεση του μολυσμένου κυττάρου
- Σκοτώνεται από κύτταρα του ανοσοποιητικού
- Μπορεί να μολύνει κύτταρα τύπου 1

Για την συμπεριφορά των κυττάρων τύπου 1 ισχύουν τα παρακάτω :

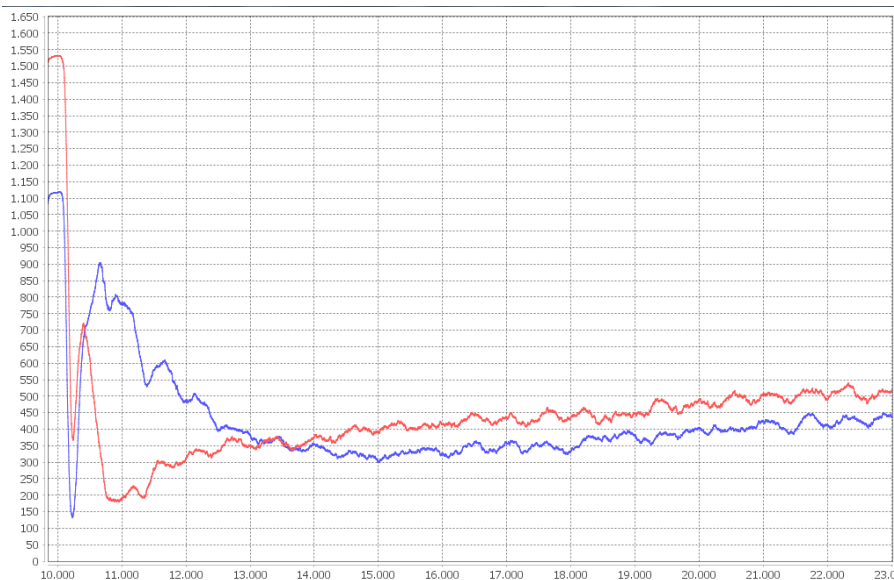
- Ένα κύτταρο μπορεί να μολυνθεί από ένα γειτονικό ενδοκυττάριο παράσιτο με πιθανότητα 50%
- Ένα μολυσμένο κύτταρο παράγει εκτός του φυσιολογικού FoodProduct1 και ένα toxic Nutrient 1 ήπιας τοξικότητας. (με ίδιες συνέπειες με αυτές που περιγράφηκαν στο κεφάλαιο 3)
- Ένα μολυσμένο κύτταρο διαιρείται και παράγει το κυτταρικό προϊόν του δυσκολότερα.

Μελέτη σχέσης κυτταρικής επικοινωνίας και ανοσίας

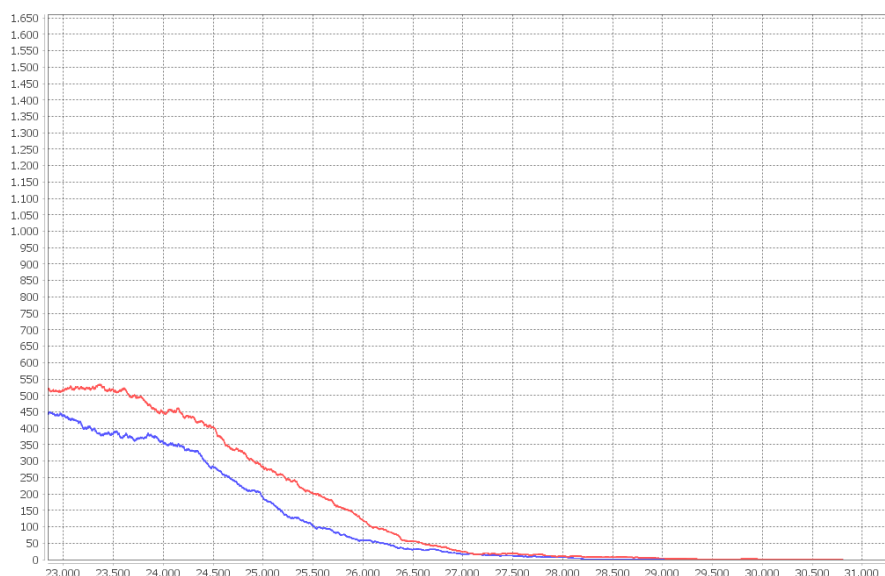


Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

4.12α: cell1, cell2 πριν την εισβολή του ενδοκυττάριου παρασίτου 0-10000.

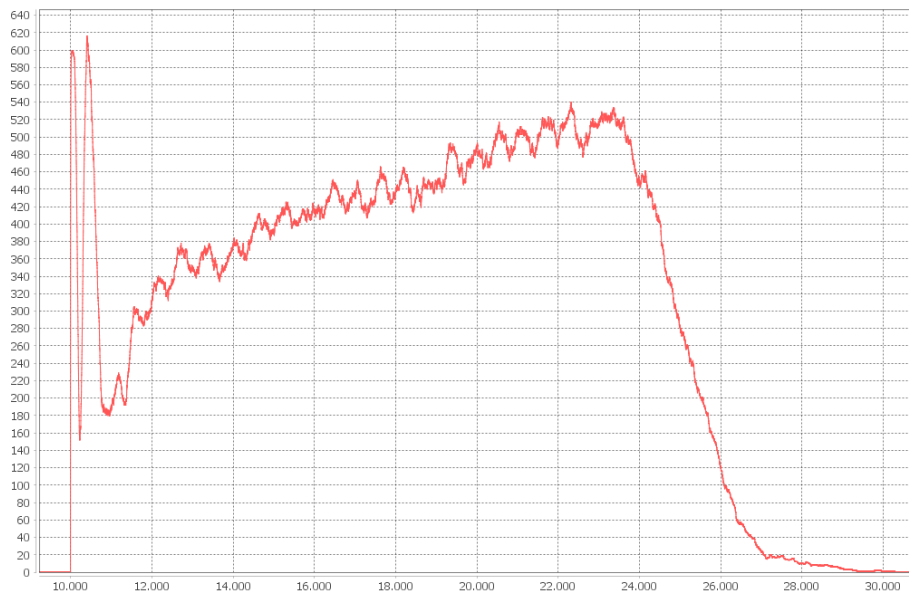


4.12β: cell1, cell2 μετά την εισβολή του παρασίτου $t=10000$. Παρατηρούμε ότι η ισορροπία των κυττάρων έχει διαταραχθεί, με τους πληθυσμούς τους να έχουν υποστεί ραγδαία μείωση.



4.12γ: βλέπουμε ότι 17000 κύκλους μετά την εισβολή του ενδοκυττάριου παρασίτου το κυτταρικό σύστημα οδηγείται σε θάνατο.

Σχήμα 4.12: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 14)



Διάγραμμα των πληθυσμών των ενδοκυττάριων παρασίτων. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

Εδώ φαίνεται το πλήθος των ενδοκυττάριων παρασίτων που βρίσκονται εντός μολυσμένων κυττάρων. Το πλήθος τους μηδενίζεται όταν πλέον έχουν πεθάνει όλα τα κύτταρα τύπου 1.

Σχήμα 4.13: Πληθυσμιακό διάγραμμα ενδοκυττάριου παρασίτου (Πείραμα 14)

Ανάλυση αποτελεσμάτων

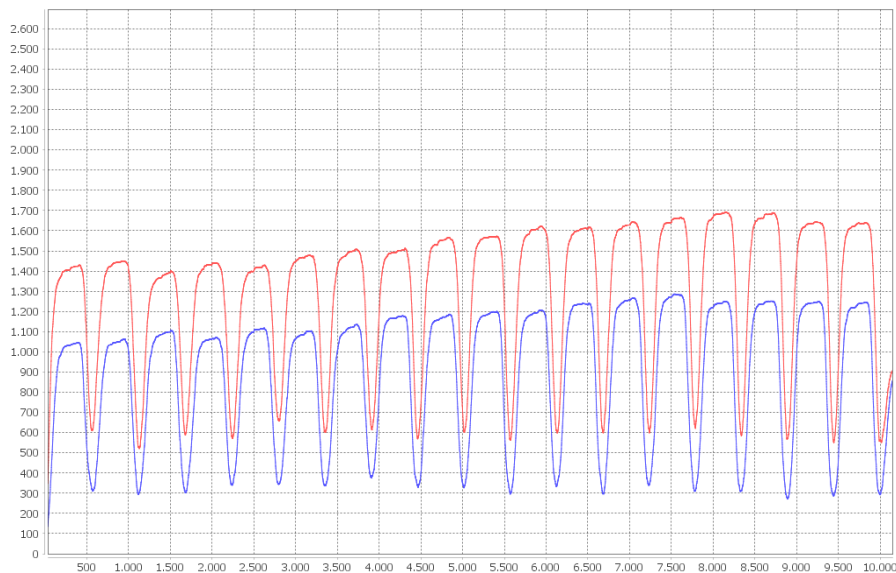
- ✓ Όπως μπορούμε να δούμε στο *Σχήμα 4.12* η εισβολή του ενδοκυττάριου παρασίτου στο σύστημα απορρυθμίζει την αρχική ισορροπία και οδηγεί τελικά στον θάνατο όλων των κυττάρων 1 και 2.
- ✓ Στα διαγράμματα του *Σχήματος 4.13* βλέπουμε ότι μετά τον θάνατο των κυττάρων τύπου 1, σταδιακά μηδενίζεται και το πλήθος των ενδοκυττάριων παρασίτων καθώς δεν υπάρχουν πλέον διαθέσιμα κύτταρα για να παρασιτήσουν.
- ✓ Είναι λοιπόν φανερό πως χωρίς κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος το αρχικό κυτταρικό σύστημα δεν μπορεί να επιβιώσει από την επίθεση του ενδοκυττάριου παρασίτου.

4.5.2 Πείραμα 15

Στόχος : Έλεγχος αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι ενδοκυττάριου παρασίτου (στο βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο)

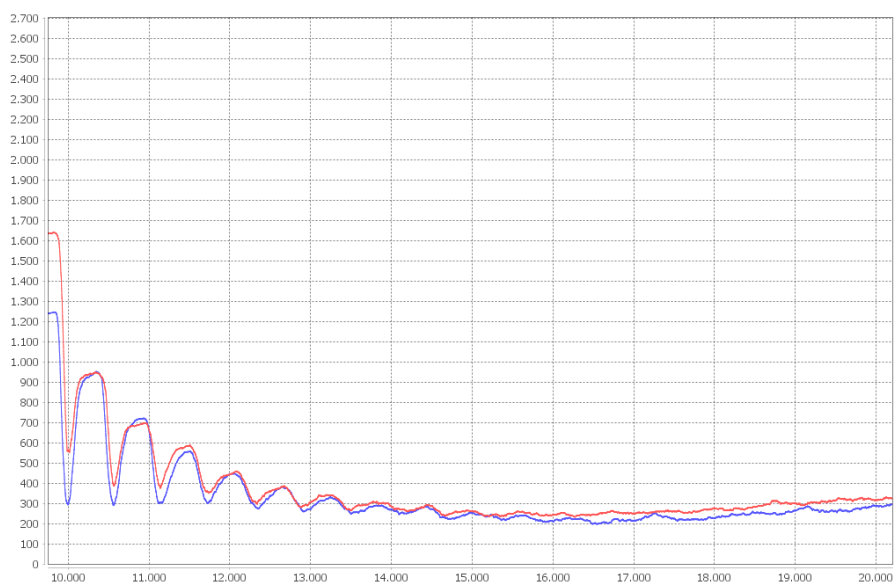
Για την συμπεριφορά των κυττάρων του ανοσοποιητικού ισχύουν τα παρακάτω :

- Σκοτώνουν ενδοκυττάρια παράσιτα που βρίσκονται ελεύθερα στο σύστημα.
- Απομακρύνουν τοξικά στοιχεία.
- Λαμβάνουν τριπλάσια ενέργεια όταν σκοτώνουν ένα ενδοκυττάριο παράσιτο ή απομακρύνουν τοξικά στοιχεία σε σύγκριση με την ενέργεια που παίρνουν από την πρόσληψη απλών Nutrient 1.

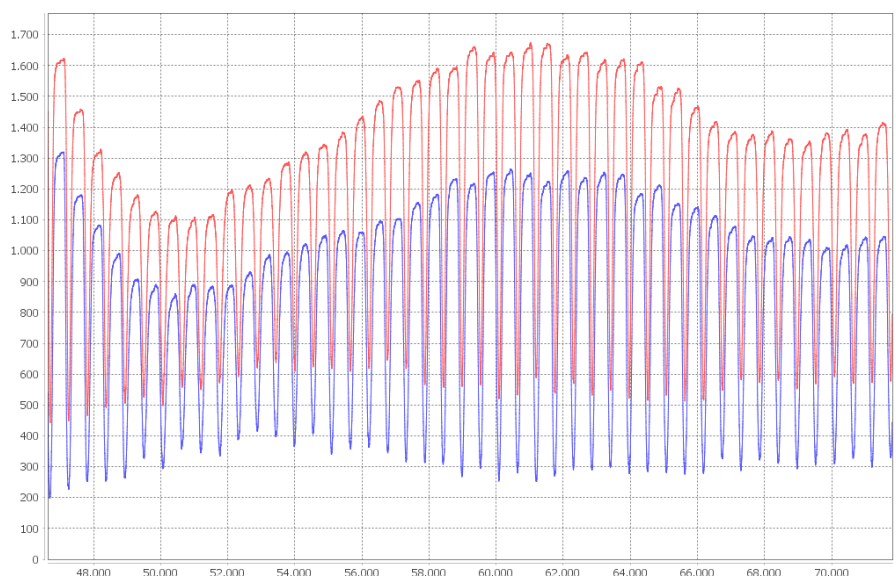


Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

4.14α: cell1, cell2 πριν την εισβολή του ενδοκυττάριου παρασίτου 0-10000.

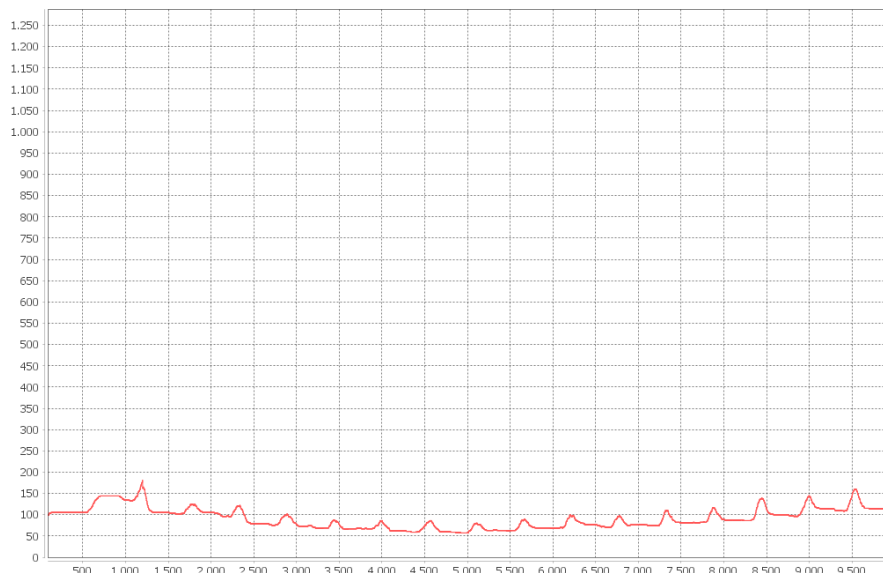


4.14β: cell1, cell2 μετά την εισβολή του παρασίτου $t=10000$. Παρατηρούμε ότι η ισορροπία των κυττάρων έχει διαταραχθεί, με τους πληθυσμούς τους να έχουν υποστεί σημαντική μείωση, αλλά λόγω της ύπαρξης του ανοσοποιητικού το σύστημα καταφέρνει και επιβιώνει.



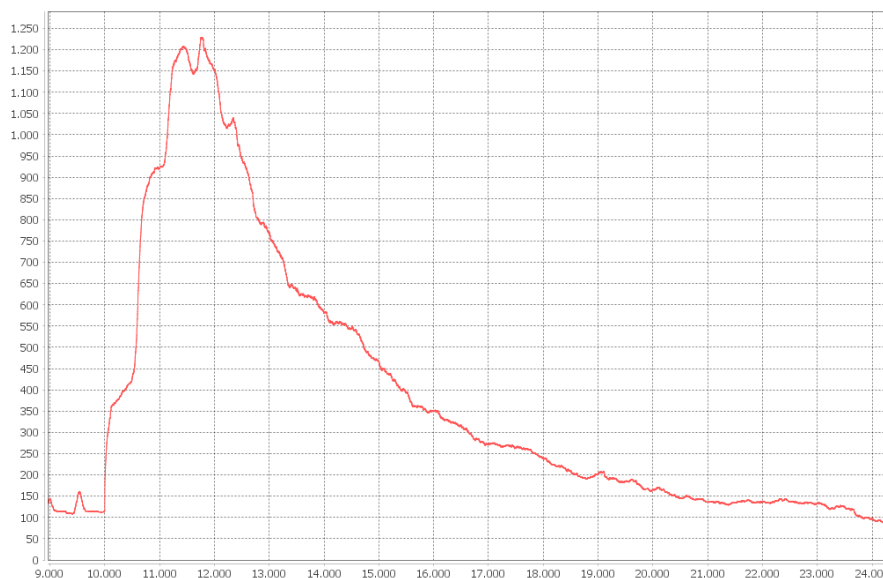
4.14γ: cell1, cell2 μετά την εξάλειψη του ενδοκυττάριου παρασίτου. Παρατηρούμε ότι έχουμε επιστροφή του συστήματος στην αρχική ισορροπία.

Σχήμα 4.14: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 15)

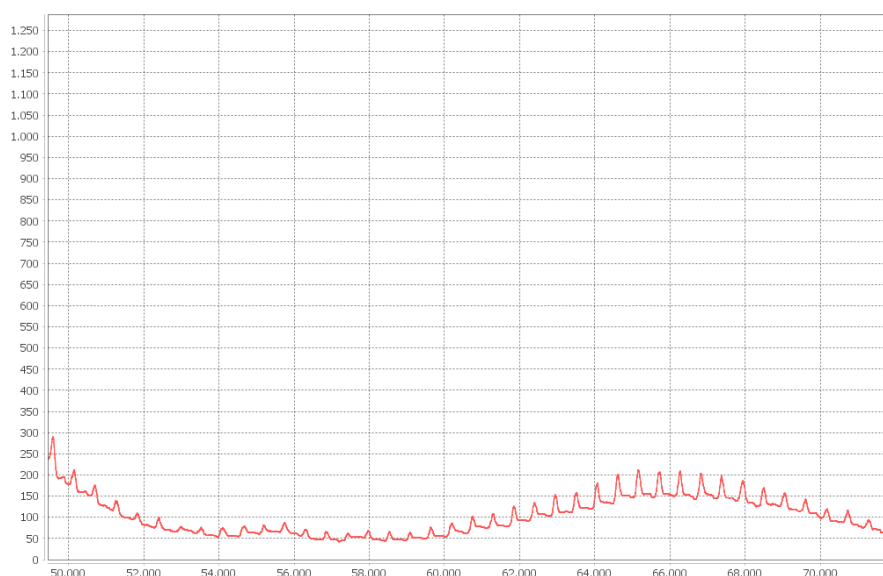


Διάγραμμα του πληθυσμού των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

4.15α: immune cells πριν την εισβολή του ενδοκυττάριου παρασίτου 0-10000.

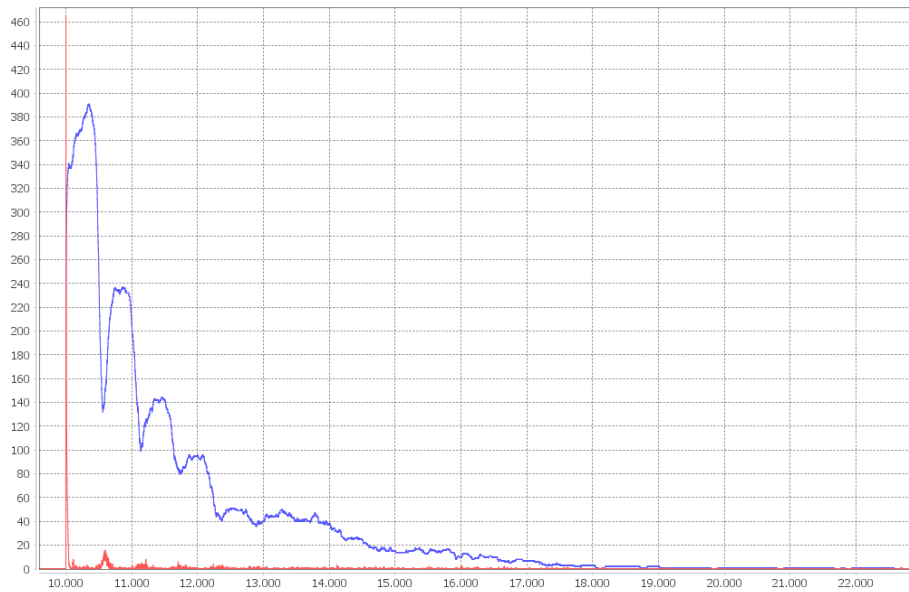


4.15β: immune cells μετά την εισβολή του παρασίτου $t=10000$. Παρατηρούμε ότι το πλήθος τους είναι αρκετά μεγάλο για όσο αντιμετωπίζουν το ενδοκυττάριο παράσιτο και μόλις αυτό περιορίζεται, μειώνεται και πάλι σταδιακά.



4.15γ: immune cells όταν ο πληθυσμός τους έχει επιστρέψει στο ίδιο επίπεδο με αυτό κατά την αρχική κατάσταση ισορροπίας.

Σχήμα 4.15: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων ανοσοπ. (Πείραμα 15)



Σχήμα 4.16: Πληθυσμιακά διαγράμματα ενδοκυττάριων παρασίτων (Πείραμα 15)

Διάγραμμα του πλήθους των ενδοκυττάριων παρασίτων. Οι τιμές των ελεύθερων φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ εκείνων που βρίσκονται εντός μολυσμένων κυττάρων με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ το πλήθος των παρασίτων.

Παρατηρούμε ότι εξαλείφονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού κοντά στους 20000 κύκλους.

Ανάλυση αποτελεσμάτων

- ✓ Όπως γίνεται ορατό από το *Σχήμα 4.14β* η ισορροπία μεταξύ των κυττάρων τύπου 1 και 2 διαταράσσεται μετά την εισβολή του ενδοκυττάριου παρασίτου, όμως η ύπαρξη των κυττάρων του ανοσοποιητικού εξασφαλίζει την ανάκαμψη των κυτταρικών πληθυσμών τύπου 1 και 2 όπως φαίνεται στο *4.14γ*.
- ✓ Από τα διαγράμματα του *Σχήματος 4.15* στα οποία φαίνεται ο πληθυσμός των κυττάρων του ανοσοποιητικού, παρατηρούμε ότι αυξάνεται σημαντικά μετά την είσοδο του νοσογόνου παράγοντα, με σκοπό την προστασία του συστήματος από αυτόν. Ενώ μετά την εξάλειψή του και το πέρας κάποιων επιπλέον κύκλων καταλήγει και πάλι στα επίπεδα πληθυσμού που είχε κατά την αρχική κατάσταση ισορροπίας.
- ✓ Στο *Σχήμα 4.16* φαίνεται η πτωτική πορεία των ενδοκυττάριων παρασίτων, (η οποία οφείλεται στην δράση των κυττάρων του ανοσοποιητικού) μέχρι τελικώς να εξαλειφθούν ολοκληρωτικά.
- ✓ Συμπερασματικά λοιπόν, και σε αυτή την περίπτωση νοσογόνου παράγοντα, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού έχουν την δυνατότητα να εξασφαλίσουν την ανοσία του κυτταρικού συστήματος.

4.6 Αυτο-άνοση αντίδραση

Ως αυτο-άνοση αντίδραση θεωρούμε το φαινόμενο κατά το οποίο κύτταρα που ανήκουν στο ανοσοποιητικό σύστημα ενός οργανισμού στρέφονται εναντίον άλλων κυττάρων που ανήκουν στον οργανισμό αυτό. Υπάρχουν πολλές πιθανές αιτίες που μπορούν να οδηγήσουν στο φαινόμενο αυτό, αλλά ο κοινός παρονομαστής τους είναι η ύπαρξη ενός αριθμού κυττάρων του ανοσοποιητικού, που θα ενεργοποιηθούν λανθασμένα και θα προκαλέσουν είτε φλεγμονώδη αντίδραση είτε πιο εκτεταμένη ανοσολογική απόκριση, οδηγώντας έτσι στον θάνατο ενός αριθμού φυσιολογικών κυττάρων του οργανισμού.

4.6.1 Υλοποίηση της αυτο-άνοσης αντίδρασης στο βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο

Η μελέτη του φαινομένου της αυτο-άνοσης αντίδρασης έγινε με τρία διαφορετικά σενάρια. Το κοινό τους γνώρισμα είναι η θεώρηση ότι μετά τους 10000 κύκλους προσομοίωσης, κατά την γέννηση κυττάρων τύπου 2, υπάρχει 20% πιθανότητα (για τα

νέα κύτταρα που δημιουργούνται) αυτά να διαφέρουν από τα αντίστοιχα φυσιολογικά. Η διαφορά τους έγκειται στις χημικές ουσίες που ελευθερώνουν. Ενώ τα φυσιολογικά παράγουν στο σύστημα μόνο κυτταρικά προϊόντα τύπου 2, για τα μη φυσιολογικά (atypical cells) ισχύει ένα από τα τρία παρακάτω :

- Σενάριο 1 : Κάθε φορά που ένα atypical cell παράγει και αφήνει στο σύστημα ένα food product 2, παράγει και αφήνει επίσης μία νέα άγνωστη ουσία με type = 3.1. Η ουσία αυτή είναι ακίνδυνη για το σύστημα.
- Σενάριο 2 : Κάθε φορά που ένα atypical cell έπρεπε να παράγει και να αφήσει στο σύστημα ένα food product 2, δεν το κάνει και **αντί** αυτού παράγει και αφήνει μία νέα άγνωστη ουσία με type = 3.1. Η ουσία αυτή είναι ακίνδυνη για το σύστημα.
- Σενάριο 3 : Κάθε φορά που ένα atypical cell έπρεπε να παράγει και να αφήσει στο σύστημα ένα food product 2, δεν το κάνει και **αντί** αυτού παράγει και αφήνει μία τοξική ουσία με type -> [1.55, 3.0]. Η ουσία αυτή έχει τοξικό χαρακτήρα για τα κύτταρα τύπου 1.

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού αναγνωρίζουν την άγνωστη/τοξική ουσία που αφήνουν τα atypical cells και έχουν ένα κυκλικό πίνακα 100 θέσεων που καταγράφεται το πλήθος των ουσιών αυτών που βρήκαν στους τελευταίους 100 κύκλους. Κάθε 50 κύκλους ελέγχουν τον πίνακα και αν έχουν βρει περισσότερες από 50 φορές την ουσία αυτή, σκοτώνουν ένα cell2 γειτονικό σε αυτά, χωρίς να ξέρουν αν σκοτώνουν φυσιολογικό ή atypical.

4.6.2 Αλγόριθμος προσομοίωσης

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται οι νέες μεταβλητές που προστέθηκαν στο βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο στα κύτταρα του ανοσοποιητικού.

Πίνακας 4.6: Νέες παράμετροι Immune cells στην αυτο-άνοση περίπτωση

Immune Cell	
Μεταβλητή	Τιμές
<code>unknownToxicHistory[]</code>	<code>[]</code>
<code>unknownToxicHistorySize</code>	100
<code>unknownToxicHistoryIndex</code>	0
<code>toleranceLimit</code>	>50

Η βασική συμπεριφορά των κυττάρων του ανοσοποιητικού στην περίπτωση της αυτο-άνοσης αντίδρασης μπορεί να συνοψιστεί στις γραμμές του ψευδοκώδικα που ακολουθεί.

```

for each immCell in Agents do
    immCell.age += 1;
    if(immCell.age == maxAge || immCell.foodAge == maxFoodAge)
        immCell.dead = true;
//-----
    if(immCell.hasMovedInCycle == false)
        i = Random(1, 8);
        nextPosition = nearbyEmptyPositions[i];
        immCell.position = nextPosition;
//-----
    if(immCell.energy ≥ energyToDivide)
        immCell child = new ImmuneCell();
        p = Random(0, 1);
        if(p ≤ 0.9)
            child.inheritThresholds();
        else
            child.changeThresholds();
//-----
    if(immCell.N1LowThreshold ≤ Nutrient1.type
    ≤ immCell.N1HighThreshold)
        if(Nutrient1.isUnkownToxic() == true)
            immCell.energy += 1;
            immCell.foundFood = true;
            if(immCell.unkwownToxicHistoryIndex ==
            immCell.unkwownToxicHistorySize)
                immCell.unkwownToxicHistoryIndex = 0;
                immCell.unkwownToxicHistory
                [unkwownToxicHistoryIndex] = true;
                immCell.unkwownToxicHistoryIndex += 1
            else
                immCell.energy += 1;
                immCell.foundFood = true;
        if(immCell.foundFood == false)
            immCell.foodAge += 1;
//-----
    if(count(unkwownToxicHistory[], true) ≤
    immCell.toleranceLimit)
        immCell.killCell2();
//-----

```

4.7 Αποτελέσματα αυτο-άνοσης αντίδρασης

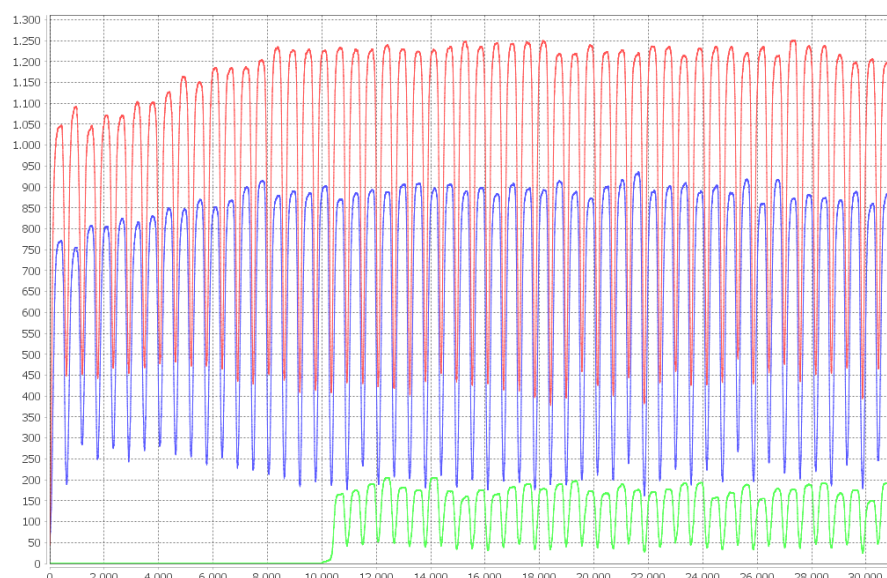
Στην ενότητα που ακολουθεί θα εξετασθεί η αντίδραση του συστήματος για κάθε ένα από τα τρία σενάρια που περιγράφηκαν παραπάνω. Σε κάθε σετ αποτελεσμάτων το πρώτο διάγραμμα αφορά πείραμα απουσία ανοσοποιητικού, ενώ τα δύο διαγράμματα που το ακολουθούν παρουσία αυτού.

4.7.1 Πείραμα 16

Στόχος : Έλεγχος εμφάνισης αυτο-άνοσης αντίδρασης, λόγω ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού από πρόσθετη άγνωστη ουσία (που παράγεται από *atypical cells*) και έλεγχος συμπεριφοράς του συστήματος απουσία αυτού

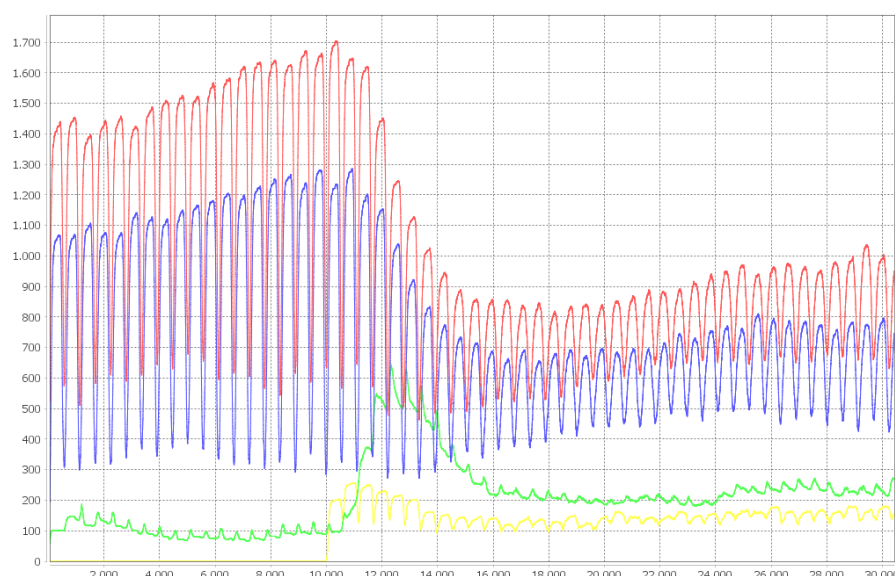
Πίνακας 4.7: Αρχικές παράμετροι πειράματος 16

Παράμετροι αυτο-ανοσίας	
Παράμετρος	Τιμή
Παράγωγα του <i>atypical cell</i>	Food Product 2 Unknown substance, type=3.1
Πιθανότητα εμφάνισης <i>atypical cell</i>	20%
Χρόνος εμφάνισης <i>atypical cell</i>	>10000
Δράση ανοσοποιητικού	Σκοτώνει ένα κύτταρο 2
Ανοχή ανοσοποιητικού	Ένα immune cell σκοτώνει ένα γειτονικό cell2, αν έχει βρει πάνω από 50 άγνωστες ουσίες στους τελευταίους 100 κύκλους



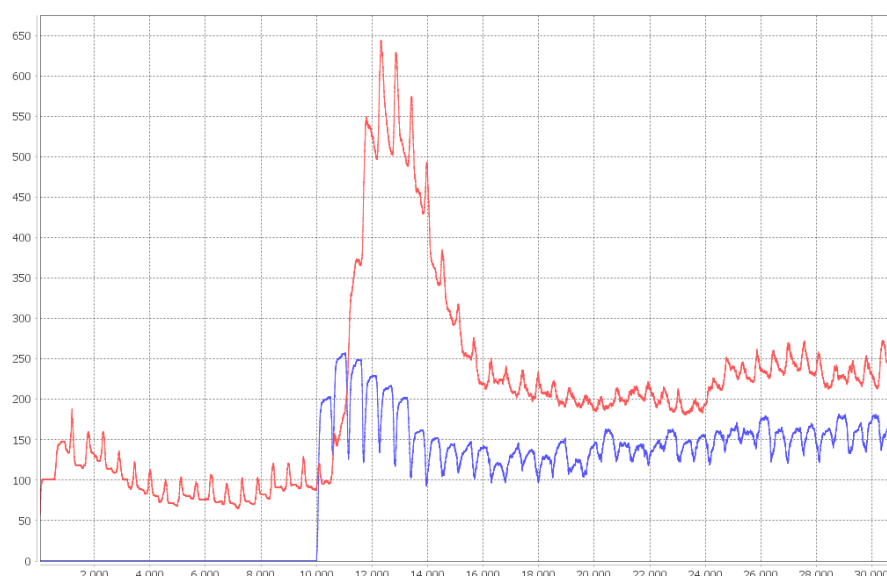
4.17α: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1, 2, και μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2 για τα χρονικά διαστήματα 0-10000 (πριν την εμφάνιση των atypical cells) και 10000-30000 (μετά την εμφάνιση των atypical cells). Οι τιμές των cell 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, των cell2 με μπλε και των atypical με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

[Απουσία ανοσοποιητικού]



4.17β: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1, 2, ανοσοποιητικού και μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2 για τα χρονικά διαστήματα 0-10000 (πριν την εμφάνιση των atypical cells) και 10000-30000 (μετά την εμφάνιση των atypical cells). Οι τιμές των cell 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, των cell2 με μπλε, των immune με πράσινο και των atypical με κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

[Παρουσία ανοσοποιητικού]



4.17γ: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων του ανοσοποιητικού και των μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2. Οι τιμές των immune φαίνονται με κόκκινο και των atypical με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

[Παρουσία ανοσοποιητικού]

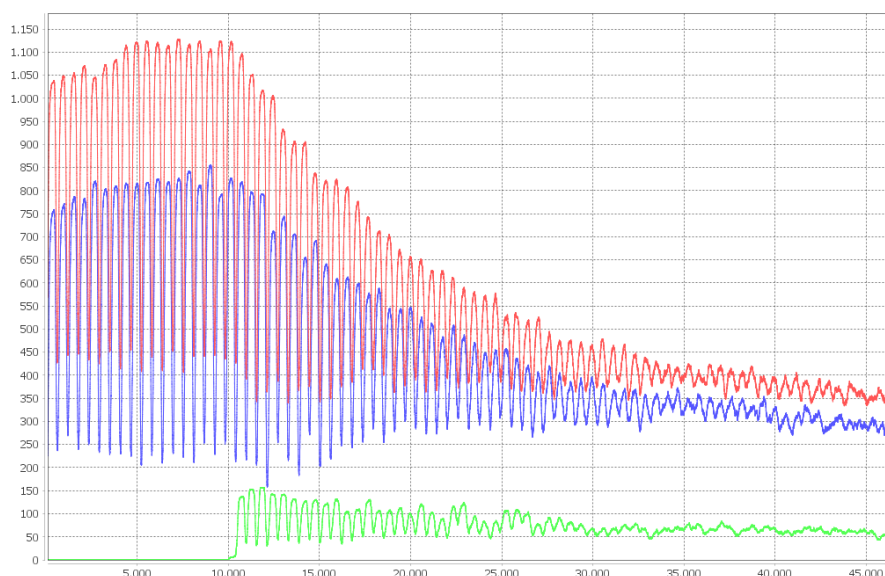
Σχήμα 4.17: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 16)

4.7.2 Πείραμα 17

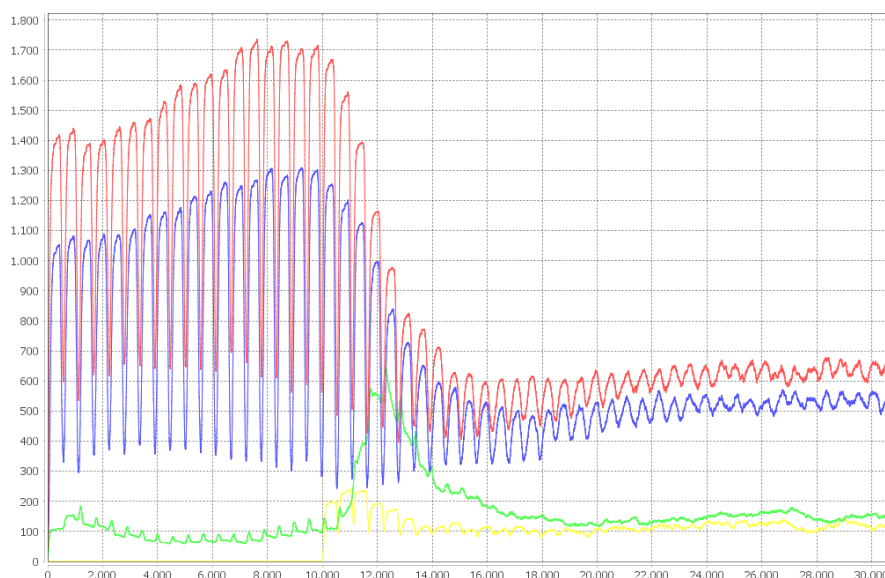
Στόχος : Έλεγχος εμφάνισης αυτο-άνοσης αντίδρασης, λόγω ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού από μια άγνωστη ουσία με παρεμποδιστική δράση (που παράγεται από *atypical cells*) και έλεγχος συμπεριφοράς του συστήματος απουσία αυτού

Πίνακας 4.8: Αρχικές παράμετροι πειράματος 17

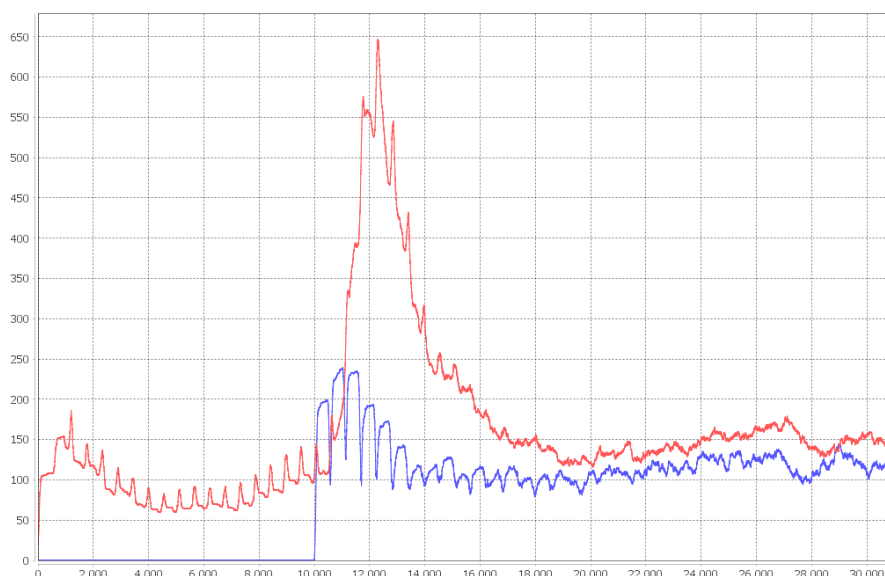
Παράμετροι αυτο-ανοσίας	
Παράμετρος	Τιμή
Παράγωγα του <i>atypical cell</i>	Unknown substance, type=3.1
Πιθανότητα εμφάνισης <i>atypical cell</i>	20%
Χρόνος εμφάνισης <i>atypical cell</i>	>10000
Δράση ανοσοποιητικού	Σκοτώνει ένα κύτταρο 2
Ανοχή ανοσοποιητικού	Ένα immune cell σκοτώνει ένα γειτονικό cell2, αν έχει βρει πάνω από 50 άγνωστες ουσίες στους τελευταίους 100 κύκλους



4.18α: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1, 2, και μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2 για τα χρονικά διαστήματα 0-10000 (πριν την εμφάνιση των atypical cells) και 10000-45000 (μετά την εμφάνιση των atypical cells). Οι τιμές των cell 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, των cell2 με μπλε και των atypical με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.
[Απουσία ανοσοποιητικού]



4.18β: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1, 2, ανοσοποιητικού και μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2 για τα χρονικά διαστήματα 0-10000 (πριν την εμφάνιση των atypical cells) και 10000-30000 (μετά την εμφάνιση των atypical cells). Οι τιμές των cell 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, των cell2 με μπλε, των immune με πράσινο και των atypical με κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.
[Παρουσία ανοσοποιητικού]



4.18γ: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων του ανοσοποιητικού και των μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2. Οι τιμές των immune φαίνονται με κόκκινο και των atypical με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.
[Παρουσία ανοσοποιητικού]

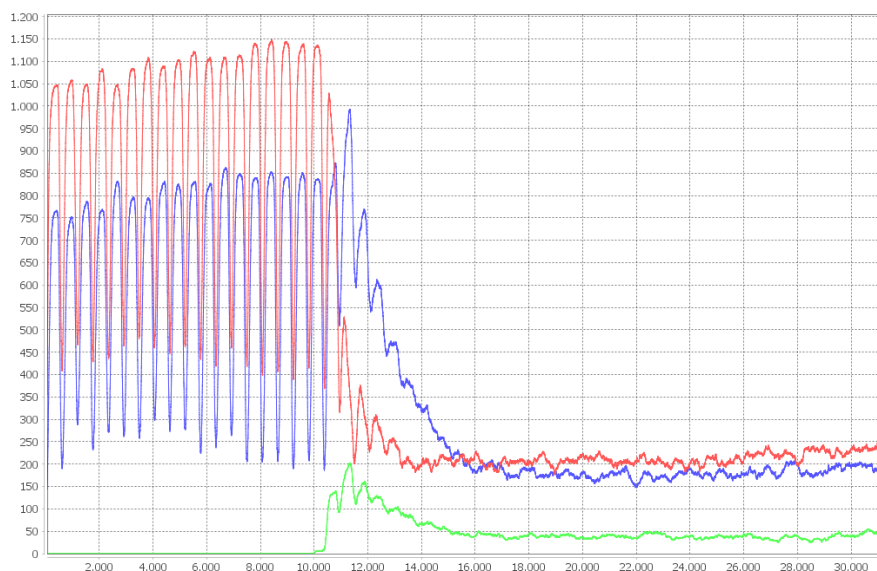
Σχήμα 4.18: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 17)

4.7.3 Πείραμα 18

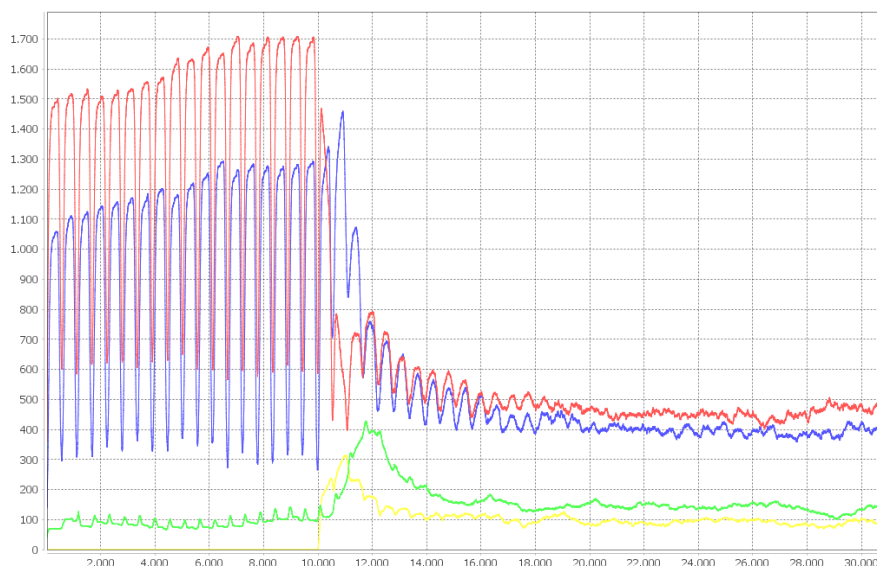
Στόχος : Έλεγχος εμφάνισης αυτο-άνοσης αντίδρασης, λόγω ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού από τοξική ουσία (που παράγεται από *atypical cells*) και έλεγχος συμπεριφοράς του συστήματος απουσία αυτού

Πίνακας 4.9: Αρχικές παράμετροι πειράματος 18

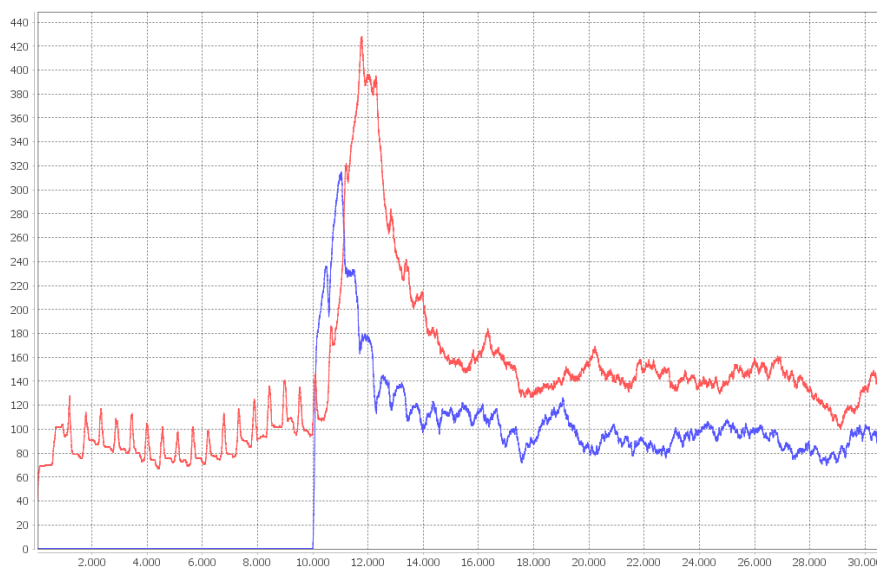
Παράμετροι αυτο-ανοσίας	
Παράμετρος	Τιμή
Παράγωγα του <i>atypical cell</i>	Toxic nut1, type -> [1.55, 3.00]
Πιθανότητα εμφάνισης <i>atypical cell</i>	20%
Χρόνος εμφάνισης <i>atypical cell</i>	>10000
Δράση ανοσοποιητικού	Σκοτώνει ένα κύτταρο 2
Ανοχή ανοσοποιητικού	Ένα immune cell σκοτώνει ένα γειτονικό cell2, αν έχει βρει πάνω από 50 τοξικές ουσίες στους τελευταίους 100 κύκλους



4.19α: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1, 2, και μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2 για τα χρονικά διαστήματα 0-10000 (πριν την εμφάνιση των atypical cells) και 10000-30000 (μετά την εμφάνιση των atypical cells). Οι τιμές των cell 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, των cell2 με μπλε και των atypical με πράσινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.
[Απουσία ανοσοποιητικού]



4.19β: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων τύπου 1, 2, ανοσοποιητικού και μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2 για τα χρονικά διαστήματα 0-10000 (πριν την εμφάνιση των atypical cells) και 10000-30000 (μετά την εμφάνιση των atypical cells). Οι τιμές των cell 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα, των cell2 με μπλε, των immune με πράσινο και των atypical με κίτρινο. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.
[Παρουσία ανοσοποιητικού]



4.19γ: Πληθυσμιακά διαγράμματα των κυττάρων του ανοσοποιητικού και των μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2. Οι τιμές των immune φαίνονται με κόκκινο και των atypical με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.
[Παρουσία ανοσοποιητικού]

Σχήμα 4.19: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (Πείραμα 18)

Τα παραπάνω αποτελέσματα των τριών σεναρίων προέκυψαν κρατώντας σταθερές όλες τις παραμέτρους εκτός από τον τρόπο συμπεριφοράς των μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2, και πράγματι παρατηρούμε ότι οι αλλαγές αυτές έδωσαν αυτο-άνοσες αντιδράσεις διαφορετικής έντασης και είχαν ως αποτέλεσμα το σύστημα να καταλήγει κάθε φορά σε μια διαφορετική τελική κατάσταση. Για το λόγο αυτό ερευνήσαμε (για κάθε σενάριο ξεχωριστά) πώς η αλλαγή, αυτή τη φορά, στις παραμέτρους της συμπεριφοράς των κυττάρων του ανοσοποιητικού θα επηρέαζε την αυτο-άνοση αντίδραση. Συγκριμένα παρατηρήσαμε ότι μειώνοντας τους κύκλους τους οποίους τα κύτταρα του ανοσοποιητικού ελέγχουν τον κυκλικό τους πίνακα (στον οποίο καταγράφουν τις άγνωστες/τοξικές ουσίες που συναντούν) και μειώνοντας την ανοχή τους στον άγνωστο παράγοντα, όπως ήταν αναμενόμενο, αύξανε το μέγεθος της αυτο-άνοσης αντίδρασης. Μετά από μία σειρά προσομοιώσεων καταλήξαμε στις παραμέτρους εκείνες που αν ισχύουν οδηγούν ολόκληρο το κυτταρικό σύστημα σε θάνατο.

Πίνακας 4.10: Παράμετροι ανοχής των Immune cells

	Σενάριο 1	Σενάριο 2	Σενάριο 3
Ανοχή ανοσοποιητικού	Ένα immune cell σκοτώνει ένα γειτονικό cell2, αν έχει βρει πάνω από 3 άγνωστες ουσίες στους τελευταίους 100 κύκλους	Ένα immune cell σκοτώνει ένα γειτονικό cell2, αν έχει βρει πάνω από 2 άγνωστες ουσίες στους τελευταίους 100 κύκλους	Ένα immune cell σκοτώνει ένα γειτονικό cell2, αν έχει βρει πάνω από 2 τοξικές ουσίες στους τελευταίους 100 κύκλους
Έλεγχος κυκλικού πίνακα	Ανά 3 κύκλους	Ανά 1 κύκλο	Ανά 1 κύκλο

Ανάλυση αποτελεσμάτων

Όπως μπορεί να γίνει αντιληπτό από τα πληθυσμιακά διαγράμματα που παρουσιάσθηκαν νωρίτερα στην ενότητα, παρατηρούμε τα εξής :

- ✓ Η αρχική ισορροπία μεταξύ των κυττάρων τύπου 1 και 2 μεταβάλλεται, όταν ξεκινά η αυτο-άνοση αντίδραση και το σύστημα τελικά καταλήγει σε νέα κατάσταση ισορροπίας με μειωμένους πληθυσμούς για τα κύτταρα 1 και 2 και αυξημένη παρουσία των κυττάρων του ανοσοποιητικού.
- ✓ Η ύπαρξη κυττάρων του ανοσοποιητικού έχει ως αποτέλεσμα μια μικρή βελτίωση στην ανάκαμψη των κυττάρων τύπου 1 και 2, εκτός από την περίπτωση του πειράματος 16 με την πρόσθετη χημική ουσία, η οποία δεν βλέπτε το σύστημα.
- ✓ Η ένταση της αυτο-άνοσης αντίδρασης επηρεάζεται τόσο από την αιτία της εμφάνισής της όσο και από την ανοχή που δείχνει το ανοσοποιητικό σύστημα σε άγνωστες ουσίες.
- ✓ Επιβεβαιώνεται μέσω των προσομοιώσεων ότι όσο πιο "υπερβολική" είναι η απόκριση του ανοσοποιητικού στην αιτία ενεργοποίησής του τόσο αυξάνονται οι συνέπειες της αυτο-άνοσης αντίδρασης για τα κύτταρα που επηρεάζονται από αυτή.
- ✓ Υπάρχουν κάποιες ακραίες τιμές που αφορούν την ανοχή του ανοσοποιητικού συστήματος, οι οποίες αν επιλεγούν οδηγούν σταδιακά στον θάνατο όλων των κυτταρικών πληθυσμών του συστήματος. Οι τιμές αυτές εκ πρώτης όψεως, μοιάζουν βιολογικά μη ρεαλιστικές, αλλά ίσως να μπορούν να γίνουν δεκτές ως εξαιρετικά επιθετικές.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5.1 Αποτίμηση αποτελεσμάτων

5.1.1 Η στοχαστικότητα του μοντέλου

Όλα τα μοντέλα που περιγράφονται στην παρούσα διπλωματική εργασία, εμπεριέχουν το στοιχείο της στοχαστικότητας, καθώς ένα μέρος των αποφάσεων που λαμβάνουν οι agents κατά την διάρκεια των προσομοιώσεων καθορίζεται από τιμές πιθανοτήτων με τυχαίο τρόπο. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η λειτουργία της κίνησης όπου ένα κύτταρο επιλέγει με πιθανότητα $1/8$ την μετακίνησή του σε ένα από τα γειτονικά του τετράγωνα (με την προϋπόθεση ότι είναι κενά), ή η γέννηση των μη φυσιολογικών κυττάρων τύπου 2 που συμβαίνει στην αυτο-άνοση περίπτωση με πιθανότητα 20%. Έτσι μπορεί δύο προσομοιώσεις με ακριβώς τις ίδιες αρχικές τιμές παραμέτρων να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Φυσικά σε ένα πλήθος προσομοιώσεων με ίδιες παραμέτρους μπορούμε με σιγουριά να δούμε ποιο είναι το επικρατέστερο αποτέλεσμα ή συμπεριφορά του συστήματος.

5.1.2 Συμφωνία με τα βιολογικά δεδομένα

Αρχικά δημιουργήθηκε ένα σωματικό μοντέλο αποτελούμενο από δύο κυτταρικούς πληθυσμούς. Τα κύτταρα των πληθυσμών αυτών εγκαθιδρύουν κανάλια επικοινωνίας βασιζόμενα στην ανταλλαγή συγκεκριμένων χημικών ουσιών καταλήγοντας σε μια οικολογικού τύπου ισορροπία.

Στην συνέχεια μελετήθηκε ο αντίκτυπος που έχει για το σύστημα η εισαγωγή ενός νοσογόνου παράγοντα. Δοκιμάστηκαν τρεις διαφορετικοί τύποι τέτοιων παραγόντων: χημική ουσία με τοξικό χαρακτήρα, εξωκυττάριο παράσιτο και ενδοκυττάριο παράσιτο. Τα αποτελέσματα έδειξαν σε κάθε περίπτωση, πως η είσοδος ενός νοσογόνου παράγοντα σε ένα κυτταρικό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα την απορρύθμιση της φυσιολογικής του λειτουργίας και ανάλογα με την φύση του παράγοντα αυτού μπορεί το σύστημα να οδηγηθεί σε μια νέα δυσλειτουργική κατάσταση ή και να αποδομηθεί πλήρως.

Μελετήθηκε το φαινόμενο της αυτο-οργάνωσης που προκύπτει όταν στο αρχικό κυτταρικό σύστημα εισαχθεί ένας τρίτος κυτταρικός πληθυσμός, αυτός των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Το νέο σύστημα όπως φάνηκε και από τις αλλαγές στις παραμέτρους χρειάζεται μεγαλύτερη τροφοδότηση σε θρεπτικά στοιχεία για να αντέξει

το ενεργειακό κόστος συντήρησης ενός τρίτου πληθυσμού και να καταλήξει σε μια κατάσταση τριπλής ισορροπίας.

Εν συνεχεία, κατασκευάστηκε το βασικό ανοσοποιητικό μοντέλο, με σκοπό την μελέτη της συμπεριφοράς του αρχικού κυτταρικού συστήματος μαζί με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού απέναντι στους νοσογόνους παράγοντες. Το αποτέλεσμα όπως ήταν αναμενόμενο, για κάθε περίπτωση, έδειξε πως η ύπαρξη του ανοσοποιητικού μπορούσε να προστατεύσει το κυτταρικό σύστημα από τις απειλές. Με μεγαλύτερη λεπτομέρεια εξετάστηκε η περίπτωση του νοσογόνου παράγοντα με την μορφή τοξικής ουσίας. Μέσω των κατάλληλων διαγραμμάτων έγινε φανερό πως η ανοσία του συστήματος βασίστηκε στην επικοινωνία που αναπτύχθηκε μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού και των κυττάρων τύπου 1 στο επίπεδο του αποδοτικού διαμοιρασμού του χώρου των χημικών ουσιών, ώστε τα μεν πρώτα να "πριμοδοτούνται" ενεργειακά απομακρύνοντας τοξικές ουσίες και τα δεύτερα να εμφανίζουν μια εξελικτική προσαρμογή για την αποφυγή της μόλυνσής τους από αυτές (επιβίωση στο σύστημα μόνο των κυττάρων τύπου 1 με υποδοχείς που δεν αναγνωρίζουν και δεν προσλαμβάνουν τις τοξικές ουσίες). Σημαντικό εύρημα ήταν επίσης η ανάδειξη από το σύστημα ενός μηχανισμού που προσομοιώνει την ανοσολογική μνήμη, καθώς η δεύτερη ανοσολογική απόκριση είχε μικρότερη διάρκεια από την πρώτη.

Μετέπειτα, δημιουργήθηκε ένα προσαρμοστικό μοντέλο, αποτελούμενο από έναν εξυπνότερο τύπο κυττάρων του ανοσοποιητικού που μπορούν να μεταβάλλουν τους υποδοχείς τους αξιολογώντας τα δεδομένα και τις αλλαγές που συμβαίνουν στο περιβάλλον τους. Οι δύο παραλλαγές του προσαρμοστικού μοντέλου όπως ήταν λογικό, έδειξαν ταχύτερες αποκρίσεις έναντι του τοξικού παράγοντα σε σχέση με το βασικό μοντέλο. Η σύγκριση των μοντέλων έγινε με εξέταση των μέσων όρων 40 προσομοιώσεων για κάθε ένα από αυτά και για το ίδιο σενάριο επίθεσης από τον νοσογόνο παράγοντα.

Τέλος, εξετάστηκε το φαινόμενο της αυτο-άνοσης αντίδρασης. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τόσο η αρχική αιτία όσο και ο βαθμός ανοχής ή απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος σε αυτήν, είναι παράγοντες που επηρεάζουν την ένταση και τις συνέπειές της στην λειτουργία του κυτταρικού συστήματος.

5.2 Δυνατές επεκτάσεις

Η παρούσα διπλωματική εργασία κάλυψε ένα ευρύ φάσμα από βιολογικά φαινόμενα σχετικά με την επικοινωνία των κυττάρων για την επίτευξη ανοσίας. Υπάρχουν ωστόσο κάποια σημεία που έχουν περιθώριο περαιτέρω διερεύνησης.

Αναφέρονται ενδεικτικά τα παρακάτω :

- Αλλαγή του χώρου της προσομοίωσης από διδιάστατο σε τριδιάστατο
- Υλοποίηση περισσότερων κυτταρικών τύπων και χημικών ουσιών
- Υλοποίηση κυτταρικών λειτουργιών λαμβάνοντας υπόψη περισσότερους βιολογικούς περιορισμούς
- Πρόσθετη διερεύνηση για το κομμάτι των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων παρασίτων
- Ρητή υλοποίηση του μηχανισμού ανοσολογικής μνήμης και σύγκριση της αποτελεσματικότητάς του με αυτόν που προκύπτει στο υπάρχον μοντέλο
- Υλοποίηση της επικοινωνίας ανάμεσα σε τύπους κυττάρων του ανοσοποιητικού
- Δυνατότητα κίνησης των κυττάρων με χημειοτακτικό μηχανισμό
- Μελέτη για την ανταπόκριση του συστήματος όταν έχει να αντιμετωπίσει δύο διαφορετικούς τύπους νοσογόνων παραγόντων ταυτόχρονα
- Μελέτη για το αν η θεωρία της μοριακής μίμησης (molecular mimicry) ως αιτία αυτο-άνοσης αντίδρασης υποστηρίζεται από το μοντέλο

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνικός Όρος
Agent Based Model	Εξατομικευμένα Μοντέλα
Model View Controller	Μοντέλο Όψη Ελεγκτής
Graphical User Interface	Γραφική Διεπαφή χρήστη
Object Oriented Programming	Αντικειμενοστρεφής προγραμματισμός
Simulation	Προσομοίωση
Agent	Άτομο/οντότητα του μοντέλου ή/και της προσομοίωσης

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ABM	Agent Based Model
MVC	Model View Controller
GUI	Graphical User Interface
OOP	Object Oriented Programming
MHC	Major Histocompatibility Complex
NK- cells	Natural Killer cells
CD	Cluster of Differentiation
H/Y	Ηλεκτρονικός Υπολογιστής
ΕΚΠΑ	Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

6.1 Μεταβλητές του μοντέλου

Στο σημείο αυτό θα παρατεθούν πίνακες με τις κύριες μεταβλητές των τάξεων του μοντέλου και οι τιμές με τις οποίες αρχικοποιούνται.

Πίνακας 6.1: Μεταβλητές της τάξης Simulation

Simulation			
Όνομα	Περιγραφή	Τύπος και Εύρος τιμών	Τιμή αρχικοποίησης στο μοντέλο
<code>initialImmuneCells</code>	Αρχικό πλήθος κυττάρων ανοσοποιητικού	Integer ≥ 0	20
<code>initialCell1</code>	Αρχικό πλήθος κυττάρων τύπου 1	Integer ≥ 0	45
<code>initialCell2</code>	Αρχικό πλήθος κυττάρων τύπου 2	Integer ≥ 0	55
<code>initialNutrient1</code>	Αρχικό πλήθος θρεπτικών στοιχείων τύπου 1	Integer ≥ 0	3000
<code>initialNutrient2</code>	Αρχικό πλήθος θρεπτικών στοιχείων τύπου 2	Integer ≥ 0	3000
<code>additionalNutrient1</code>	Αριθμός θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 που εισάγονται ως ανατροφοδότηση	Integer ≥ 0	30
<code>additionalNutrient2</code>	Αριθμός θρεπτικών στοιχείων τύπου 2 που εισάγονται ως ανατροφοδότηση	Integer ≥ 0	26

initialAttackTime	Έναρξη πρώτης εισαγωγής του νοσογόνου παράγοντα	Integer ≥0	10000
endAttackTime	Λήξη πρώτης εισαγωγής του νοσογόνου παράγοντα	Integer ≥0	30000
initialAttackTime2	Έναρξη δεύτερης εισαγωγής του νοσογόνου παράγοντα	Integer ≥0	70000
endAttackTime2	Λήξη δεύτερης εισαγωγής του νοσογόνου παράγοντα	Integer ≥0	90000
ROWS	Πλήθος γραμμών του διδιάστατου πίνακα προσομοίωσης	Integer ≥0	100
COLS	Πλήθος στηλών του διδιάστατου πίνακα προσομοίωσης	Integer ≥0	100
time	Ο χρόνος της προσομοίωσης σε κύκλους	Integer ≥0	0

Πίνακας 6.2: Μεταβλητές της τάξης Substance

Substance			
Όνομα	Περιγραφή	Τύπος και Εύρος τιμών	Τιμή αρχικοποίησης στο μοντέλο
Type	Ταυτοποιεί και κατηγοριοποιεί την χημική ουσία σε μία από τις κατηγορίες nutrient1,2 & foodProduct1,2	Double Nutrient1: [-3.0, 3.0] FoodProduct2: [4.0, 10.0] Nutrient 2 : [11.0, 17.0] FoodProduct1: [18.0, 24.0]	Τυχαία ακολουθώντας κανονική κατανομή
creationTime	Ο κύκλος της προσομοίωσης, κατά τον οποίο δημιουργήθηκε η χημική ουσία	Integer ≥0	Simulation.time

Πίνακας 6.3: Μεταβλητές της τάξης GridPatch

GridPatch			
Όνομα	Περιγραφή	Τύπος και Εύρος τιμών	Τιμή αρχικοποίησης στο μοντέλο
agent	Μεταβλητή που συμβολίζει κύτταρο τύπου 1 ή 2 ή ανοσοποιητικού, ή απουσία αυτού	Cell(1), Cell(2), ImmuneCell, NULL	NULL ή αντικείμενο τύπου Agent
substances []	Πίνακας που περιέχει αντικείμενα τύπου χημικών ουσιών	π.χ. [Nut1, Nut2, FoodPr1, FoodPr2, ...]	Κενό ή Nutrient1 ή Nutrient 2

Πίνακας 6.4: Μεταβλητές της τάξης ImmuneCell

ImmuneCell			
Όνομα	Περιγραφή	Τύπος και Εύρος τιμών	Τιμή αρχικοποίησης στο μοντέλο
energy	Εσωτερική ενέργεια του κυττάρου	Integer ≥ 0	0
energyToDivide	Ενέργεια που απαιτείται για κυτταρική διαίρεση	Integer ≥ 0	3
mutationRate	Πιθανότητα μετάλλαξης σε θυγατρικό κύτταρο	Double [0, 1]	10%
age	Ηλικία του κυττάρου	Integer ≥ 0	0
killAge	Μέγιστος χρόνος ζωής του κυττάρου	Integer ≥ 0	1200
foodKillAge	Μέγιστος χρόνος ζωής του κυττάρου χωρίς τροφή	Integer ≥ 0	900
foodAge	Πλήθος κύκλων που το κύτταρο έχει μείνει χωρίς τροφή	Integer ≥ 0	0
N1LowThreshold	Χαμηλό κατώφλι αναγνώρισης nutrient 1	Double [-3.0, 3.0)	Τυχαία στο διάστημα [-3.0, -1.51]
N1HighThreshold	Υψηλό κατώφλι αναγνώρισης nutrient 1	Double (N1LowThreshold, 3.0]	Τυχαία στο διάστημα [1.51, 3.0]

timeToRemoveDead	Πλήθος κύκλων για απομάκρυνση ενός νεκρού κυττάρου από το σύστημα	Integer ≥0	50
nut1History[]	Κυκλικός πίνακας ιστορικού των τελευταίων N κύκλων για τις προσπάθειες πρόσληψης nutrient 1	[true, false, true...] true= βρέθηκε Nut1 false = δεν βρέθηκε	[false, ..., false]
historySize	Μέγεθος του κυκλικού πίνακα	Integer ≥0	100
adaptationRate	Ρυθμός προσαρμοστικότητας του κυττάρου	Double [0, 1]	10%
adaptLowLimit	Σύνολο κύκλων στο ιστορικό χωρίς πρόσληψη τροφής που οδηγεί σε προσαρμογή	Integer ≥0	>5
adaptHighLimit	Σύνολο κύκλων στο ιστορικό με πρόσληψη τροφής που οδηγεί σε προσαρμογή	Integer ≥0	>80
adaptationHighMax	Μέγιστη τιμή υψηλού κατωφλίου μέσω προσαρμογής	Double > N1HighThreshold	3.0
adaptationLowMax	Μέγιστη τιμή χαμηλού κατωφλίου μέσω προσαρμογής	Double < N1LowThreshold	-3.0

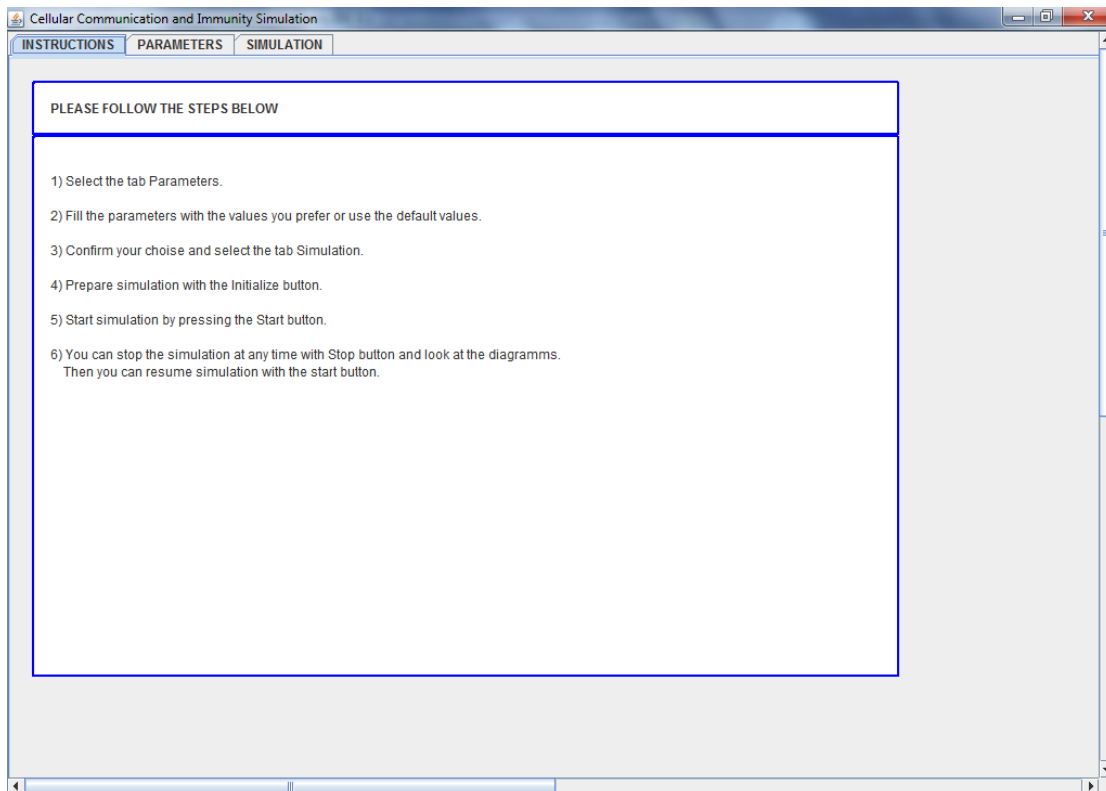
Πίνακας 6.5: Μεταβλητές της τάξης Cell

Cell			
Όνομα	Περιγραφή	Τύπος και Εύρος τιμών	Τιμή αρχικοποίησης στο μοντέλο
type	Τύπος κυττάρου	Integer ≥ 0	1 ή 2
energy	Εσωτερική ενέργεια του κυττάρου	Integer ≥ 0	0
energyToDivide	Ενέργεια που απαιτείται για κυτταρική διαίρεση	Integer ≥ 0	Cell1 : 5 Cell2 : 4
mutationRate	Πιθανότητα μετάλλαξης σε θυγατρικό κύτταρο	Double [0, 1]	10%
age	Ηλικία του κυττάρου	Integer ≥ 0	0
killAge	Μέγιστος χρόνος ζωής του κυττάρου	Integer ≥ 0	1000
foodKillAge	Μέγιστος χρόνος ζωής του κυττάρου χωρίς τροφή	Integer ≥ 0	Cell1 : 400 Cell2 : 350
foodAge	Πλήθος κύκλων που το κύτταρο έχει μείνει χωρίς τροφή	Integer ≥ 0	0
productCounter	Μετρητής που καθορίζει την παραγωγή ή μη	Integer ≥ 0	0

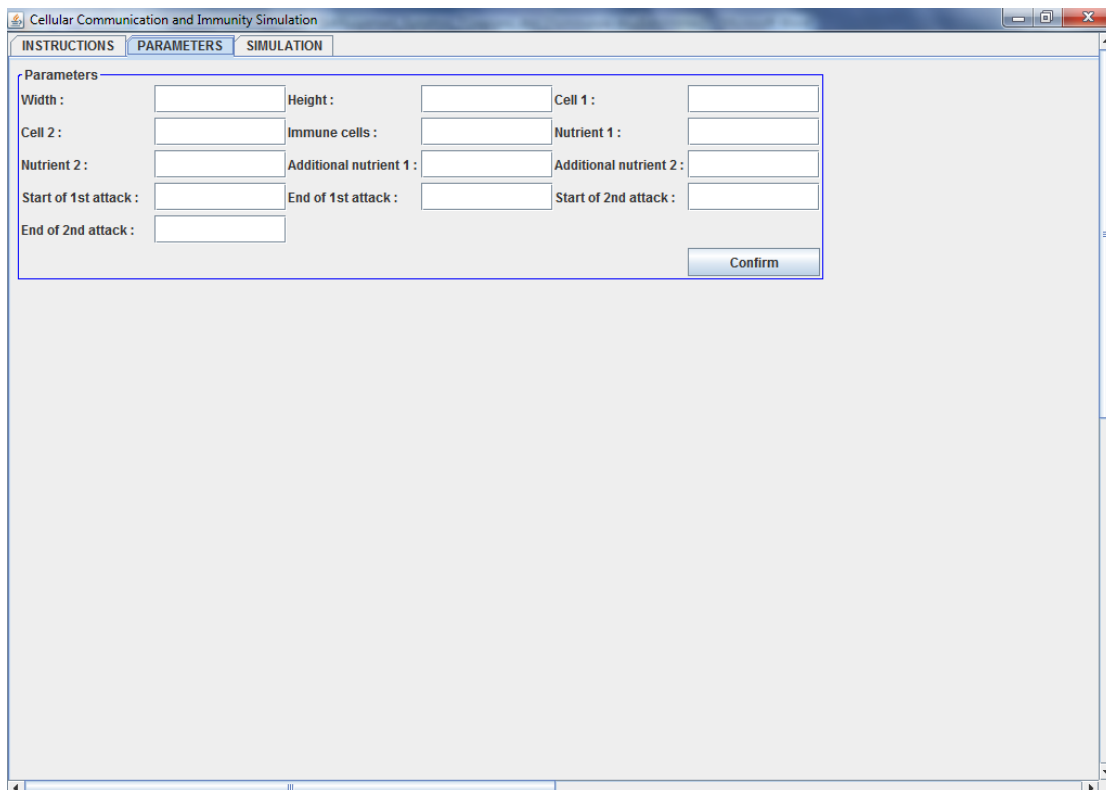
	κυτταρικού προϊόντος		
energyToProduceFood	Ενέργεια που απαιτείται για την παραγωγή κυτταρικού προϊόντος	Integer ≥0	2
timeToRemoveDead	Πλήθος κύκλων για την απομάκρυνση ενός νεκρού κυττάρου από το σύστημα	Integer ≥0	100
infected	Μεταβλητή που δείχνει αν το κύτταρο έχει μολυνθεί	Boolean True ή False	False
infectionStartTime	Χρόνος(σε κύκλους) έναρξης της μόλυνσης	Integer ≥0	Simulation.time
infectionResistance	Πλήθος μολύνσεων πριν τον θάνατο του κυττάρου	Integer ≥0	3
timesInfected	Σύνολο των φορών που το κύτταρο έχει μολυνθεί	Integer ≥0	0
infectionDuration	Διάρκεια περιόδου μόλυνσης (σε κύκλους)	Integer ≥0	10

infectionType	Είδος του νοσογόνου παράγοντα που προκαλεί την μόλυνση	Double [-3.0, 3.0]	Όταν έχει μολυνθεί : Toxic.type
N1LowThreshold	Χαμηλό κατώφλι αναγνώρισης nutrient 1	Double [-3.0, 3.0]	Τυχαία στο διάστημα [-3.0, -1.51]
N1HighThreshold	Υψηλό κατώφλι αναγνώρισης nutrient 1	Double (N1LowThreshold, 3.0]	Τυχαία στο διάστημα [1.51, 3.0]
N2LowThreshold	Χαμηλό κατώφλι αναγνώρισης nutrient 2	Double [11.0, 17.0]	Τυχαία στο διάστημα [11.0, 12.51]
N2HighThreshold	Υψηλό κατώφλι αναγνώρισης nutrient 2	Double (N2LowThreshold, 17.0]	Τυχαία στο διάστημα [15.51, 17.0]
FP1LowThreshold	Χαμηλό κατώφλι αναγνώρισης foodProduct 1	Double [18.0, 24.0]	Τυχαία στο διάστημα [18.0, 19.51]
FP1HighThreshold	Υψηλό κατώφλι αναγνώρισης foodProduct 1	Double (FP1LowThreshold, 24.0]	Τυχαία στο διάστημα [22.51, 24.0]
FP2LowThreshold	Χαμηλό κατώφλι αναγνώρισης foodProduct2	Double [4.0, 10.0]	Τυχαία στο διάστημα [4.0, 5.51]
FP2HighThreshold	Υψηλό κατώφλι αναγνώρισης foodProduct2	Double (FP2LowThreshold, 10.0]	Τυχαία στο διάστημα [8.51, 10.0]

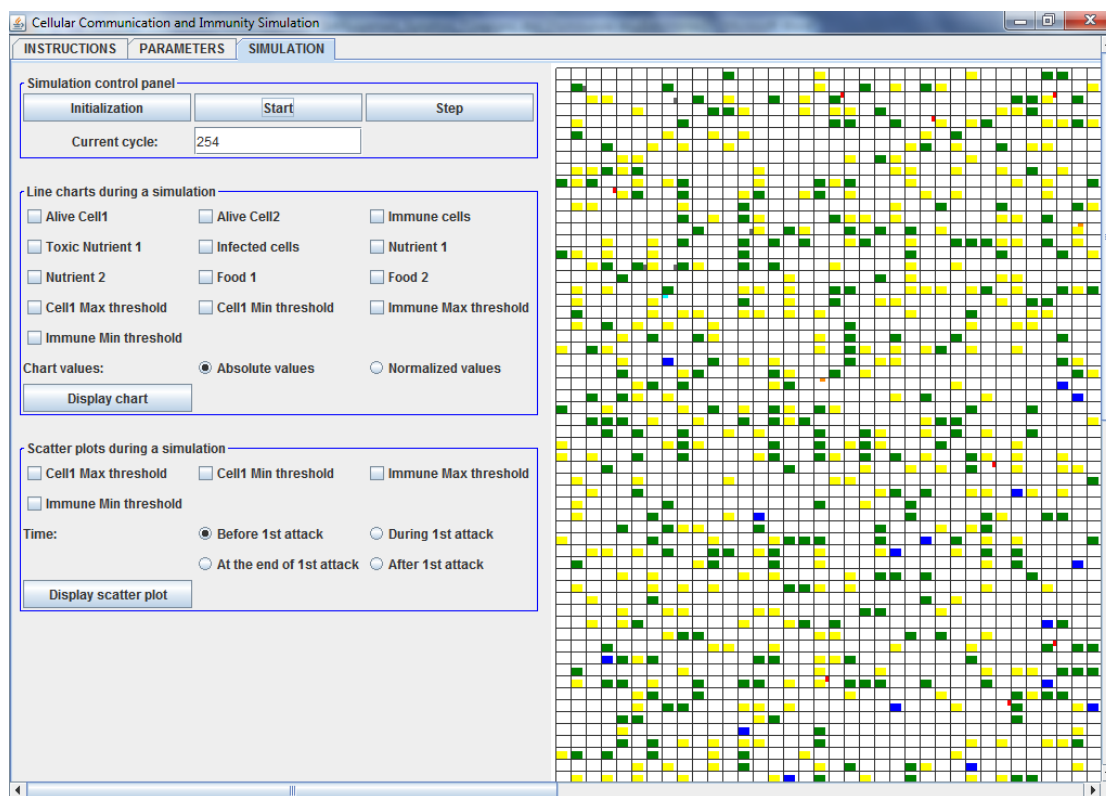
6.2 Το γραφικό περιβάλλον διεπαφής χρήστη (GUI)



Εικόνα 6.1: Καρτέλα οδηγιών



Εικόνα 6.2: Καρτέλα παραμέτρων



Εικόνα 6.3: Καρτέλα προσομοίωσης

6.3 Διερεύνηση ισορροπίας του σωματικού μοντέλου

Εύρεση ισορροπίας

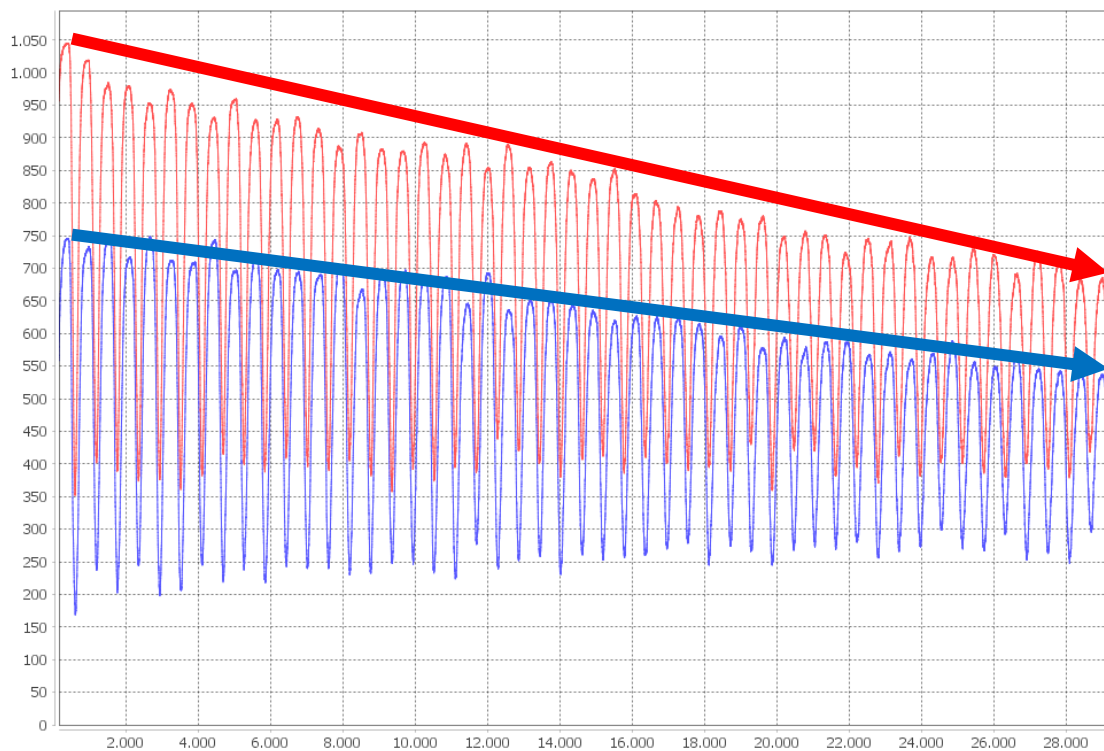
Μας ενδιαφέρει η δημιουργία μιας δυναμικής ισορροπίας μεταξύ των δύο πληθυσμών η οποία δεν θα είναι ανοδική, γιατί η συνεχής αύξηση των πληθυσμών θα οδηγήσει σταδιακά σε κατάληψη όλου του χώρου, αλλά ούτε και καθοδική γιατί θα σημαίνει ότι κάποια στιγμή όλα τα κύτταρα θα πεθάνουν.

Κατιούσα ισορροπία

Πίνακας 6.6: Παράμετροι κατιούσας ισορροπίας

Παράμετροι	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικός πλήθος nutrient1	2000
Αρχικό πλήθος nutrient2	2000
Ανατροφοδότηση	Όχι

Ελέγχοντας τα διαγράμματα για τους πληθυσμούς των κυττάρων 1 και 2 διαπιστώνουμε ότι η ισορροπία που αναπτύχθηκε είναι κατιούσα και έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο όλων των κυττάρων μετά τους 400000 κύκλους. Στην προσομοίωση αυτή θεωρήθηκε ότι τα θυγατρικά κύτταρα αρχικοποιούνται με τυχαίο τρόπο, δηλαδή τα εύρη αναγνώρισής τους δεν καθορίζονται με βάση τα μητρικά κύτταρα. Το διάγραμμα που ακολουθεί δείχνει τον αριθμό των ζωντανών κυττάρων 1 και 2 σε κάθε κύκλο της προσομοίωσης, τα δύο βέλη φανερώνουν την πτωτική τάση που παρουσιάζεται αν εξετάσουμε πώς διαμορφώνονται οι μέγιστες τιμές των πληθυσμών στην πορεία του χρόνου.



Σχήμα 6.1: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (κατιούσα ισορροπία)

Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

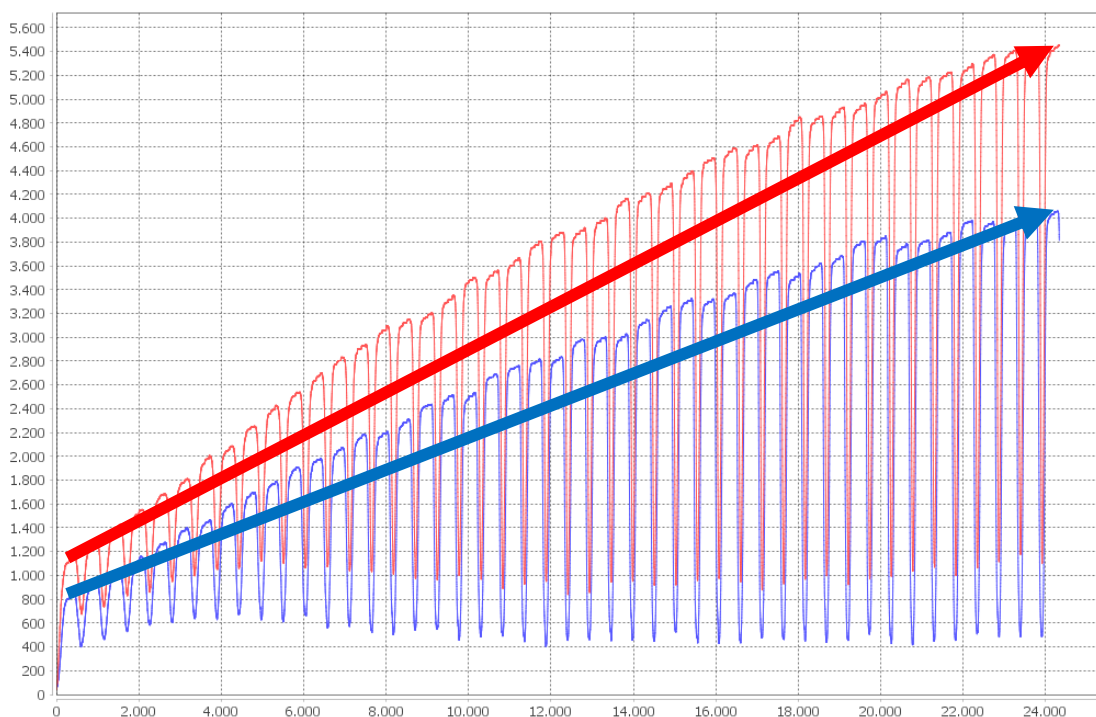
Ανιούσα ισορροπία

Τροποποιώντας τις παραπάνω παραμέτρους, εισάγοντας ανατροφοδότηση στο σύστημα κάθε 100 κύκλους με επιπλέον θρεπτικά στοιχεία, παρατηρούμε ότι προκύπτει ανιούσα ισορροπία.

Πίνακας 6.7: Παράμετροι ανιούσας ισορροπίας

Παράμετροι	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικό πλήθος nutrient1	2000
Αρχικό πλήθος nutrient2	2000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	30
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	20

Ακολουθεί ένα πληθυσμιακό διάγραμμα για τα κύτταρα τύπου 1 και 2, όπου φαίνεται η ανοδική πορεία των δύο πληθυσμών (Σχήμα 6.2). Μέχρι τον κύκλο 30000 έχουν καταληφθεί σχεδόν όλες οι θέσεις του χώρου.



Σχήμα 6.2: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (ανιούσα ισορροπία)

Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

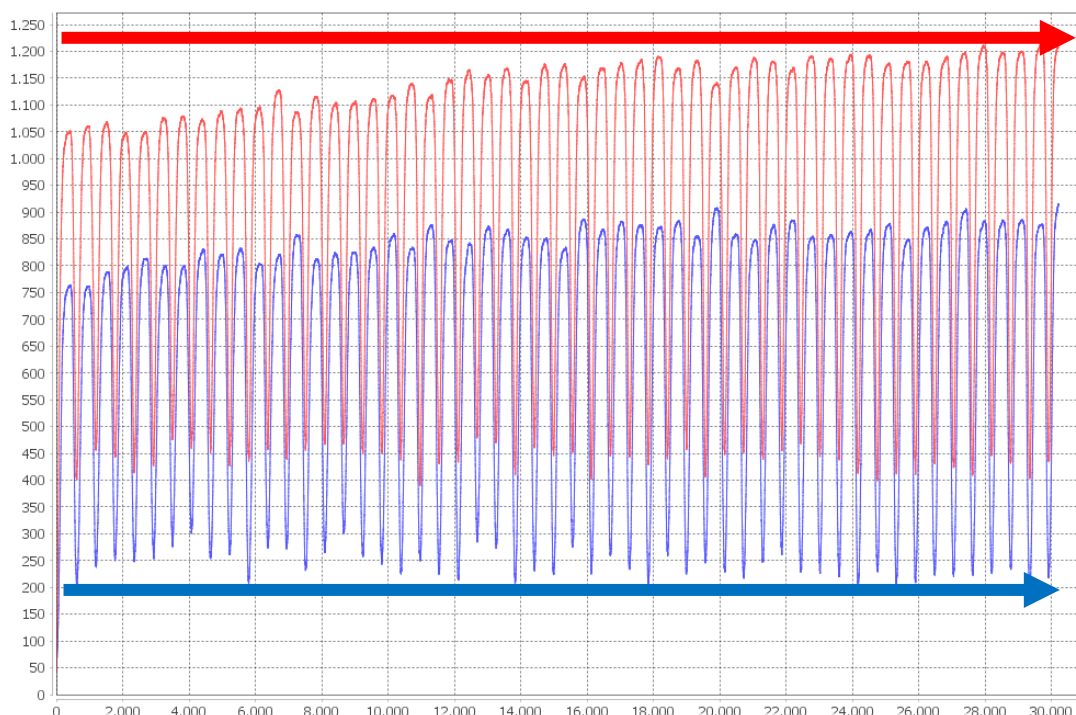
Επιθυμητή ισορροπία

Αξιοποιώντας τις πληροφορίες των δύο παραπάνω προσομοιώσεων αντιλαμβανόμαστε ότι για να καταλήξουμε σε μια ισορροπία στην οποία θα έχουμε κάποια όρια που θα αφορούν τις μέγιστες και ελάχιστες τιμές των κυττάρων τύπου 1 και 2, πρέπει να διατηρήσουμε την ανατροφοδότηση του συστήματος, αλλά να μειώσουμε το πλήθος των θρεπτικών στοιχείων που εισάγεται κάθε 100 κύκλους. Μετά από τις κατάλληλες δοκιμαστικές προσομοιώσεις καταλήγουμε στις παρακάτω αρχικές παραμέτρους.

Πίνακας 6.8: Παράμετροι επιθυμητής ισορροπίας

Παράμετροι	Τιμές
Αρχικός πληθυσμός cell1	45
Αρχικός πληθυσμός cell2	55
Αρχικό πλήθος nutrient1	2000
Αρχικό πλήθος nutrient2	2000
Ανατροφοδότηση	Ναι, ανά 100 κύκλους
Αριθμός nutrient1 που ανατροφοδοτείται	7
Αριθμός nutrient2 που ανατροφοδοτείται	5

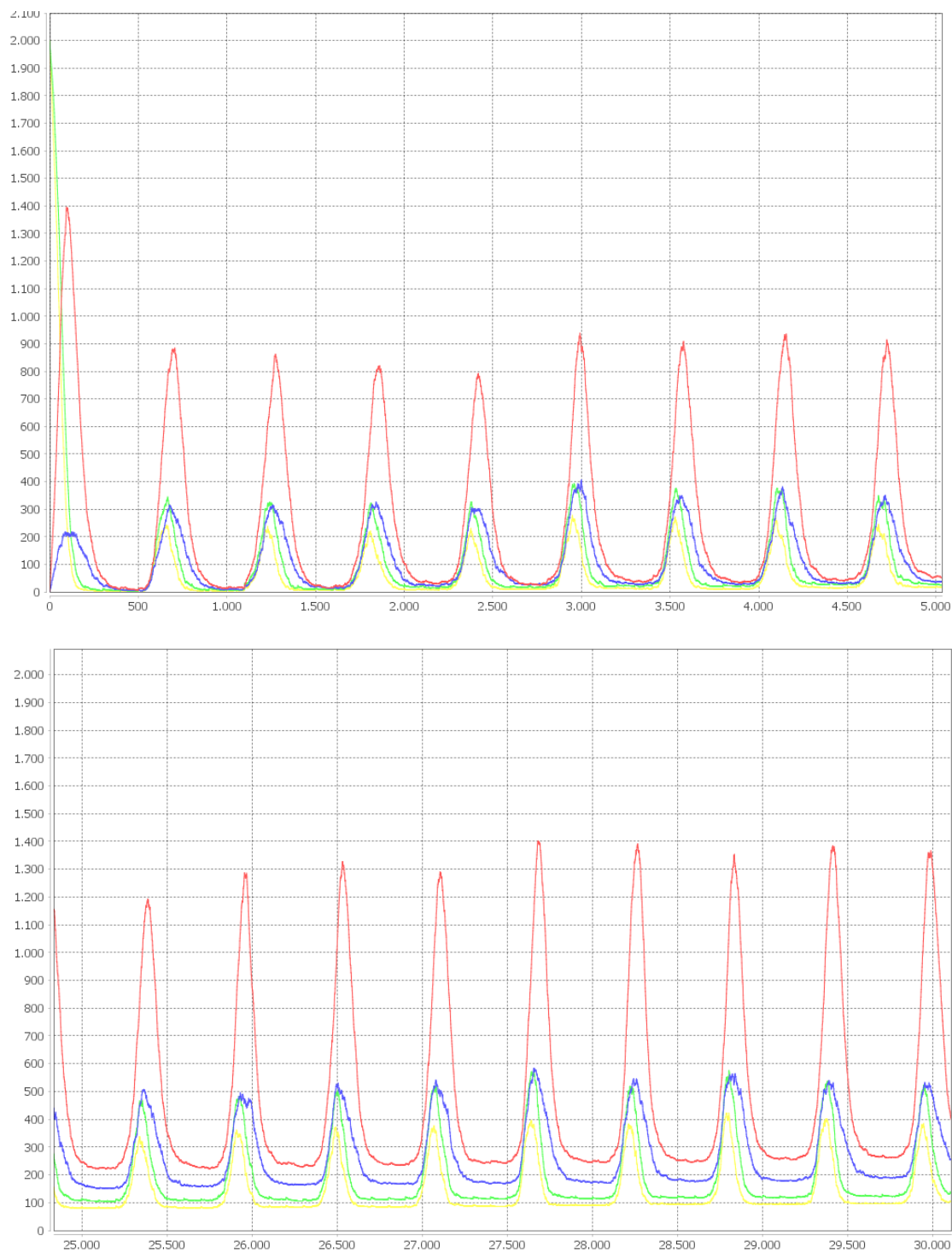
Στην περίπτωση αυτή έχουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα, κάτι που γίνεται εμφανές και από το παρακάτω διάγραμμα (Σχήμα 6.3), όπου βλέπουμε πως οι μέγιστες και οι ελάχιστες τιμές των κυτταρικών πληθυσμών βρίσκονται πάντα μεταξύ κάποιων συγκεκριμένων ορίων.



Σχήμα 6.3: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (επιθυμητή ισορροπία)

Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

Πέραν όμως των πληθυσμιακών τιμών των δύο κυτταρικών πληθυσμών, μπορούμε να εξετάσουμε με το κατάλληλο διάγραμμα (Σχήμα 6.4) την διαμόρφωση των τιμών των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 και 2 όπως και των κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 και 2, σε δύο διαφορετικά χρονικά διαστήματα από 0-5000 κύκλους και από 25000 έως 30000 κύκλους. Αυτό που φαίνεται αν συγκρίνουμε τα δύο διαγράμματα είναι πως όσο αυξάνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, οι τιμές δεν μηδενίζονται, αυτό λοιπόν σημαίνει ότι μένει στο σύστημα τροφή η οποία δεν μπορεί να αναγνωρισθεί και άρα να προσληφθεί από τα κύτταρα. Για την διόρθωση του παραπάνω προβλήματος αξίζει να εστιάσουμε στον μηχανισμό κληρονομικότητας των κυττάρων. Κατά την περίοδο των προηγούμενων δοκιμαστικών προσομοιώσεων για λόγους απλότητας χρησιμοποιήσαμε ένα μηχανισμό τυχαίας αρχικοποίησης των θυγατρικών κυττάρων. Ο μηχανισμός αυτός όμως δεν είναι ούτε βιολογικά ρεαλιστικός ούτε ο αποδοτικότερος, για τον λόγο αυτό θα δοκιμαστούν δύο παραλλαγές αυτού, με σκοπό την επιλογή της πιο κατάλληλης εναλλακτικής.



Σχήμα 6.4: Διαγράμματα χημικών ουσιών

Διάγραμμα του πλήθους των θρεπτικών στοιχείων και κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 φαίνονται με πράσινο χρώμα, τύπου 2 με κίτρινο, των κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 με κόκκινο, τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των χημικών ουσιών.

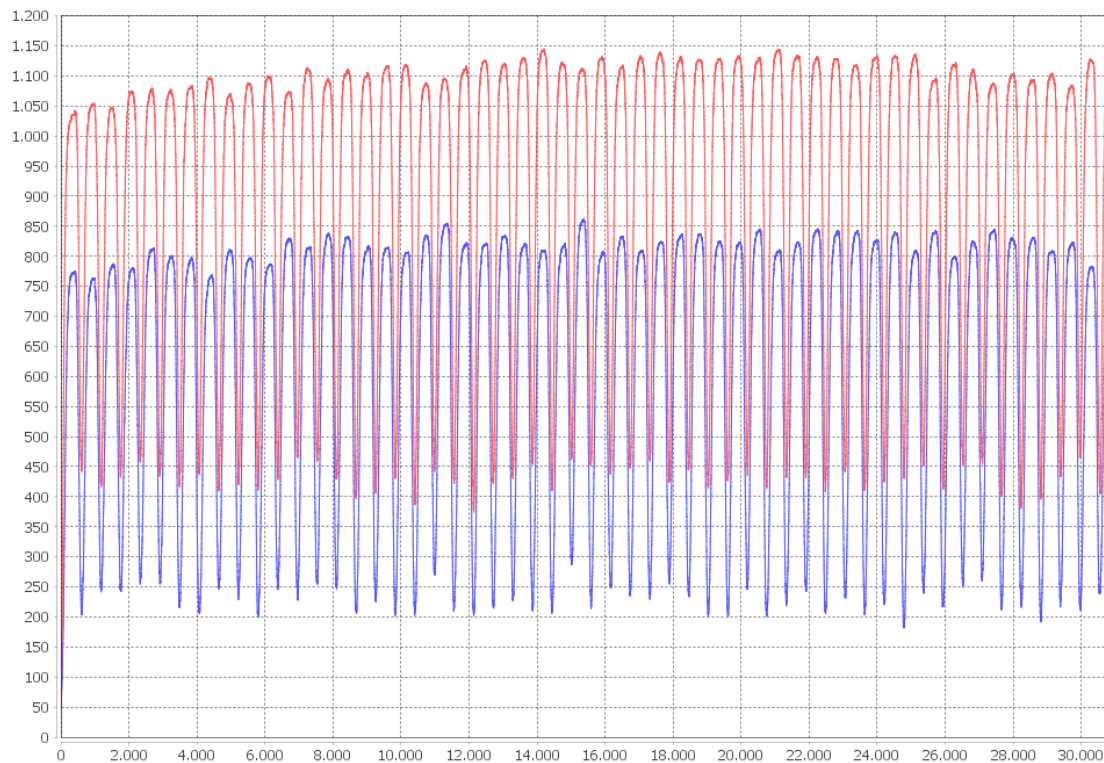
Κυτταρική διαίρεση χωρίς εξέλιξη

Πριν περιγράψουμε τον μηχανισμό της κυτταρικής διαίρεσης χωρίς εξέλιξη, ας αναφέρουμε λίγο πιο αναλυτικά πώς λειτουργεί ο τυχαίος μηχανισμός που ακολουθήθηκε πριν. Σε κάθε κυτταρική διαίρεση (και κατά την δημιουργία των αρχικών κυτταρικών πληθυσμών) τα εύρη αναγνώρισης λαμβάνουν τυχαίες τιμές από τα παρακάτω διαστήματα.

Πίνακας 6.9: Καθορισμός κατωφλίων Cell 1, Cell 2, στην τυχαία διαίρεση

Thresholds	Cell1	Cell2
Nut1 high threshold	[1.51, 3.0]	—
Nut1 low threshold	[-3.0, -1.51]	—
Nut2 high threshold	[15.51, 17.0]	[15.51, 17.0]
Nut2 low threshold	[11.0, 12.51]	[11.0, 12.51]
FoodPr1 high threshold	—	[22.51, 24.0]
FoodPr1 low threshold	—	[18.0, 19.51]
FoodPr2 high threshold	[8.51, 10.0]	—
FoodPr2 low threshold	[4.0, 5.51]	—

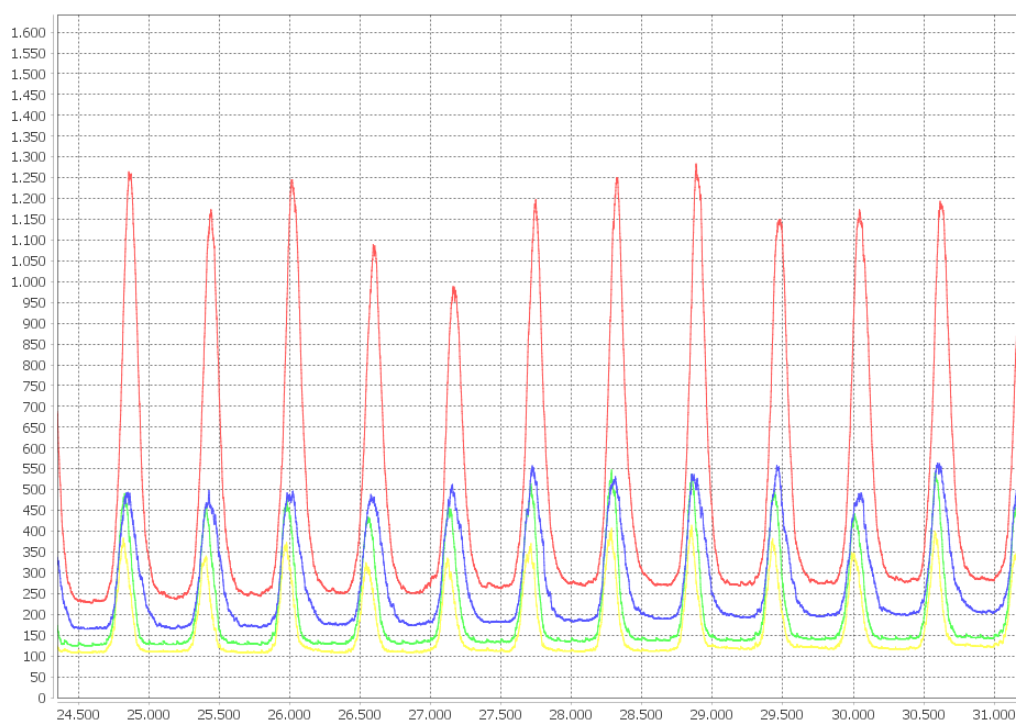
Ο μηχανισμός διαίρεσης χωρίς εξέλιξη λειτουργεί με τον εξής τρόπο: τα αρχικά κύτταρα λαμβάνουν τιμές για τα εύρη αναγνώρισής τους με τυχαίο τρόπο από τα διαστήματα που περιγράφηκαν και πάνω, αλλά διαφοροποιείται από τον προηγούμενο τυχαίο μηχανισμό, στο ότι μετά από κάθε κυτταρική διαίρεση το θυγατρικό κύτταρο που προκύπτει, δεν λαμβάνει ξανά τυχαίες τιμές, αλλά αρχικοποιείται με τα εύρη αναγνώρισης του μητρικού κυττάρου. Αν παρατηρήσουμε το πληθυσμιακό διάγραμμα για τους δύο τύπους κυττάρων (Σχήμα 6.5) βλέπουμε ότι το σύστημα ουσιαστικά δεν επηρεάζεται από την αλλαγή, και η ισορροπία που είδαμε στον τυχαίο μηχανισμό εμφανίζεται και εδώ με μία μικρή διαφορά στις μέγιστες τιμές των κυτταρικών πληθυσμών.



Σχήμα 6.5: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (διαίρεση χωρίς εξέλιξη)

Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.

Επίσης εξετάζοντας το διάγραμμα που μας δείχνει το πλήθος των θρεπτικών στοιχείων και κυτταρικών προϊόντων και πάλι για το χρονικό διάστημα από 25000 έως 30000 κύκλους (Σχήμα 6.6), παρατηρούμε ότι και εδώ συναντάμε το πρόβλημα της παραμονής τροφής στον χώρο της προσομοίωσης λόγω της μη αναγνώρισής της από τα κύτταρα. Η αιτία του προβλήματος είναι πως και οι δύο μηχανισμοί δεν επιτρέπουν στα κύτταρα να αναπτύξουν την κατάλληλη γενετική ποικιλομορφία. Δεν υπάρχει δηλαδή κάποιο είδος εξέλιξης που να εξασφαλίζει ότι από γενιά σε γενιά στο σύστημα θα προκύπτουν κύτταρα που θα μπορούν να επιβιώνουν καλύτερα στο περιβάλλον τους.



Σχήμα 6.6: Διαγράμματα χημικών ουσιών (διαίρεση χωρίς εξέλιξη)

Διάγραμμα του πλήθους των θρεπτικών στοιχείων και κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 φαίνονται με πράσινο χρώμα, τύπου 2 με κίτρινο, των κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 με κόκκινο, τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των χημικών ουσιών.

Κυτταρική διαίρεση με εξέλιξη

Η τρίτη εναλλακτική είναι να υλοποιήσουμε τον μηχανισμό κυτταρικής διαίρεσης με εξέλιξη. Στην περίπτωση αυτή θεωρούμε ότι ένα θυγατρικό κύτταρο έχει 90% πιθανότητα να κληρονομήσει τα ίδια εύρη αναγνώρισης από το μητρικό κύτταρο (άρα το θυγατρικό να είναι πανομοιότυπο με το μητρικό) και 10% πιθανότητα τα εύρη αναγνώρισης του να είναι αλλαγμένα σε μικρό βαθμό (άρα το θυγατρικό να διαφέρει από το μητρικό) και έτσι η αλλαγή αυτή μπορεί να του επιτρέψει να αναγνωρίζει περισσότερες χημικές ουσίες (να αποκομίζει πλεονέκτημα) από το μητρικό ή λιγότερες από το μητρικό (να αποκομίζει μειονέκτημα). Οι μεταβολές των τιμών των κατωφλίων των θυγατρικών κυττάρων σε σχέση με τα μητρικά φαίνονται αναλυτικά στους πίνακες 6.10 και 6.11. Συγκεκριμένα για τις περιπτώσεις που έχουμε αλλαγές στα εύρη αναγνώρισης ή τις περιοχές αναγνώρισης των θυγατρικών κυττάρων μπορούμε να κάνουμε τις παρακάτω προβλέψεις για την επίδραση που θα έχουν στα κύτταρα :

Πίνακας 6.10: Καθορισμός κατωφλίων Cell 1 στην διαίρεση με εξέλιξη

Cell1				
		Nut1 receptor	Nut2 receptor	FoodPr2 receptor
Low Threshold	HighThreshold	Outcome		
-0.1	-0.1	?	?	?
-0.1	+0.1	Positive	Positive	Positive
+0.1	-0.1	Negative	Negative	Negative
+0.1	+0.1	?	?	?

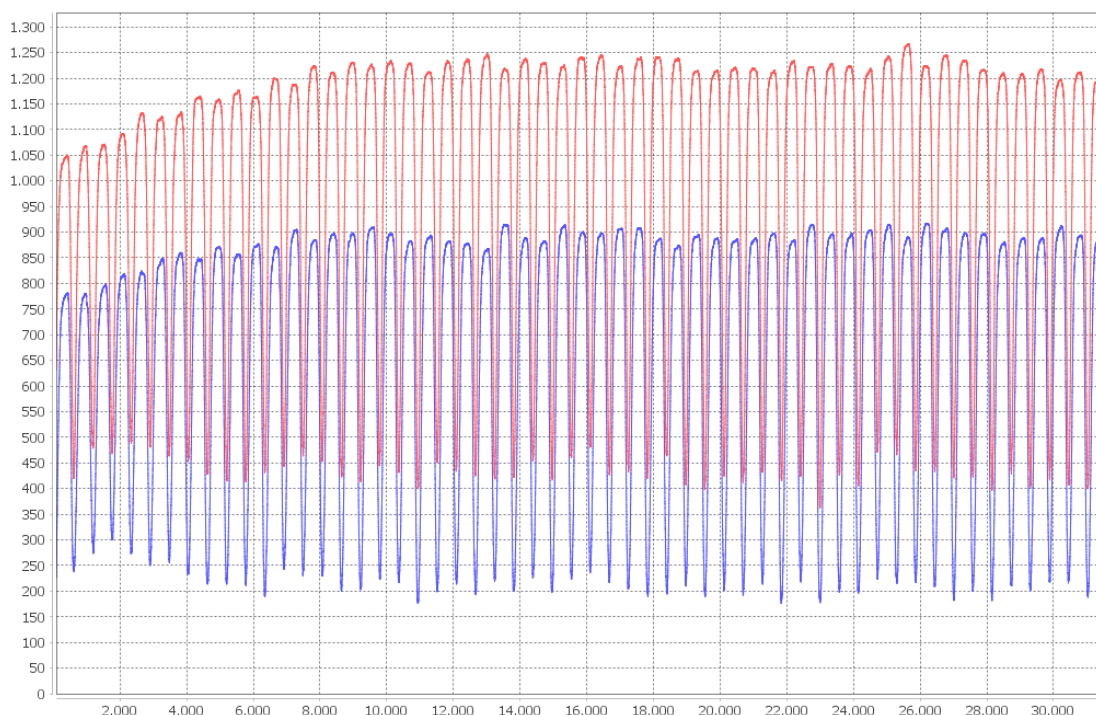
Πίνακας 6.11: Καθορισμός κατωφλίων Cell 2 στην διαίρεση με εξέλιξη

Cell2			
		Nut2 receptor	FoodPr1 receptor
Low Threshold	High Threshold	Outcome	
-0.1	-0.1	?	?
-0.1	+0.1	Positive	Positive
+0.1	-0.1	Negative	Negative
+0.1	+0.1	?	?

Σύμφωνα με τους πίνακες παραπάνω μία αλλαγή στα εύρη αναγνώρισης ενός υποδοχέα θεωρείται πλεονεκτική για το θυγατρικό κύτταρο όταν οδηγεί στην αναγνώριση μεγαλύτερου εύρους χημικών ουσιών από τον υποδοχέα αυτό. Αντίστοιχα θεωρείται μειονεκτική όταν οδηγεί στην αναγνώριση μικρότερου εύρους χημικών ουσιών. Μία αλλαγή χαρακτηρίζεται αμφιβόλου αποτελέσματος όταν ο υποδοχέας διαθέτει το ίδιο εύρος αναγνώρισης κατά απόλυτη τιμή, αλλά μετατοπισμένο σε σχέση

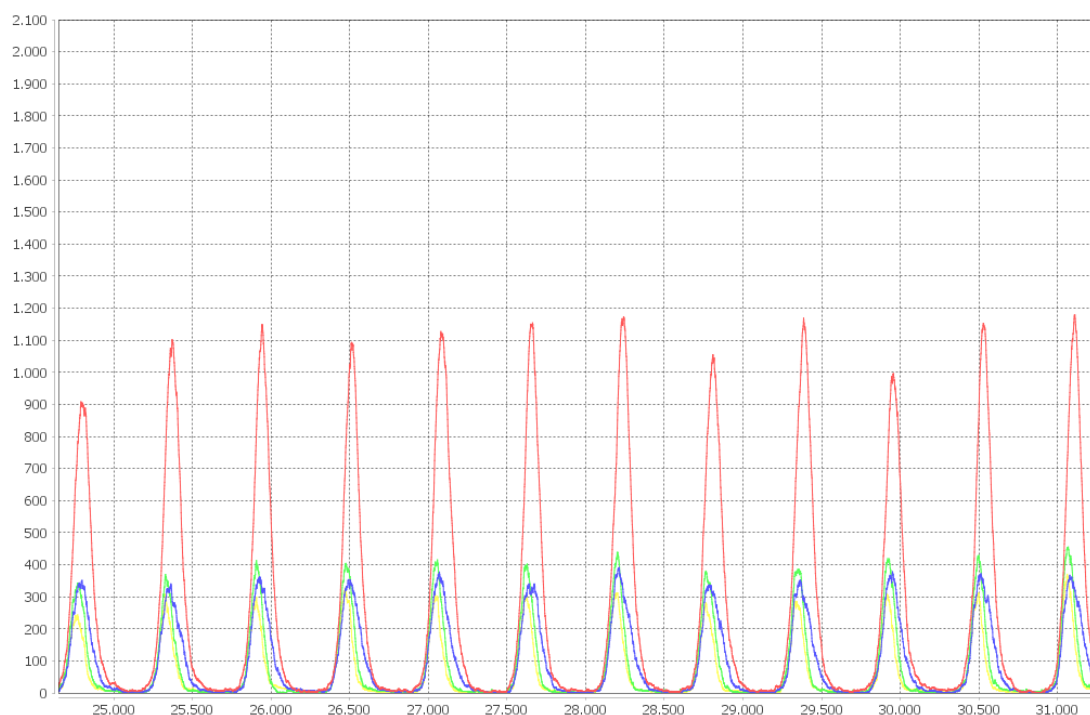
με την αρχική περιοχή αναγνώρισης του μητρικού κυττάρου (μια τέτοια αλλαγή μπορεί να προσδώσει πλεονέκτημα ή μειονέκτημα, αν η νέα περιοχή αναγνώρισης περιέχει περισσότερες ή λιγότερες χημικές ουσίες από την αρχική του μητρικού κυττάρου). Θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο μηχανισμός αυτός προσομοιώνει την εμφάνιση μεταλλάξεων στα κύτταρα με πιθανότητα 10%. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μεγάλη ποικιλομορφία, αφού παράγονται κύτταρα με πολλές διαφορές από τα αρχικά και τελικώς επιβιώνουν και διαιρούνται ταχύτερα εκείνα που έχουν πλεονέκτημα στην αναγνώριση και εύρεσης τροφής στο συγκεκριμένο περιβάλλον.

Στο πληθυσμιακό διάγραμμα που φαίνεται στο *Σχήμα 6.7* βλέπουμε ότι και πάλι επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ των δύο κυτταρικών πληθυσμών, αλλά το σημαντικό είναι ότι στο *Σχήμα 6.8* βλέπουμε πλέον ότι δεν παραμένει τροφή στο σύστημα, καθώς οι τιμές των θρεπτικών στοιχείων και κυτταρικών προϊόντων μηδενίζονται ή φτάνουν σε μονοψήφιες τιμές, αποδεικνύοντας ότι ο μηχανισμός που υιοθετήθηκε είναι αποδοτικότερος σε σύγκριση με τους άλλους δύο από ενεργειακής πλευράς.



Σχήμα 6.7: Πληθυσμιακά διαγράμματα κυττάρων (διαίρεση με εξέλιξη)

Διάγραμμα των πληθυσμών των ζωντανών κυττάρων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των κυττάρων τύπου 1 φαίνονται με κόκκινο χρώμα ενώ των κυττάρων τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των X φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Y το πλήθος των κυττάρων.



Σχήμα 6.8: Διαγράμματα χημικών ουσιών (διαίρεση με εξέλιξη)

Διάγραμμα του πλήθους των θρεπτικών στοιχείων και κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 και 2 κατά την διάρκεια της προσομοίωσης. Οι τιμές των θρεπτικών στοιχείων τύπου 1 φαίνονται με πράσινο χρώμα, τύπου 2 με κίτρινο, των κυτταρικών προϊόντων τύπου 1 με κόκκινο, τύπου 2 με μπλε. Στον άξονα των Χ φαίνονται οι κύκλοι της προσομοίωσης, στον άξονα Υ το πλήθος των χημικών ουσιών.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] J. B. Reece, L. A. Urry, M. L. Cain, S. A. Wasserman, P. V. Minorsky, and R. B. Jackson, *Campbell Biology*, 10th ed. Pearson, 2013.
- [2] C. A. Janeway and P. Travers, *IMMUNOBIOLOGY THE IMMUNE SYSTEM IN HEALTH AND DISEASE*, 2nd ed. New York: Garland Publishing, 1996.
- [3] S. F. Railsback and V. Grimm, *Agent-Based and Individual-Based Modeling: A Practical Introduction*, 2nd ed. New Jersey: Princeton University Press, 2012.
- [4] C. Furusawa and K. Kaneko, “Emergence of Rules in Cell Society : Differentiation , Hierarchy , and Stability,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 60, no. 4, pp. 659–687, 1998.
- [5] T. Riggs *et al.*, “A comparison of random vs . chemotaxis-driven contacts of T cells with dendritic cells during repertoire scanning,” *J. Theor. Biol.*, vol. 250, pp. 732–751, 2008.
- [6] V. Galvão, J. Garcia, and V. Miranda, “BioSystems A three-dimensional multi-agent-based model for the evolution of Chagas ’ disease,” *BioSystems*, vol. 100, no. 3, pp. 225–230, 2010.
- [7] C. Beauchemin, J. Samuel, and J. Tuszynski, “A simple cellular automaton model for influenza A viral infections,” *J. Theor. Biol.*, vol. 232, pp. 223–234, 2005.
- [8] F. Castiglione *et al.*, “Systems biology Simulating Epstein-Barr virus infection with C-ImmSim,” *Bioinformatics*, vol. 23, no. 11, pp. 1371–1377, 2007.
- [9] J. Textor and B. Hansen, “Cybernetics and Systems HYBRID SIMULATION ALGORITHMS FOR AN AGENT-BASED MODEL OF THE IMMUNE RESPONSE HYBRID SIMULATION ALGORITHMS FOR AN AGENT-BASED MODEL OF THE IMMUNE RESPONSE,” *Cybern. Syst. Cybern. Syst. An Int. J.*, vol. 40, no. 40, pp. 390–417, 2009.
- [10] C. Warrender, “Homeostasis of Peripheral Immune Effectors,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 66, pp. 1493–1514, 2004.
- [11] M. PHIPPS, J. DAROZEWSKI, and J. PHIPPS, “How the Neighborhood Coherence Principle (NCP) Can Give Rise to Tissue Homeostasis : a Cellular Automaton Approach,” *J. Theor. Biol.*, vol. 185, pp. 475–487, 1997.
- [12] S. Banerjee and R. Rup, “Delay-induced model for tumor – immune interaction and control of malignant tumor growth,” *BioSystems*, vol. 91, pp. 268–288, 2008.

- [13] A. T. BERNARDES and R. M. Z. DOS SANTOS, “Immune Network at the Edge of Chaos,” *J. Theor. Biol.*, vol. 186, pp. 173–187, 1997.
- [14] R. V Culshaw, “REVIEW OF HIV MODELS: THE ROLE OF THE NATURAL IMMUNE RESPONSE AND IMPLICATIONS FOR TREATMENT,” *J. Biol. Syst.*, vol. 12, no. 2, pp. 123–135, 2004.
- [15] Z. Wang and X. Liu, “A chronic viral infection model with immune impairment,” *J. Theor. Biol.*, vol. 249, pp. 532–542, 2007.
- [16] R. Mehr, “Feedback Loops , Reversals and Nonlinearities in Lymphocyte Development,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 68, pp. 1073–1094, 2006.
- [17] H. P. Mirsky, M. J. Miller, J. J. Linderman, and D. E. Kirschner, “Systems biology approaches for understanding cellular mechanisms of immunity in lymph nodes during infection,” *J. Theor. Biol.*, vol. 287, pp. 160–170, 2011.
- [18] K. Alexander and M. Wahl, “Self-tolerance and Autoimmunity in a Regulatory T Cell Model,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 73, pp. 33–71, 2011.
- [19] R. L. BAR-OR and L. A. SEGEL, “On the Role of a Possible Dialogue Between Cytokine and TCR-Presentation Mechanisms in the Regulation of Autoimmune Disease,” *J. Theor. Biol.*, vol. 190, pp. 161–178, 1998.
- [20] K. B. Blyuss and L. B. Nicholson, “The role of tunable activation thresholds in the dynamics of autoimmunity,” *J. Theor. Biol.*, vol. 308, pp. 45–55, 2012.
- [21] S. Iwami, Y. Takeuchi, Y. Miura, T. Sasaki, and T. Kajiwara, “Dynamical properties of autoimmune disease models: Tolerance , flare-up , dormancy,” *J. Theor. Biol.*, vol. 246, pp. 646–659, 2007.
- [22] S. Iwami, Y. Takeuchi, K. Iwamoto, Y. Naruo, and M. Yasukawa, “A mathematical design of vector vaccine against autoimmune disease,” *J. Theor. Biol.*, vol. 256, pp. 382–392, 2009.
- [23] K. Saeki and Y. Iwasa, “T cell anergy as a strategy to reduce the risk of autoimmunity,” *J. Theor. Biol.*, vol. 277, no. 1, pp. 74–82, 2011.
- [24] B. Adams and M. B. A, “Modelling the relationship between antibody-dependent enhancement and immunological distance with application to dengue,” *J. Theor. Biol.*, vol. 242, pp. 337–346, 2006.

- [25] M. Djordjevic, “BioSystems Modeling bacterial immune systems : Strategies for expression of toxic – but useful – molecules,” *BioSystems*, vol. 112, no. 2, pp. 139–144, 2013.
- [26] F. M. Graziano, S. Y. Kettoola, J. M. Munshower, J. T. Stapleton, and G. J. Towfic, “Effect of spatial distribution of T-Cells and HIV load on HIV progression,” *Bioinformatics*, vol. 24, no. 6, pp. 855–860, 2008.
- [27] Ā. M. E. Meyer-Hermann, “Are T cells at the origin of B cell lymphomas ?,” *J. Theor. Biol.*, vol. 244, pp. 656–669, 2007.
- [28] P. POWELL and J. DeMartini, “Retroviral Antibody Binding of the MHC Class II Molecule : A Biochemical Influence on CD4 T Cell Differentiation in HIV Infection ?,” *J. Theor. Biol.*, vol. 209, pp. 155–160, 2001.
- [29] I. Price *et al.*, “In vivo , in vitro , and in silico studies suggest a conserved immune module that regulates malaria parasite transmission from mammals to mosquitoes,” *J. Theor. Biol.*, vol. 334, pp. 173–186, 2013.
- [30] M. Shapiro, K. A. Duca, K. Lee, E. Delgado-eckert, J. Hawkins, and A. S. Jarrah, “A virtual look at Epstein – Barr virus infection : Simulation mechanism,” *J. Theor. Biol.*, vol. 252, pp. 633–648, 2008.
- [31] H. A. Van Den Berg, E. R. Stirk, and C. Molina-Paris, “Stochastic niche structure and diversity maintenance in the T cell repertoire,” *J. Theor. Biol.*, vol. 255, pp. 237–249, 2008.
- [32] D. Wick and S. G. Self, “What ’ s the Matter with HIV-directed Killer T Cells ?,” *J. Theor. Biol.*, no. 219, pp. 19–31, 2002.
- [33] A. Arazi and A. U. Neumann, “Modeling immune complex-mediated autoimmune inflammation,” *J. Theor. Biol.*, vol. 267, no. 3, pp. 426–436, 2010.
- [34] M. D. KAUFMAN, “Do Microbes with Peptides Mimicking Myelin Cause Multiple Sclerosis if the T Cell Response to their Unique Peptides is Limited ?,” *J. Theor. Biol.*, vol. 193, pp. 691–708, 1998.
- [35] S. Saito and O. Narikiyo, “BioSystems Scale-free dynamics of somatic adaptability in immune system,” *BioSystems*, vol. 103, no. 3, pp. 420–424, 2011.
- [36] F. Thuderoz, J. Demongeot, A. Elena, M. Noual, and S. Sene, ““ Immunetworks ””, intersecting circuits and dynamics,” *J. Theor. Biol.*, vol. 280, pp. 19–33, 2011.

- [37] Ā. K. Saeki and Y. Iwasa, “Optimal number of regulatory T cells,” *J. Theor. Biol.*, vol. 263, no. 2, pp. 210–218, 2010.
- [38] S. Wilson and D. Levy, “Functional Switching and Stability of Regulatory T Cells,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 75, pp. 1891–1911, 2013.
- [39] H. C. Tuckwell and F. Y. M. Wan, “On the behavior of solutions in viral dynamical models,” *BioSystems*, vol. 73, pp. 157–161, 2004.
- [40] Π. Μούλος, “Μοντέλα κυτταρικού ελέγχου και προκύπτοντα φαινόμενα σε πολυκυτταρικό σύστημα,” Διπλωματική εργασία, ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ, 2004.

Για την δημιουργία των διαγραμμάτων στις προσομοιώσεις χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη JFreeChart.

Διαθέσιμη : <http://www.jfree.org/index.html>