



**Vilniaus  
universitetas**

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MATEMATIKOS IR INFORMATIKOS FAKULTETAS  
MAGISTRO STUDIJŲ PROGRAMA  
MATEMATIKA

**ALZHEIMERIO LIGOS PROGRESAVIMO  
MODELIAVIMAS TAIKANT SMOLUCHOVSKIO LYGTĮ**

Modelling the Progression of Alzheimer's Disease using the  
Smoluchowski Equation

**Magistro darbas**

Autorė: Vaiva Eugenija Kuzmickytė

VU el. paštas: vaiva.kuzmickyte@mif.stud.vu.lt

Darbo vadovė: prof. dr. Olga Štikonienė

Vilnius

2023

# Turinys

<b>1</b>	<b>Įvadas</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Teorinė dalis</b>	<b>6</b>
2.1	Alzheimerio liga ir pagrindinės biomedicininės sąvokos . . . . .	6
2.1.1	Demencija ir Alzheimerio liga . . . . .	6
2.1.2	Pagrindinės Alzheimerio ligos sąvokos . . . . .	8
2.1.3	Alzheimerio ligos etiologija ir patogenezė . . . . .	9
2.1.4	Amiloido $\beta$ ( $A\beta$ ) kaskados hipotezė . . . . .	10
2.2	Smoluchovskio koaguliacijos lygtis . . . . .	11
2.2.1	Smoluchovskio lygties matematinis modeliavimas . . . . .	11
2.2.2	Smoluchovskio lygtis . . . . .	13
2.2.3	$A\beta$ peptido agregacijos ir difuzijos matematinis modelis . . . . .	14
2.2.4	Homogenizavimo teorija . . . . .	16
2.2.5	Makroskopinis $A\beta$ kaskados modelis . . . . .	17
<b>3</b>	<b>Praktinė dalis</b>	<b>21</b>
3.1	Makroskopinio Alzheimerio ligos modelio testavimas . . . . .	21
3.2	Alzheimerio ligos dinamika . . . . .	22
<b>4</b>	<b>Rezultatai</b>	<b>28</b>

# Alzheimerio ligos progresavimas taikant Smoluchovskio lygtį

## Santrauka

Šiame magistro darbe analizuojamas Alzheimerio ligos progresavimas, remiantis matematinio modeliavimu. Darbe pristatyta Smoluchovskio lygtis, pritaikyta Alzheimerio ligos progresavimui tirti bei šios lygties matematinis modelis. Darbe pateiktas supaprastintas makroskopinis matematinis modelis Amiloido  $A\beta$  kaskados hipotezei tirti ir išanalizuotas Alzheimerio ligos plitimas, remiantis šia hipoteze.

**Raktažodžiai:** Alzheimerio liga, Smoluchovski lygtis, matematiniai modeliai,  $A\beta$  kaskados hipotezė.

# Modelling the Progression of Alzheimer's Disease using the Smoluchowski Equation

## Abstract

This master's thesis analyses the progression of Alzheimer's disease based on mathematical modelling. The paper presents the Smoluchowski equation, adapted for the progression of Alzheimer's disease, and the mathematical model of this equation. The paper presents a simplified macroscopic mathematical model for studying the Amyloid  $A\beta$  cascade hypothesis and analyses the progression of Alzheimer's disease based on this hypothesis.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Smoluchowski equation, mathematical models, Amyloid  $A\beta$  cascade model.

# 1 skyrius

## Įvadas

Alzheimerio liga - neurodegeneracinė liga, viena iš didžiausių sveikatos apsaugos srities problemų ateityje, dabar tai yra labiausiai paplitusi tarp demencijos ligų [34]. Remiantis Tarptautinės Alzheimerio ligos asociacijos (*angl. ADI*) 2022 m. ataskaita [39], 2019 metais demencija sergančių žmonių skaičius siekė 55 mln. ir prognozuojama, kad 2050 metais skaičius sieks 139 mln. Pasaulinės Sveikatos organizacijos statistika rodo, kad sergančiųjų Alzheimerio liga, vyresnių nei 65 m. sieks 16,2% 2050 metais. Prognozės rodo, kad pasaulyje mirčių skaičius nuo šios ligos 2040 metais sieks 81 mln., jeigu ligos profilaktikos, diagnozavimo, gydymo srityje nieko nesikeis [16].

Remiantis Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje šiuo metu yra apie 39 tūkst. turinčių demenciją, nors pagal PSO prognozes [40] žmonių su demencija turėtų būti apie 49 tūkst. Tai rodo, kad Lietuvoje daug atvejų nėra diagnozuojama. Taip pat Lietuvos statistika rodo, kad kiekvienais metais sergančiųjų demencija vis daugėja, o nuo 2020 m. rodikliai pradėjo mažėti. Svarbu pabrėžti, kad šie skaičiai, iš tiesų, nerodo teigiamų pokyčių, tai liudija, jog žmonės mažiau kreipiasi dėl ligos diagnozavimo ir tolimesnio gydymo. Pasak organizacijos "Demencija Lietuvoje" dažniausiai demenciją turinčio žmogaus mirties priežastimi yra nurodomos kitos ligos, tad mes, deja, neturime realios statistikos. Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje šiuo metu yra žinoma, kad sergančiųjų būtent Alzheimerio liga yra virš 3 tūkst.

Savalaikis ligos diagnozavimas yra itin svarbus. Žinoma, diagnozė yra tik pirmas

žingsnis, tačiau itin svarbus, visoje pagalbos kelionėje. Alzheimerio liga yra viena sudėtingiausių ligų net ir slaugymo atžvilgiu, todėl svarbu tirti, ieškoti būdų kaip šią ligą laiku pastebėti ir pradėti gydymą- simptomų „užšaldymą“, lengvinimą, kad vyresnio amžiaus žmogus galėtų kuo ilgiau gyventi [41].

Deja, šiuo metu pasaulyje nėra tikslių metodų, kurie nurodytų Alzheimerio ligos atsiradimo priežastis; gydymo, kuris galėtų sustabdyti ligos progresiją, tačiau vis tik yra vaistai, kurie gali pagerinti bendrą asmens būklę, palengvinti ligos simptomus [9]. Tačiau tokį gydymą reikia pradėti kuo anksčiau, ankstyvose ligos stadijose. Ligos diagnozavimo pačioje ligos atsiradimo pradžioje yra beveik neįmanoma, todėl mokslas yra susitelkęs ties šia sritimi: ieškoti būdų, kaip diagnozuoti ligą. Tam reikia gerai žinoti ligos atsiradimo priežastis ir eigą, kaip ji progresuoja.

Mokslininkai išskyrė pagrindines hipotezes dėl Alzheimerio ligos atsiradimo priežasčių [14]. Vienos populiariausių hipotezių yra  $A\beta$  kaskados hipotezė, Tau baltymo hipotezė, uždegiminė hipotezė. Šiame darbe bus nagrinėjama ir analizuojama  $A\beta$  kaskados hipotezė ir jos matematinė interpretacija. Matematinis modeliavimas yra viena iš sričių, kuri yra naudojama suprasti Alzheimerio ligos procesą, nuspėti ligos progresą, įvertinti potencialias terapeutines intervencijas.

**Magistro darbo tikslas** yra apibrėžti Smoluchovskio lygtį Alzheimerio ligai, ištirti Amiloido  $A\beta$  kaskados hipotezei pritaikytą matematinį modelį, išanalizuoti ir pavaizduoti Alzheimerio ligos plitimą bei palyginti modeliavimo rezultatus su biologiniais duomenimis.

#### **Uždaviniai:**

- Apžvelgti Alzheimerio ligos etiologiją ir patogenezę;
- Aprašyti Smoluchovskio lygtį, aprašančią Alzheimerio ligos progresavimą;
- Ištirti makroskopinį Amiloido  $A\beta$  kaskados hipotezės matematinį modelį ir pavaizduoti kaip vyksta ligos progresavimas.
- Analizuoti Alzheimerio ligos progresavimą, remiantis matematinio modeliavimo rezultatais.

## 2 skyrius

### Teorinė dalis

#### 2.1 Alzheimerio liga ir pagrindinės biomedicininės sąvokos

##### 2.1.1 Demencija ir Alzheimerio liga

Demencija - tai skėtinis terminas, apimantis grupę neurologinių sutrikimų. Demencijos simptomai yra laipsniški, nuoseklūs ir progresyvūs. Klinikiniai demencijos požymiai kiekvienam žmogui yra individualūs, tačiau sutrikimai pasireiškia kaip atminties praradimas, komunikacijos ir kalbėjimo sutrikimai, agnozija (negebėjimas atpažinti objektų), apraksija (negebėjimas atlikti kasdienių, rutininių darbų), negebėjimas planuoti, įvertinti situacijų ir pan. [13].

Alzheimerio liga yra viena labiausiai paplitusių demencijos rūšių [8]. Alzheimerio liga gali būti apibūdinama kaip lėtai progresuojanti neurodegeneracinė liga, kuriai būdingi neurofibriliniai raizginiai (NFT) ir senilinės plokštelės (SP), kurios atsiranda dėl  $A\beta$  peptidų [12].

Pirmą kartą Alzheimerio ligą 1907 m. aprašė vokiečių neuropatologas ir psichiatras Aloisas Alzheimeris. Gydytojas, tirdamas savo pacientę, kuriai buvo pasireiškę progresuojantys elgesio ir pažinimo sutrikimai, po jos mirties aptiko neurofibrilinius raizginius (NFT) ir senilines plokšteles (SP) [2]. Vėliau, 1984 m., buvo identifikuotos ir aprašytos priežastys, kad tokie dariniai atsiranda būtent dėl  $A\beta$  peptidų (baltymo

fragmentų) bei raizginiai sudaryti iš Tau baltymo [20].

Alzheimerio liga yra progresuojanti, tad ji turi skirtingas stadijas ir sudėtingumus viso žmogaus sirgimo metu. Alzheimerio ligos progresavimas yra skirstomas į skirtingus etapus, priklausomai nuo mokslinio šaltinio, ligos etapų skaičius gali skirtis. Šiame darbe pristatyti pagrindiniai keturi ligos etapai [17]:

- **ikiklinikinė Alzheimerio liga.** Atliekami tyrimai rodo, kad su Alzheimerio liga susiję pokyčiai gali atsirasti dar 20 ar daugiau metų iki pirmųjų simptomų pasireiškimo [11]. Šiame etape tik neuropsichologinis ir kiti tyrimai gali atskleisti nežymius kognityvinius sutrikimus, nes akivaizdžiai simptomai nėra matomi nei pats žmogus, nei jį supantys artimieji.
- **lengvoji demencija.** Alzheimerio liga dažniausiai yra diagnozuojama šiame etape, kai artimieji pastebi, kad žmogus susiduria su sunkumais mąstyti, atsiminti faktus. Šiame etape žmogus greitai pamiršta ką tik įvykusius įvykius, pokalbius, susitarimus ir pan. Žmogui yra sunku priimti sprendimus, sudėlioti problemos sprendimo kelią. Taip pat dažnai pasimeta aplinkoje, netgi pažįstamosiose vietovėse. Tačiau iš esmės šiame etape žmogus gali gyventi savarankiškai ir susitvarkyti su rutininiais darbais.
- **vidutinė demencija.** Šiame etape yra aiškiai matomi pokyčiai žmogaus gebėjime kalbėti, skaityti, rašyti. Žodžiai tariami neaiškiai, sakiniai nerišlūs, raštas neįskaitomas. Asmuo pasiklysta erdvėje ir laiko suvokime, gali neatpažinti artimųjų. Loginiai samprotavimai, planavimas ir organizavimas šiame etape labai pablogėja. Taip pat žmogui dažnai kyla nepasitikėjimas artimaisiais, nepagrįsti įtarimai.
- **sunki demencija.** Šioje stadijoje beveik visos kognityvinės funkcijos yra labai sutrikusios. Žmogus gali pamiršti savo tapatybę, kalbėjimas susiaurėja iki pavienių žodžių ar netgi garsų. Žmogus nustoja vaikščioti arba vaikšto tik su pagalba. Raumenys sustingsta; žmogus nebegali savarankiškai valgyti ir pan.



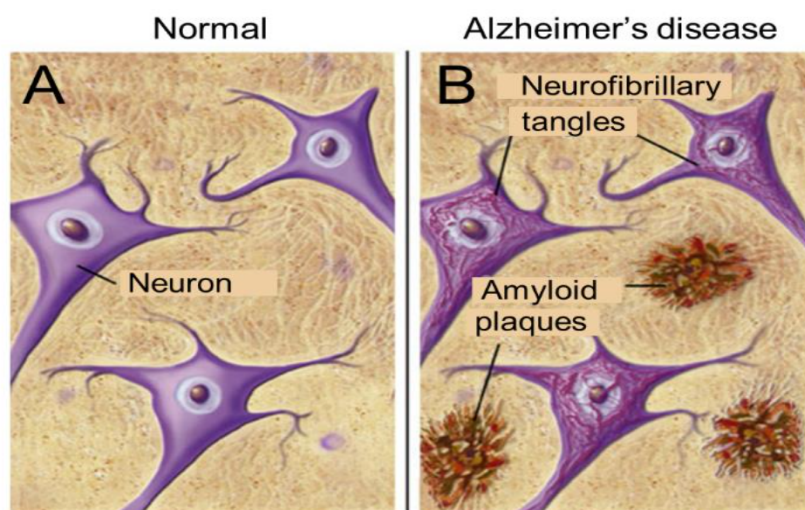
## 2.1.2 Pagrindinės Alzheimerio ligos sąvokos

Visų pirma, kad galima būtų nagrinėti Alzheimerio ligos progresavimą, bus apibrėžtos kelios biologinės sąvokos geresniam biologinių procesų supratimui [31]:

- polimerai - makromolekulės, kurios yra sudarytos iš monomerų (pakankamai mažų molekulių);
- peptidai - tai trumpos aminorūgščių grandinės ir yra baltymo fragmentai.
- neurofibriliniai raizginiai (*angl. neurofibrillary tangles; NFT*) - yra anomališkos tau baltymo gijos, kurios tam tikrais etapais gali būti susuktos viena aplink kitą ir kaupiasi neurono dalyse (aksonuose ir dendrituose). Tau baltymas yra pagrindinė NFT sudedamoji dalis Alzheimerio ligos pacientų smegenyse [29].
- senilinės plokštelės (*angl. senile (amyloid) plaques; SP*) - yra tarpląstelinės beta amiloidinio baltymo ( $A\beta$ ) nuosėdos.  $A\beta$  vaidina svarbų vaidmenį neurotoksiškumui ir nervų funkcijai, todėl tankesnių apnašų kaupimasis smegenų žievėje gali sukelti aksonų, dendritų pažeidimus ir sinapsių praradimą [38].

Alzheimerio ligos metu smegenyse, neuronuose, prasideda nepakeičiami procesai. Egzistuoja dviejų tipų neuropatologiniai pokyčiai, kurie liudija Alzheimerio ligos progresavimą[37]. Pirmajam tipui būdingas neurofibrilinių raizginių (NFT), senilinių plokštelių (SP) ir kitų "nuosėdų" kaupimasis pacientų smegenyse ir yra vadinamas teigiamuoju pažeidimu (*angl. positive lesions*). Antrajam tipui būdinga stipri atrofija dėl neuronų, sinapsių praradimo ir yra vadinama neigiamuoju pažeidimu (*angl. negative lesions*).

Iliustracijoje (žr. 2.1 pav.) aiškiai vaizduojamas aprašytas pokytis smegenų neuroninėse ląstelėse. (B) paveikslėlyje matomos senilinių plokštelių "nuosėdos" aplink neuronus ir pačiuose neuronuose besiformuojantys neurofibriliniai raizginiai. Pagrindiniai Alzheimerio ligos patologiniai požymiai yra senilinės plokštelės ir neurofibriliniai raizginiai. Kitame skyrelyje bus detalčiau nagrinėjamos Alzheimerio ligos priežastys.



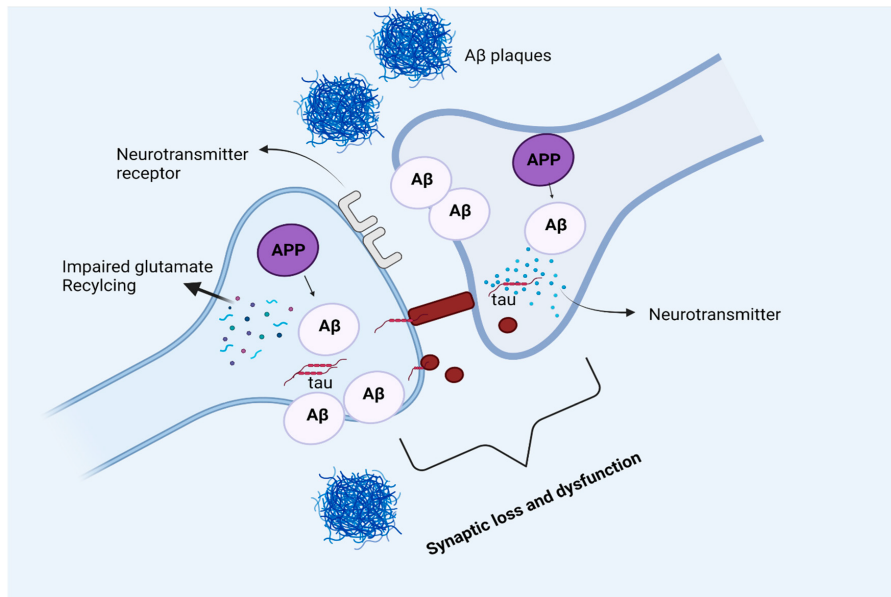
2.1 pav.: Kairėje pusėje (A) pavaizduoti sveiki, nepažeisti neuronai; dešinėje (B) - neuronai, paveikti Alzheimerio ligos [28]

### 2.1.3 Alzheimerio ligos etiologija ir patogenezė

Alzheimerio ligą provokuoja įvairūs rizikos veiksniai, pavyzdžiui, amžius, genetiniai veiksniai, galvos traumos, kraujagyslių ligos, infekcijos ir aplinkos veiksniai. Tačiau pagrindinė Alzheimerio ligos patologiinių pokyčių priežastis vis dar nežinoma. Yra pasiūlytos skirtingos hipotezės dėl kurios ši liga atsiranda, tačiau vieningos nuomonės ir teorijos dar nėra priimtos, kuri paaikšintų Alzheimerio ligos etiologiją (ligos kilmę ir priežastis). Viena iš hipotezių teigia, kad pagrindinis Alzheimerio ligą inicijuojantis veiksnys yra  $A\beta$  peptido gamyba ir apdorojimas [3].

Prieš pradedant nagrinėti Alzheimerio ligos hipotezę, svarbu išsiaiškinti  $A\beta$  vaidmenį žmogaus smegenyse. **Genetiniai, biocheminiai, patologiniai tyrimai rodo, kad senilinių ( $A\beta$ ) plokštelių kaupimasis ir agregacija yra pagrindinės Alzheimerio ligos priežastys** [4].  $A\beta$  polimerai yra gaminami žmogaus organizme visą gyvenimą, tačiau metabolizmo pokyčiai padidina jų skaičių organizme ir agregacijos metu, jie kinta bei virsta stipriai toksiškais polimerais [32]. Taip pat tyrimai rodo, kad  $A\beta$  kaupimasis neigiamai veikia sinapsę, ko pasekoje sinapsės praranda jungtį. Tai rodo, kad tam tikru momentu ( $A\beta$ ) pradeda veikti kaip toksiška molekulė [36].

Tam, kad geriau galima būtų suprasti  $A\beta$  funkciją neuronuose, galima panagri-



2.2 pav.:  $A\beta$  sinapsėje [36].

nėti iliustraciją (žr. 2.2 pav.).  $A\beta$  peptidai kaupiasi neurono viduje ir išorėje ląstelės bei formuoja senilines plokšteles. Senilinių plokštelių nusėdimas šalia sinapsės sukelia sinapsinių jungčių praradimą ir disfunkciją.

#### 2.1.4 Amiloido $\beta$ ( $A\beta$ ) kaskados hipotezė

1992 m. pirmą kartą buvo suformuluota Amiloido kaskados hipotezė. John A. Hardy ir Gerald A. Higgins savo darbe [22] teigė: *"Mūsų hipotezės pagrindinė mintis yra, kad  $A\beta$  nusėdimas yra Alzheimerio ligos priežastis ir, kad neurofibriliniai raizginiai, ląstelių nykimas ir demencija yra tiesioginis šio nusėdimo rezultatas."*

Remiantis Amiloido hipoteze,  $A\beta$  sankaupos smegenyse yra pagrindinis Alzheimerio ligos patogenezės veiksnys. Pripažinta, kad anormalus  $A\beta$  dalelių nusėdimas centrinėje nervų sistemoje turi stiprią koreliaciją su demencija, todėl buvo suformuluota Amiloido hipotezės koncepcija. Šiuo metu ši hipotezė išlieka labiausiai priimtu patologiniu paveldėto Alzheimerio ligos mechanizmu [33]. Taip pat Amiloido  $\beta$  hipotezė teigia, kad  $A\beta$  baltymas skaidomas netaisyklingai ir dėl to kaupiasi  $A\beta$  polimerai, kurie pažeidžia smegenų kaskadą (grandinę). Tau baltymas kaupiasi ir virsta į neurofibrilius raizginius, prasideda negrįžtami procesai tokie kaip prarandamos sinapsės. Tokiu būdu vystosi neurotoksiškumas, kuris provokuoja kognityvinių funkcijų blogėjimą [25].

## 2.2 Smoluchovskio koaguliacijos lygtis

Pastaruoju metu yra plačiai kuriami ir taikomi matematiniai modeliai, skirti apibūdinti ir tirti įvairias patologijas. Matematinis modeliavimas, susijęs su Alzheimerio liga dar tik "įsibėgėja". Dažniausiai yra naudojami klasikiniai metodai *in vivo* ir *in vitro*, tačiau didėja susidomėjimas ir *in silico* metodu, t.y., matematiniu ir kompiuteriniu modeliavimu. Svarbu pabrėžti, kad, pasak [15], matematiniai modeliai yra naudojami patikrinti naujas teorijas, patvirtinti svarbiausias hipotezes arba atmesti tas, kurios neatneša naujų įžvalgų progresavimo tyrimui.

Alzheimerio liga yra viena labiausiai paplitusių demencijos ligų, mokslo sritis skiria daug dėmesio šios ligos patogenezei. Apart klinikinių eksperimentų, pastaraisiais metais, vis labiau populiarėja matematinis modeliavimas, kurio tikslas geriau suprasti Alzheimerio ligos atsiradimo ir evoliucijos mechanizmus. **Jau žinoma, kad  $A\beta$  peptidas (ypač tirpus) vaidina svarbų vaidmenį sinapsinės degeneracijos procese, kuris sukelia neuronų mirtį ir paskutiniame etape - demenciją (būtent šį procesą aprašo Amiloido  $A\beta$  kaskados hipotezė) [24].** Šioje dalyje bus pristatytas matematinis  $A\beta$  difuzijos ir agregacijos modelis smegenyse, paveiktose Alzheimerio ligos.

### 2.2.1 Smoluchovskio lygties matematinis modeliavimas

$A\beta$  agregacijos ir difuzijos matematinis modelis yra aprašomas, remiantis Smoluchovskio koaguliacijos lygtimi, kurią 1917 m. pristatė lenkų mokslininkas Marianas Smoluchovski. Ši lygtis pirminiame variante buvo skirta apibūdinti koloidinių dalelių koaguliaciją pagal Brauno judėjimą. Vėliau Smoluchovskio lygtis buvo plačiai naudojama modeliuojant įvairius reiškinius, tokiose srityse kaip aerolio, chemijos, fizikos, astrofizikos, inžinerijos moksluose.

Nepaisant plataus Smoluchovskio lygties taikymo, biomedicinoje taikymas pagyginus ilgai šios lygties vertė nebuvo atrasta. Pirmą kartą Smoluchovskio lygtį,  $A\beta$  agregacijai aprašyti, pradėjo taikyti R. M. Murphy ir M. M. Pallitto [30], ly-

gindami eksperimentinius duomenis su skaitiniais modeliavimais. Sąlyginai neseniai Smoluchovskio lygtis tapo svarbi, siekiant modeliuoti Alzheimerio ligos evoliuciją. Pavyzdžiui, [1] darbe yra aprašomas  $A\beta$  agregacijos modeliavimas, taikant mikroskopinio mastelio modelį. Autoriai pateikia matematinę  $A\beta$  agregacijos ir difuzijos Alzheimerio ligos paveiktoje nedidelėje smegenų dalyje (vieno neurono dydžio).

Kita vertus, nagrinėjant [5] darbą, matoma, kad autoriai pateikia Alzheimerio ligos progresavimą, konstruodami makroskopinį modelį. Šiame modelyje mokslininkai Smoluchovskio lygtį apjungia su kinetinio tipo transportavimo lygtimi, kuri modeliuoja neuronų pažeidimų plitimą. Modelyje atsižvelgiama ir į mikroskopinius, ir į makroskopinius reiškinius. Mikroskopiniu mastu atsižvelgiama į  $A\beta$  peptido difuzijos ir agregacijos reiškinius, kuriems būdingas trumpos laiko atkarpos (keleto dienų laikas, reikalingas senelinėms ( $A\beta$ ) plokštelėms susidaryti). Taip pat atsižvelgiama į makroskopinį ligos plitimą ir smegenų atrofiją didelėse smegenų dalyse, kai laiko tarpas yra ganėtinai ilgas (kelerių metų laikas, reikalingas ligai išsivystyti).

Taikydami homogenizavimo teoriją iš mikroskopinio modelio gauname makroskopinį modelį. Tai yra itin aktualu, nes makroskopinis modeliavimas leidžia modeliuoti ligos pradžią ir progresavimą, o po to, taikant asimptotinę procedūrą, gauti nuoseklias makroskopines lygtis, kurių rezultatus galima tiesiogiai palyginti su klinikiniais duomenimis. Nepaisant daugybės eksperimentinių duomenų, kuriuos galima išgauti iš biomedicininės literatūros mikroskopiniu lygmeniu, visi medicininiai Alzheimerio ligos vertinimo metodai tinkamai veikia makroskopiniame modeliavime [7].

## 2.2.2 Smoluchovskio lygtis

Šiame skyriuje nagrinėjama Smoluchovskio lygtis pagal [19].

Viena iš pagrindinių prielaidų dėl Alzheimerio ligos progresavimo yra susijusi su baltymo  $A\beta$  kiekio smegenų skystyje kitimu. Ši baltymą neuronai gamina kaip monomerus, jie pasklinda smegenų skystyje (difuzija mažėja didėjant jų dydžiui) ir gali agreguotis bei polimerizuotis, sudarydami ilgesnes polimerines grandines.

Tarkime, kad kiekvienam  $k \in \mathbb{N}$ ,  $P_k$  žymi polimerą, kurio ilgis yra  $k$ , suformuotas iš vienodų  $k$  vienetų (monomerų). Laikui bėgant, polimerai priartėja arti vienas kito, jie gali susijungti į vieną polimerą, kurio ilgis lygus dviejų ilgių sumai.  $k$  ilgio polimero susijungimas su  $j$  dydžio polimeru gali būti užrašytas kaip:

$$P_k + P_j \rightarrow P_{k+j} \quad (2.1)$$

Toliau apsiribojama tokia fizikine situacija: manoma, kad dviejų dalelių ( $A\beta$  baltymo) artėjimas prie agregacijos atsiranda dėl Brauno judėjimo arba difuzijos (terminės koaguliacijos). Tuomet **Smoluchovskio koaguliacijos lygtis** užrašoma:

$$\frac{\partial u_i}{\partial t}(t, x) - d_i \Delta_x u_i(t, x) = Q_i(u) \text{ erdvėje } [0, T] \times \Omega, \quad (2.2)$$

čia  $\Omega \in \mathbb{R}^3$  - sritis ir  $[0, T]$  - laiko intervalas.  $u_i(t, x) \geq 0$  - tankio funkcija, reiškianti tam tikro  $i$  dalelių ( $A\beta$  baltymo) dydžio koncentraciją, o  $d_i$  -  $i$  dalelių difuzijos koeficientą.  $\Delta$  yra Laplaso operatorius, t.y.,

$$\Delta_x = \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2}{\partial x_2^2} + \dots + \frac{\partial^2}{\partial x_n^2}$$

Taip pat

$$Q_i(u) = Q_{g,i}(u) - Q_{l,i}(u) \quad i \geq 1 \quad (2.3)$$

čia prieaugis ( $Q_{g,i}$ ) žymi  $i$  dydžio polimerų formavimąsi koaguluojant  $j$  ir  $i - j$  dydžio polimerus (polimerai jungiasi ir sudaro  $i$  dydžio polimerus. Nuosmukis ( $Q_{l,i}$ ) žymi  $i$  dydžio polimerų išsekvojimą po susiliejimo su kitais polimerais:

$$Q_{g,i} = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{i-1} a_{i-j,j} u_{i-j} u_j \quad (2.4)$$

$$Q_{l,i} = u_i \sum_{j=1}^{\infty} a_{i,j} u_j \quad (2.5)$$

čia  $u = (u_i)_{i \geq 1}$ . Be to,  $a_{i,j}$  yra neneigiamos konstantos taip, kad  $a_{i,j} = a_{j,i}$ . Kinetinis koeficientas  $a_{i,j}$  rodo reakciją, kurioje  $(i + j)$ -toji dalelė yra suformuota iš  $i$ -tosios dalelės ir  $j$ -tosios dalelės.

### 2.2.3 $A\beta$ peptido agregacijos ir difuzijos matematinis modelis

Lygčių sistema su pradinėmis ir kraštinėmis sąlygomis šiame skyrelyje konstruojama, remiantis [18], [19], [1].

Smegenų audinio dalis, kuri yra nagrinėjama, yra aprašoma apribota glodžia sritimi  $\Omega_0 \subset \mathbb{R}^3$ . Neuronai aprašomi sričių šeima  $\Omega_j$  taip, kad

1.  $\bar{\Omega}_j \subset \Omega_0$ , jeigu  $j = 1, \dots, \bar{M}$ ;
2.  $\Omega_i \cap \bar{\Omega}_j = \emptyset$ , jeigu  $i \neq j$ .

Tada sritis  $\Omega$  yra apibrėžiama:

$$\Omega := \Omega_0 \setminus \bigcup_{j=1}^{\bar{M}} \bar{\Omega}_j$$

Konstruojant sistemą Smoluchovskio koaguliacijos lygčiai 2.2, svarbu apibrėžti kraštines ir pradines sąlygas.

$u = (U_1, \dots, U_N)$  - vektorinė funkcija, čia  $M \in \mathbb{N}$  ir  $u_j = u_j(t, x), t \in \mathbb{R}, t \geq 0$ , ir  $x \in \Omega$ :

- jeigu  $1 \leq j < M - 1$ , tada  $u_j(t, x)$  yra  $A\beta$  monomerų koncentracija laike  $t$  ir taške  $x$ ;
- $u_M$  agreguoja daugiau nei  $M - 1$  monomerų.

Pirmoji sąlyga yra aprašoma Neumanno krašto uždaviniu krašte  $\partial_0$ . Ši sąlyga yra skirta izoliuoti sritį nuo aplinkos, t.y., sąlyga nustato nulinio srauto arba netekėjimo sąlygą:

$$\frac{\partial u_1}{\partial v} \equiv \nabla_x u_1 \cdot n = 0, \quad (2.6)$$

čia  $\nabla$  - gradientas  $x$  atžvilgiu,  $n$  - vienetinis vektorius.

$A\beta$  gamyba aprašoma Neumanno krašto uždaviniu (antroji sąlyga) su funkcija  $\psi_j$  srities  $\Omega_j$  krašte  $\partial\Omega_j$ , kai  $j = 1, \dots, M$ . Ši sąlyga reiškia, kad yra nustatytas  $u_1$  srautas per kraštą ribas  $\partial_j$  su funkcija  $\psi_j$ .

$$\frac{\partial u_1}{\partial v} \equiv \nabla_x u_1 \cdot n = \psi_j, \quad (2.7)$$

čia  $0 \leq \psi_j \leq 1$  yra glodi funkcija visiems  $j = 1, \dots, \overline{M}$ , kuri aprašo  $A\beta$  gamybą neurone.

Trečioji sąlyga žymi pradinę  $u_1$  sąlygą. Momentu  $t = 0$ ,  $u_1$  koncentracija yra lygi  $U_1(x)$ :

$$u_1(x, 0) = U_1(x) \geq 0. \quad (2.8)$$

Taigi iš 2.6, 2.7, 2.8 gauname pradinį ir kraštinį uždavinį Smoluchovskio lygčių sistemai:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} u_1 = d_1 \Delta_x u_1 - u_1 \sum_{j=1}^N a_{1,j} u_j \\ \frac{\partial u_1}{\partial v} \equiv \nabla_x u_1 \cdot n = 0 \text{ ant krašto } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_1}{\partial v} \equiv \nabla_x u_1 \cdot n = \psi_j \text{ ant krašto } \partial_j, j = 1, \dots, M \\ u_1(x, 0) = U_1(x) \geq 0. \end{cases} \quad (2.9)$$

Iš tiesų,  $A\beta$  gamyba nepasiskirsto tolygiai neurone. Todėl matematiniam modeliavime ši gamybos lokalizacija yra išreiškiamą funkcijomis  $\psi_j$ . Taip pat svarbu pabrėžti, kad atsižvelgiama tik į ligos paveiktus neuronus, t.y., daroma prielaida, jog  $\psi_j \neq 0$ , kiekvienam  $j = 1, \dots, M$ .

Be to, jeigu  $1 < m < N$ ,

$$\begin{cases} \frac{\partial u_m}{\partial t} = d_m \Delta_x u_m - u_m \sum_{j=1}^N a_{m,j} u_j + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{m-1} a_{j,m-j} u_j u_{m-j} \\ \frac{\partial u_m}{\partial v} \equiv \nabla_x u_m \cdot n = 0 \text{ ant krašto } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_m}{\partial v} \equiv \nabla_x u_m \cdot n = 0 \text{ ant krašto } \partial_j, j = 1, \dots, M \\ u_m(x, 0) = 0 \geq 0. \end{cases} \quad (2.10)$$

ir  $m = M$ :



$$\begin{cases} \frac{\partial u_N}{\partial t} = d_N \Delta_x u_N + \frac{1}{2} \sum_{j+k \geq N, k < N, j < N} a_{j,k} u_j u_k. \\ \frac{\partial u_N}{\partial v} \equiv \nabla_x u_N \cdot n = 0 \text{ ant krašto } \partial\Omega_0 \\ \frac{\partial u_N}{\partial v} \equiv \nabla_x u_N \cdot n = 0 \text{ ant krašto } \partial_j, j = 1, \dots, M \\ u_N(x, 0) = 0. \end{cases} \quad (2.11)$$

Sukonstravus matematinį modelį svarbu prisiminti, kad tai yra mikroskopinis modelis. Kadangi  $A\beta$  peptido agregacijos ir difuzijos matematinio modeliu siekiama analizuoti ligos plitimą žmogaus smegenyse (arba tam tikrame plote), naudingesnis yra makroskopinis matematinis modelis. Tam, kad galima būtų šį modelį užrašyti makroskopiniu, yra reikalingas homogenizavimas. Kitame skyrelyje bus glaustai pateikti lygčių sistemos (2.9 - 2.11) homogenizavimo žingsniai.

## 2.2.4 Homogenizavimo teorija

$A\beta$  peptido agregacijos ir difuzijos matematinio modelio homogenizavimo pagrindiniai žingsniai aprašyti, remiantis [18].

Perėjimas nuo mikroskopinio modelio prie makroskopinio modelio visada buvo dažna matematinio modeliavimo problema ir kėlė nemažai sunkumų. Fizikinę prasmę turintys matematiniai modeliai, aprašyti mikroskopiniu būdu, yra arčiau realios fizikinės prasmės, tačiau dažnai tokie modeliai yra sunkiai, o kartais net neišsprendžiami. Be to, eksperimentiniai duomenys, kurie yra naudojami modeliavimui, dažnai yra pritaikyti tik makroskopiniam modeliavimui. Todėl perėjimas nuo mikroskopinių prie makroskopinių modelių, lemiančių plataus masto smegenų tyrimą, yra natūralus būdas analizuojant fiziologinius ir patologinius reiškinius, nes tai atitinka perėjimą nuo ląstelinio (molekulės dydžio) iki audinių (smegenų tam tikros ploto dalies) modeliavimo.

Šioje [18] analizėje yra atsižvelgiama į smegenų ląstelių nepastovumą, taikant stochastinį modelį neuronų pasiskirstymui. Be to, atsižvelgiama į nepastovius atsitiktinės difuzijos  $A\beta$  dalelių koeficientus ir atsitiktinę  $A\beta$  gamybą. Siekiant apibūdinti  $A\beta$  poveikį Alzheimerio ligai makroskopiniu lygmeniu, yra taikomas stochastinis ho-

mogenizavimo metodas:

- Konstruojama sritis  $\Omega_\epsilon$ , kur iš fiksuotos srities  $\Omega$  (smegenų audinio dalies) pašalinamos  $\epsilon$  dydžio dalelės, paskirstytų periodiškai.
- Lygčių sistema (2.9 - 2.11) aprašoma srityje  $\Omega_\epsilon$  ir yra taikomas dviskalis konvergavimas, kai  $\epsilon \rightarrow 0$ .
- Kai  $\epsilon \rightarrow 0$ , mikroskopinio modelio sprendinys konverguoja į makroskopinio modelio sprendinį.

## 2.2.5 Makroskopinis $A\beta$ kaskados modelis

Šiame skyriuje aprašytas makroskopinis modelis yra pagal [6] ir [5].

Makroskopinis  $A\beta$  kaskados matematinis modelis aprašo  $A\beta$  baltymo toksinį poveikį neuronams. Šis modelis yra konstruojamas, remiantis Smoluchovskio lygčių sistema 2.2.3, tačiau atsižvelgiant tik į  $A\beta$  evoliuciją ir neatsižvelgiant į kitų ląstelių vaidmenį neuronų degeneracijoje. Taip pat ignoruojama progresuojanti smegenų degeneracija dėl senėjimo.

Vykdamt aproksimaciją, tam tikra smegenų dalis yra padalijama į mažesnius segmentus. Kiekviena dalis yra aprašoma PDL sistemos pagalba, kuri apibūdina  $A\beta$  monomerų, toksinių polimerų ir senilinių plokštelių skaičiaus raidą. Šios lygtys priklauso nuo nagrinėjamos smegenų dalies neuronų vidutinės sveikatos būklės, kuri atnaujinama tam tikru metu (pavyzdžiui, kas pusmetį arba kitą laiko tarpą, kuris parodo ligos evoliuciją).

Polimerizacijos metu, Smoluchovskio lygtis aprašoma, remiantis 2.2.3 skyrelyje suformuluota lygties išraiška, tik supaprastintu atveju. Tarkime, kad egzistuoja skaičius  $n$  toks, kad polimerai, kurių ilgis  $< n$ , yra tirpūs (*angl. soluble*), o tie, kurių ilgis  $\geq n$ , yra netirpūs (*angl. immobile*). Nagrinėjama smegenų sritis padalijama į pakankamai didelį skaičių segmentų (*angl. Representative elementary volume (REV) - mažiausias tūris, per kurį galima atlikti matavimą, kuris duos visumą reprezentuojančią vertę*).

Pažymėkime:

- $w_i(t)$  - tirpių  $A\beta$  polimerų skaičius, kurių ilgis  $i$  ( $i < n$ ), esančių duotoje smegenų srityje (REV) laiku  $t$ ;
- $W_n(t)$  - bendras netirpių polimerų skaičių toje smegenų srityje.
- $K > 0$  - konstanta, kuri nepriklauso nuo  $i$  ir  $j$  taip, kad dviejų tirpių polimerų, kurių ilgiai  $i$  ir  $j$ , **agregacijos sparta  $R_{i,j}$  skaičiuojama taip:**

$$\begin{cases} Kw_iw_j, \text{ jeigu } i, j < n, i \neq j \\ \frac{1}{2} Kw_i(w_i - 1) \approx \frac{1}{2} Kw_i^2, \text{ jeigu } i, j < n, i = j. \end{cases} \quad (2.12)$$

Tuomet, remiantis, kad du netirpūs polimerai nesusijungia, teigiama, kad **agregacijos sparta tirpam ir netirpam polimerui užrašoma:**

$$R_{i,n} = R_{n,i} = K^*w_iW_n, \text{ jeigu } i < n, \quad (2.13)$$

čia  $K^* < K$ , nes susiliejimo tikimybė yra mažesnė, jeigu vienas iš polimerų yra netirpus.

Bus aprašytos lygtys, kurios aprašo monomerų evoliucijos skaičių, toksiškus polimerus evoliucijos skaičių ir galiausiai bus pristatyta lygtis, aprašanti netirpias daleles:

- **Monomerų evoliucijos skaičius tam tikrame smegenų ploto dalyje (REV) yra aprašytas tokia diferencialine lygtimi:**

$$\frac{dw_1}{dt} = -Kw_1 \sum_{j=1}^{n-1} w_j - K^*w_1W_n + \Lambda - M_1w_1, \quad (2.14)$$

kur  $\Lambda > 0$  yra monomerų gamybos sparta ir  $M_1 > 0$  yra tų monomerų mirtinumas.

- **Lygtis, aprašanti toksiškų polimerų skaičiaus evoliuciją,  $w_s(t)$  su  $1 < s < n$ , yra aprašyta kaip:**

$$\frac{dw_s}{dt} = \frac{K}{2} \sum_{i+j=s} w_iw_j - Kw_s \sum_{j=1}^{n-1} w_j - K^*w_sW_n - M_sw_s. \quad (2.15)$$

- netirpių dalelių diferencialinė lygtis atrodo taip:

$$\frac{dW_n}{dt} = \frac{K}{2} \sum_{i+j \geq n; i, j < n} w_i w_j - M_n W_n. \quad (2.16)$$

Kitas žingsnis yra Alzheimerio ligos progresavimo modeliavimas, tad svarbu apibrėžti parametrus:

- tarkime, kad **vidutinis neurono "sutrikimo laipsnis"** yra susiejamas su **parametru**  $a$ , svyruojančiu nuo 0 iki 1 taip, kad  $a = 0$  - tam tikras smegenų plotas yra visiškai **sveikas**;  $a = 1$  - atitinka visišką **degeneraciją**.

Kiekvienam nagrinėjamam smegenų dalies segmentui (REV) daroma prielaida, kad  $a$  yra nemažėjanti laiko funkcija, o  $a$  **kitimas priklauso nuo dviejų efektų**:

- **Lokalus efektas** (*angl. local effect*), atsirandantis dėl  $A\beta$  toksiškumo lygmens tam tikrame smegenų plote.

*Lokalus efektas* teigia, kad nors monomerai yra nekenksmingi; neuronai degeneruoja, jei tirpių toksiškų polimerų koncentracija viršija tam tikrą ribą. Kiekvieno polimero įtaka  $\gamma_i > 0$  vis dar tiriama, tačiau galima apibrėžti kiekį

$$D = \sum_{i=2}^{n-1} \gamma_i w_i, \quad (2.17)$$

ir teigti, kad degradacija prasideda, kai  $D$  viršija ribinę vertę  $D^* > 0$ .

Kadangi degeneracijos laikas yra daug lėtesnis nei agregacijos, galima teigti, kad egzistuoja  $T > 0$ , kad  $a$  būtų pastovus kiekviename laiko intervale  $(0, T)$ ,  $(T, 2T)$ ,  $(2T, 3T)$ , ... Paprastai  $(0, T)$  gali reikšti pusės metų laikotarpį. Iš čia išplaukia sąryšis:

$$a(t) = a(mT) + \Theta[D(mT) - D^*]_+, \text{ kiekvienam } mT < t \leq (m+1)T, \quad (2.18)$$

čia  $[\cdot]_+$  reiškia teigiamą dalį ir  $\Theta$  - duota teigiama konstanta.

- **Nelokalus efektas** (*angl. non-local effect*), atsirandantis dėl gretimų smegenų plotų degeneracijos.

*Nelokalaus efekto* modeliavime, darome prielaidą, kad smegenų ploto segmentai yra padalinti į vienodo dydžio kubelius. Dabar vertė  $a$  yra atnaujinama:

$$a(t) = a(mT) + \sigma \sum [a_k(mT) - a(mT)]_+ \text{ kiekvienam } mT < t \leq (m+1)T, \quad (2.19)$$

čia  $\sigma$  yra teigiama konstanta.

Sujungus sąryšius 2.18 ir 2.19, išvedamas dėsnis, kuris leidžia atnaujinti  $a$  reikšmę kiekvienoje smegenų ploto dalyje (REV) laiko momentu  $T, 2T, 3T$ , ir t.t.

Paskutinis modelio konstravimo žingsnis yra pabrėžti, kokią įtaką degeneracijos lygis turi  $A\beta$  dinamikai:

- dėl degeneracijos sumažėja „aktyvių“ neuronų skaičius;
- didina kiekvieno neurono monomerų gamybą.

Sujungus šiuos du poveikius, galima teigti, kad monomerų skaičių, pagaminamų tam tikroje smegenų dalyje (REV) per tam tikrą laiką, aprašo:

$$\Lambda = A(1 - a)(1 + \beta a), \quad (2.20)$$

- čia  $A$  yra pagamintų monomerų skaičius, kai tam tikras smegenų plotas (REV) yra sveikas

-  $\beta > 1$  nustatyta konstanta. Yra žinoma, kad ligos metu maksimali  $A\beta$  skaičius gali būti 4 – 6 kartus didesnis nei sveikose smegenyse. Dėl to imama, kad  $\beta = 15$ .

Remiantis šiuo modeliu, kitame skyriuje bus modeliuojama ir analizuojama  $A\beta$  įtaka Alzheimerio ligai.

## 3 skyrius

### Praktinė dalis

Šiame skyriuje bus modeliuojamas pavyzdys [6], analizuojami rezultatai ir atliekamos įžvalgos, susijusios su  $A\beta$  hipoteze Alzheimerio ligos progresavimui tirti.

#### 3.1 Makroskopinio Alzheimerio ligos modelio testavimas

Modelio testavimui, visus  $A\beta$  suskirstykime į: monomerus, toksiškus polimerus ir netirpias daleles. Taip pat  $w_i (i = 1, 2, 3)$  skalė pagal skaičių  $N$  ir apibrėžti:

$$X(t) = \frac{w_1(t)}{N}, \quad Y(t) = \frac{w_2(t)}{N}, \quad Z(t) = \frac{w_3(t)}{N}. \quad (3.1)$$

čia  $N$  – parametras, leidžiantis nustatyti tirpių ( $A\beta$ ) polimerų dydžius.

Apibrėžkime  $k = KN$ ,  $k^* = k^*N$ ,  $\lambda = \Lambda/N$ , tuomet 2.14 - 2.16 **diferencialines lygtis galime užrašyti** tokia lygčių sistema:

$$\begin{cases} X' = -kX^2 - kXY - k^*XZ - M_1X + \lambda \\ Y' = \frac{1}{2}kX^2 - kXY - kY^2 - k^*YZ - M_2Y \\ Z' = \frac{1}{2}kY^2 + kXY - M_3Z. \end{cases} \quad (3.2)$$

Taip pat turime pritaikyti 2.20 sąryšį  $\Lambda$ :

$$\lambda = \lambda_0(1 - a)(1 + \beta a), \quad \text{čia } \lambda_0 = A/N \quad (3.3)$$

Aprašykime lygčių elementus:

- monomero masė yra apie 4500 a.m.v. (atominės masės vienetų), kas yra apie  $8 \times 10^{-12}$  ng. Imama  $N = 10^{11}$ , atitinkantį skaičiaus eilę monomerai (ng);
- $A\beta$  evoliucijos laiko vienetas yra viena diena;
- $A\beta$  gamybos sparta priklauso nuo smegenų ploto dalies skaičiaus, kurį pasirinkame. Šiame pavyzdyje imama, kad tiriama 500 vienodo dydžio REV;
- Imama  $\lambda_0 = 2$ . Tai reiškia, kad monomero gamyba yra  $2ng$  per parą kiekviename REV ir atitinkamai  $1000ng$  visame smegenų plote;
- $M_1 = 10^{-2}$  kiekvienam  $i = 1, 2, 3$ ;
- $k = 10^{-4}, k^* = 5 \times 10^{-6}$ .

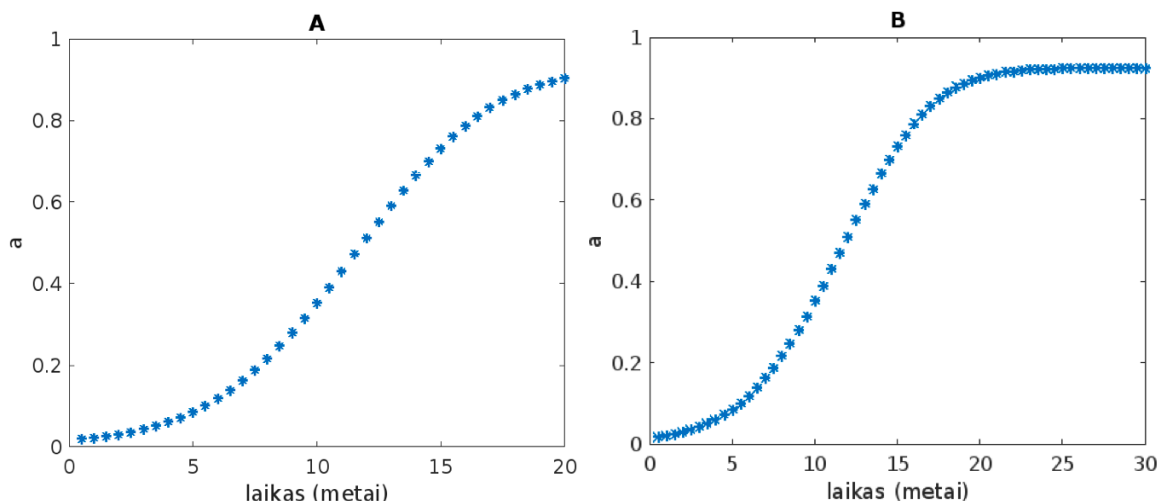
## 3.2 Alzheimerio ligos dinamika

Šiame skyriuje bus atliktas ligos progresavimo tyrimas, remiantis parametrais, kurie buvo aprašyti praeitame skyrelyje ir [6]. 2.2.5 skyriuje buvo aprašytas lokalus ir nelokalus modelio efektas, kuris aprašo Alzheimerio ligos dinamiką. Toliau bus simuliuojami abudu efektai Alzheimerio ligos dinamikai tirti.

### Lokalus efektas

Nagrinėkime lygties 2.18, aprašančios lokalų efektą, elementus. Šiame modelia-vime daroma prielaida, kad pradinis neuronų veikimo sutrikimas vienodai paveikia visas smegenų plotų dalis (REV). Tarkime, kad toksiškų oligomerų skaičiaus viename REV slenkstis  $D^*$  (kuri iš lygties 3.2 yra  $Y^*$ ) yra  $Y^* = 22$ . Nustatome, kad  $\theta = 10^{-3}$  ir tariame, kad tam tikru laiku (imame  $t = 0$ ) kiekviename REV  $a$  reikšmė kinta iki reikšmės 0,2 ir todėl  $\lambda = 2,548$ . Šiame bandyme imama, kad  $T = 180$  dienų, t.y.,  $a$  reikšmė yra atnaujinama du kartus per metus.

Naudojantis MATLAB programine įranga, užprogramuojama 3.2 lygčių sistema, pridedant lokalų efektą su nurodytais aukščiau parametrais. Lokalus efektas demonstruoja toksiškumo poveikį konkrečiame smegenų dalies plote (REV), pavyzdžiui, specifiniame ligos paveiktame smegenų segmente. Šis lokalus efektas sutelkiamas į  $A\beta$  toksiškumo pasekmes. Kai užprogramuojame lygties parametrus

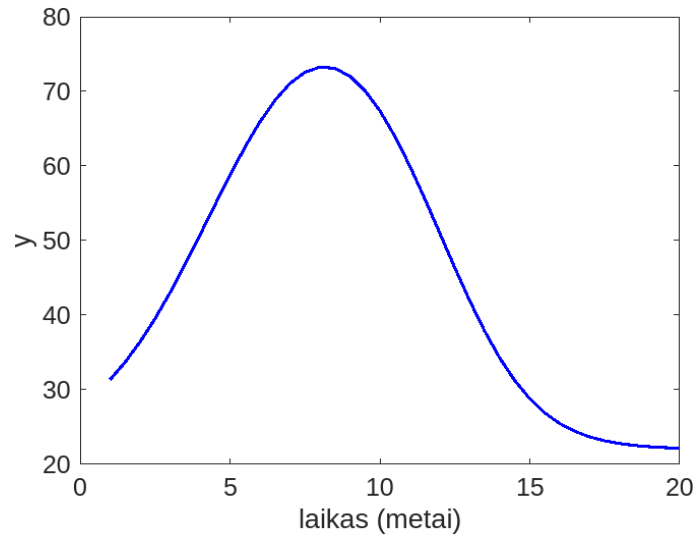


3.1 pav.: Kairėje pusėje (A) a degeneracijos lygis, kai stebėjimo trukmė yra 20 metų; dešinėje (B) - a degeneracijos lygis, kai stebėjimo trukmė yra virš 20 metų.

$t = 0 (a_0 = 0,02)$  tai reiškia, kad pradinėje stebėjimo stadijoje vidutinis neuronų degeneracijos lygis tame smegenų segmente yra tam tikrame lygyje (šiuo atveju 0,02). Kai liga progresuoja,  $A\beta$  plokštelių toksiškumas tame smegenų plote didėja, todėl toliau degraduoja neuronai.

Pirmoje iliustracijoje (žr. 3.1 pav.) galime matyti  $a$  degeneracijos progresavimą. Degeneracijos  $a$  progresavimas laikui bėgant rodo blogėjančią neuronų būklę tam tikroje smegenų ploto dalyje (REV). Ligai progresuojant toksiniai  $A\beta$  kaupiasi ir prisideda prie neuronų degeneracijos. Čia galime matyti, kad didinant laiko tarpą, neurolo degeneracija lėtėja (su laiku beveik nusistovi), ji yra itin sparti vidutinėje Alzheimerio ligos stadijoje. Antroji iliustracija (žr. 3.2 pav.) rodo toksiškų polimerų evoliuciją tam tikrame smegenų plote (REV) Alzheimerio ligos progresavimo metu. Trečiojoje iliustracijoje (žr. 3.3 pav.) matoma, kaip laikui bėgant kinta monomerų gamybos sparta kiekviename smegenų dalies plote (REV). Paskutiniuose dvejuose grafikuose laikas  $t$  yra išreiškiamas metais nuo Alzheimerio ligos pradžios. Svarbu pastebėti, kad 3.2 ir 3.3 iliustracijose pavaizduotos kreivės sutampa su klinikiniais duomenimis. Nors čia matome įdomų faktorių, kad po tam tikro laikotarpio (po tam tikro laiko tarpo) polimerų koncentracija ir monomerų gamybos sparta pradeda mažėti. Tai gali atrodyti nenatūraliai, nes liga yra progresuojanti, tačiau, iš tiesų,  $A\beta$  koncentracijos ir gamybos spartos mažėjimas yra žinomas klinikinėje praktikoje.



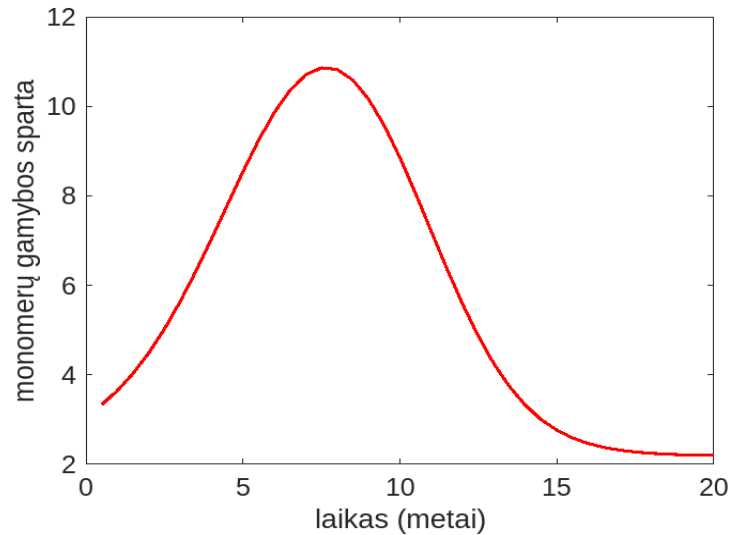


3.2 pav.: *toksiškų polimerų skaičius kiekviename smegenų ploto dalyje (REV).*

### Nelokalus efektas

Nelokalus efektas aprašo smegenų audinio nykimą tam tikroje smegenų ploto dalyje (REV). Modeliuojant nelokalų efektą, vizualizavimui bus naujamas 2D modelis -  $20 \times 20$  smegenų dalies ploto (REV) tinklelis. Vizualizavimo programa konstruojama, remiantis 2.19 lygtimi, kur parametrų reikšmės naudojamos tokios pačios, kurios buvo lokalojo modeliavimo atveju, tačiau pridedama nauja reikšmė  $\sigma$ , kuri reiškia izotropinį "plitimą". **Izotropinis plitimas** - tai patologinių pokyčių ar anomalijų plitimas visame smegenų audinyje. Patologiniai Alzheimerio ligos pokyčiai vienodai plinta keliomis kryptimis iš paveiktų smegenų regionų. Tai rodo, kad ligos procesas nesilaiko tam tikros krypties, o pasklinda arba plinta per smegenų audinį, neteikdamas pirmenybės jokiai konkrečiai ašiai ar kryptiai. [23]. Izotropiniam plitimui siūloma reikšmė:  $\sigma = 0,05$ .

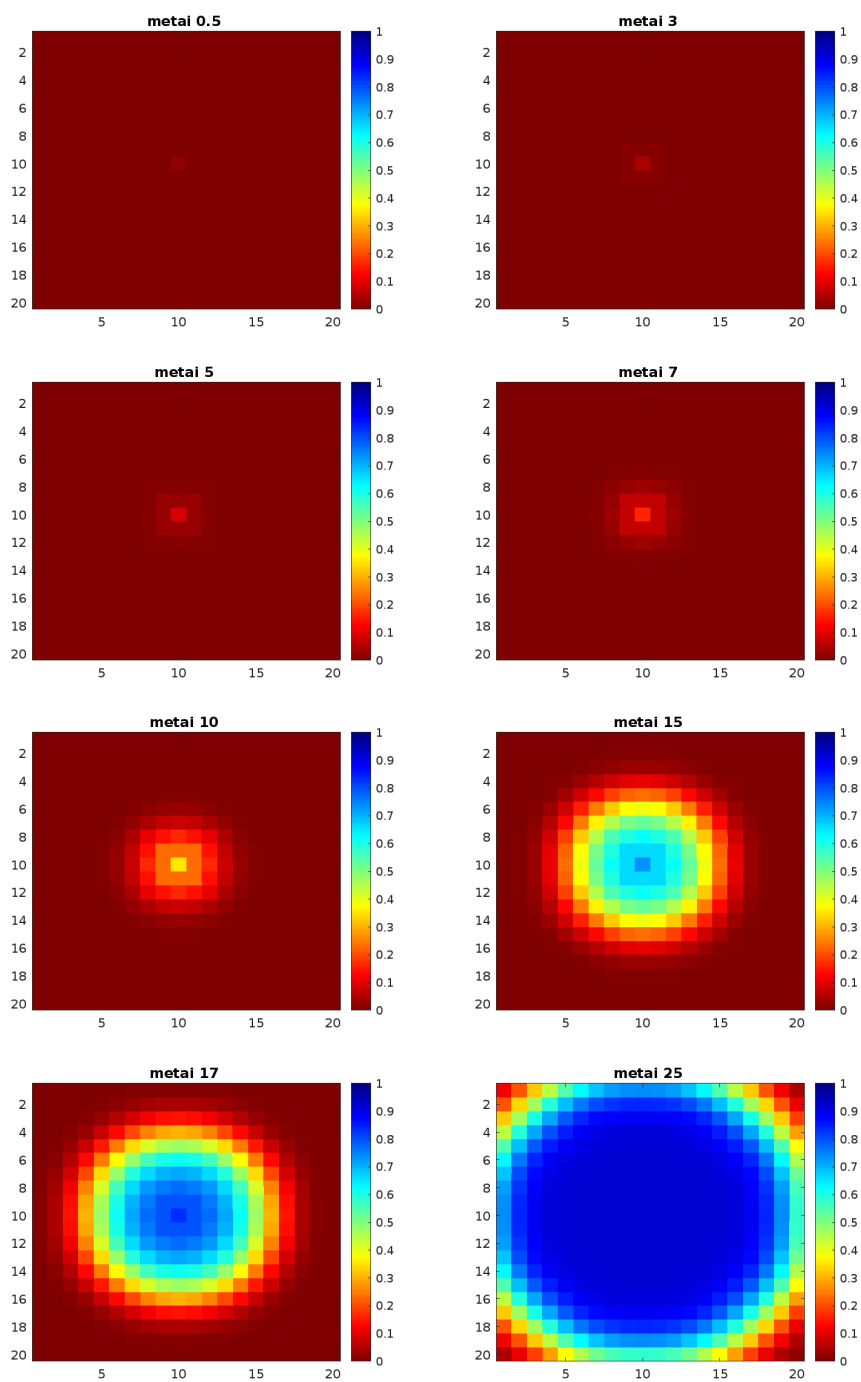
Modeliuojant smegenų ploto dalį  $20 \times 20$  visas plotas iš pradžių nustatomas kaip sveikas, t.y.,  $a = 0$ , tačiau dalyje, su koordinatėmis (6; 6) nustatoma, kad  $a = 0,2$ , t.y., toje smegenų dalyje prasideda neuronų degeneracija (ligos plitimas). Sumodeliavus 2.19 lygtį (nelokalų efektą) skirtingu laikotarpiu, galima aiškiai matyti kaip liga progresuoja (yra smegenų audinys), (žr. 3.4 pav.). Svarbu pastebėti, kad iliustracijose esanti skalė nuo 0 iki 1 reiškia  $a$  reikšmės kitimą. Kai  $a = 0$  smegenų dalis yra visiškai sveika, be jokių pažeidimų, o  $a = 1$  - smegenų audinys yra miręs



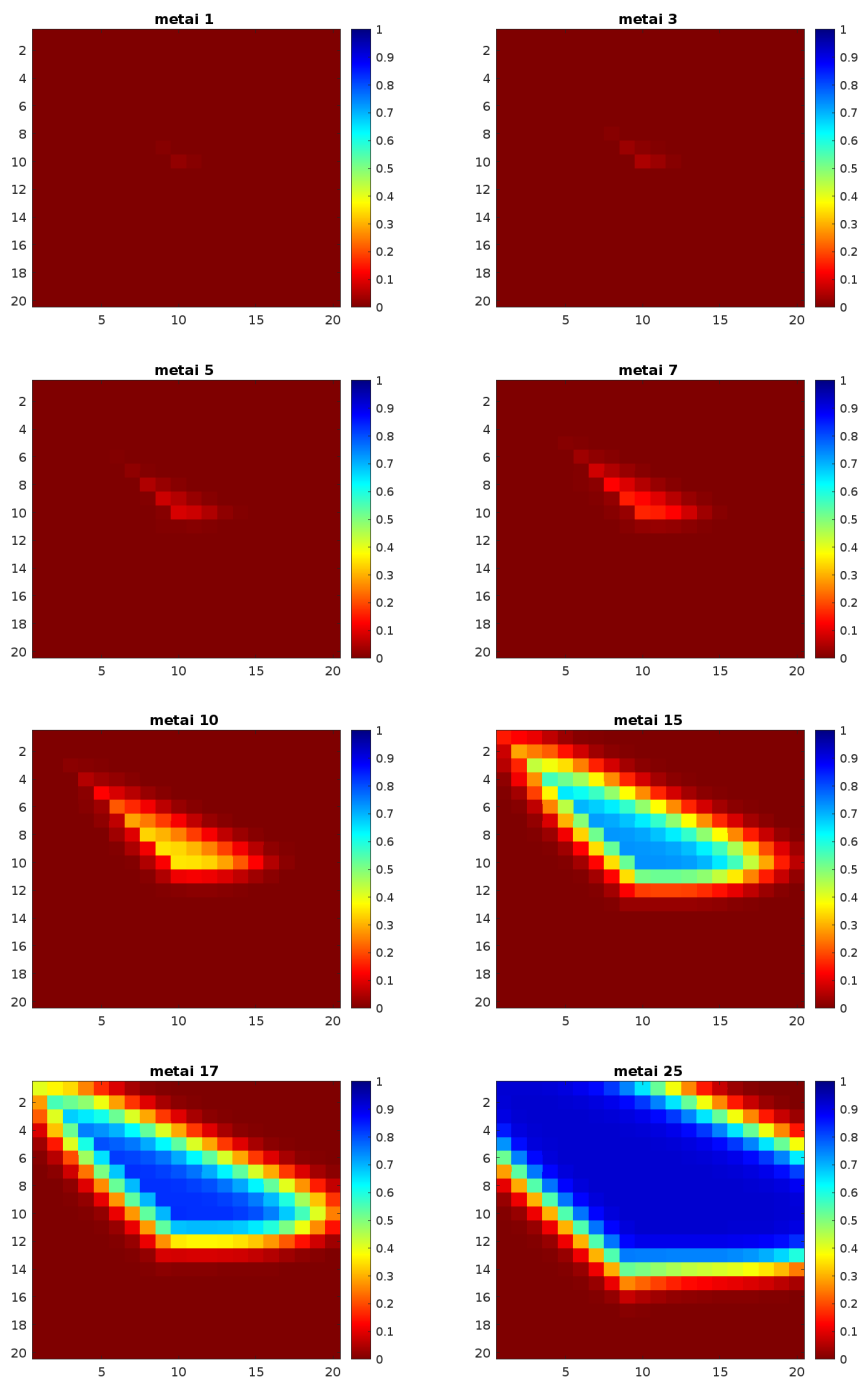
3.3 pav.: *Monomerų gamybos sparta Alzheimerio ligai progresuojant kiekviename smegenų ploto dalyje (REV).*

(degeneravę neuronai).

Taip pat įdomu nagrinėti ne tik izotropinį ligos plitimą, bet ir anizotropinį. Palyginus izotropinį ir anizotropinį plitimą, anizotropinio ligos plitimo atveju liga plečiasi tam tikromis kryptimis, priešingai nei izotropiniu atveju. Sergant Alzheimerio liga **anizotropinis plitimas** rodo, kad liga gali pasirinkti tik tam tikrus smegenų segmentus, todėl galima nagrinėti plitimo kryptis ir bandyti jas nuspėti. Todėl anizotropinio sklidimo samprata yra itin reikšminga, nagrinėjant ir modeliuojant Alzheimerio ligos progresavimą [26]. Modeliuojant anizotropinį plitimą vėl yra nustatomos tos pačios sąlygos, aprašančios nagrinėjamą smegenų dalies plotą (REV), t.y., imamas  $20 \times 20$  tinklelis, kur iš anksto nustatoma  $a = 0$ , o segmente su koordinatėmis 6;6 su neuronų degeneracijos  $a = 0,02$  reikšme. Nagrinėdami ligos progresavimą anizotropiniu plitimu (žr. 3.5 pav.), galime matyti, kad smegenų audinys "miršta" konkrečia kryptimi. Tai įrodo anksčiau užrašytas idėjas, kad liga "pasirenka" tam tikrą smegenų segmentą ir plinta tam tikra kryptimi.



3.4 pav.: Nelokalaus efekto Alzheimerio ligos progresavimo izotropiniu plitimu tyrimas skirtingais ligos vystymosi metais.



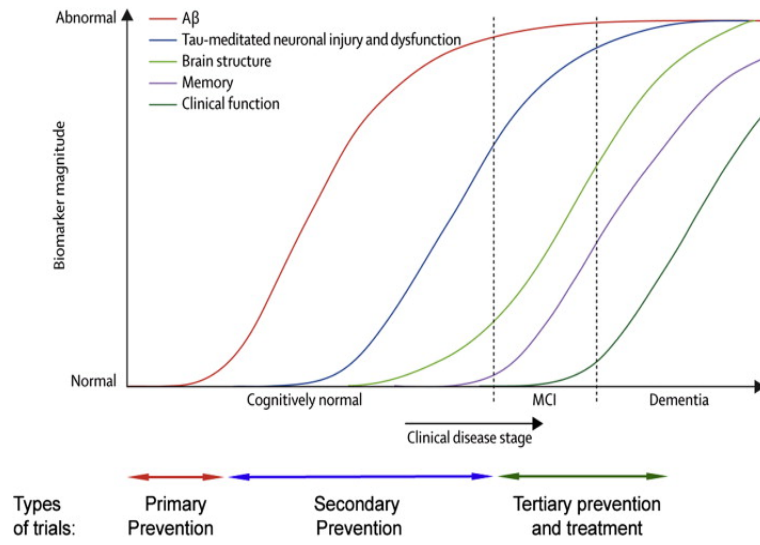
3.5 pav.: Nelokalaus efekto Alzheimerio ligos progresavimo anizotropiniu plitimu tyrimas skirtingais ligos vystymosi metais.

## 4 skyrius

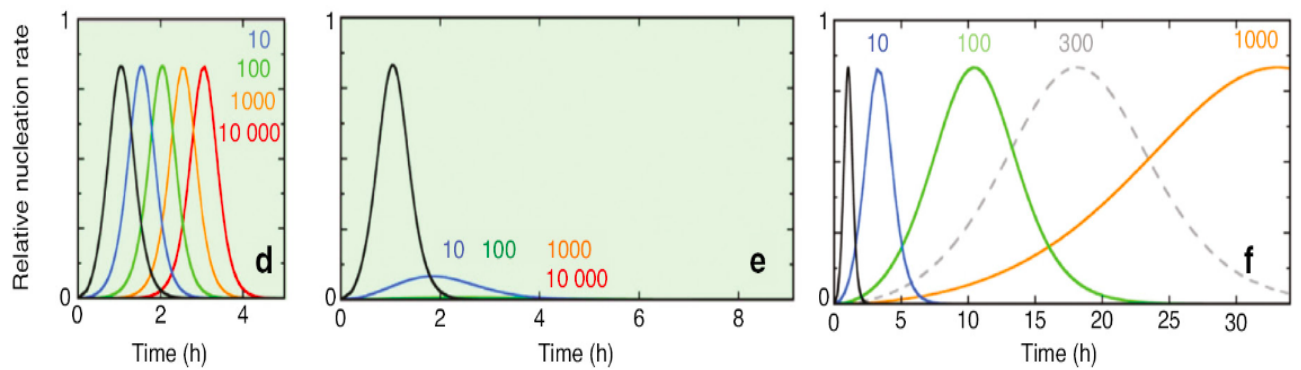
### Rezultatai

Šis, ganėtinai nesudėtingas,  $A\beta$  kaskados hipotezės matematinis modelis, kuris buvo sukonstruotas remiantis Smoluchovskio lygtimi, yra gana tikslus ir parodo Alzheimerio ligos plitimą tam tikrame smegenų segmente. Pavyzdžiui, modelyje aprašytos funkcijos  $a$ , aprašančios neurono "sutrikimo laipsnį" (degeneraciją) kitimas priklauso nuo lokalaus efekto, t.y., dėl  $A\beta$  toksiškumo tam tikrame smegenų segmente. Įdomu pastebėti, kad modeliavimo metu gautas grafikas (žr. 3.1 pav.), aprašantis toksiškų polimerų ( $A\beta$ ) skaičių kitimą tam tikru ligos vystymosi laikotarpiu, sutampa su biologiniais Alzheimerio ligą aprašančiais grafikais (žr. 4.1 pav.). Taip pat, remiantis paskutiniu grafiku, galime matyti, kad klinikinė ligos stadija prasideda, kai toksiškų polimerų augimas pasiekia gana aukštą tašką ir su laiku nusistovi. Nagrinėdami toksiškų polimerų skaičių tam tikrame smegenų ploto segmente (žr. 3.2 pav.) ir lygindami su (žr. 4.2 pav.), matome tam tikrus toksiškų polimerų pasiskirstymo panašumus. Remiantis [27] straipsniu, šioje biologinėje analizėje yra aprašomas toksiškų  $A\beta$  dalelių susidarymą tam tikru laikotarpiu. Taip pat aprašo, kad tam tikri veiksniai gali nuslopinti susidarančių dalelių skaičių, taip pat ir toksiškumą.

Nelokalaus efekto modeliavimas rodo, kad svarbu toliau tirti  $a$  priklausomybę. Izotropinis ir anizotropinis ligos plitimo būdas rodo, kad smegenų audinių degeneracija gali progresuoti dvejais būdais (nekontroliuojamai į visas puses arba tam tikra kryptimi). Tai yra daug potencialo turinti sritis - naudojantis šiuo modeliu tirti ligos plitimo kryptis ir pritaikyti tai biomedicinoje.



4.1 pav.: Biožymenys, turintys įtakos Alzheimerio ligos progresavimui ( $A\beta$  pažymėta raudonai) [35].



4.2 pav.: Toksiškų dalelių skaičius kintant laikui [27].

Taip pat svarbu pabrėžti, kad šis modelis yra supaprastintas ir jis tiria tik  $A\beta$  evoliuciją, neatsižvelgiant į kitų ląstelių vaidmenį. Tačiau šį modelį galima papildyti ir kitų dalelių parametrais. Pavyzdžiui, neurofibriliniai raizginiai, kurie taip pat turi įtakos Alzheimerio ligos vystymuisi, atsiranda dėl Tau baltymo. Tad šiam modeliui galima pridėti ir Tau baltymo įtaką ligos progresavimui tirti.

Tolimesniuose tyrimuose galima sumodeliuoti tikslesnius smegenų ploto segmentų vaizdus, vaizduojančius Alzheimerio ligos plitimą. Taip pat galima, remiantis tikrais klinikiniais tyrimais, pridėti įvairius parametrus ir iširti ligos plitimo elgseną.

# Išvados

Šiame darbe buvo aprašytas Alzheimerio ligos aktualumas šių dienų pasaulyje. Apžvelgta pagrindinė biomedicininė teorija, susijusi su Alzheimerio ligos atsiradimo priežastimis ir progresavimu.

Matematinėje dalyje buvo pristatyta Smoluchovskio lygtis su pagrindinėmis krašto ir pradinėmis sąlygomis, kurios sudaro lygčių sistemą, aprašančią Amiloido  $A\beta$  peptido agregaciją ir difuziją. Aptartas mikroskopinio ir makroskopinio modelio skirtumai ir ypatybės. Toliau darbe buvo analizuojamas makroskopinis matematinis modelis, aprašantis  $A\beta$  kaskados hipotezę. Šiami modelyje yra atsižvelgiama tik į  $A\beta$  poveikį, į kitus parametrus nėra atsižvelgiama, taip supaprastinant modeliavimą.

Praktinėje dalyje buvo ištirtas konkretus lygties pritaikymas su parametrais. Išanalizuotas Alzheimerio ligos plitimas tam tikru laikotarpiu ir gauti pavaizduoti rezultatai, kaip progresuoja Alzheimerio liga tam tikru laikotarpiu ir kaip keičiasi toksiškų polimerų skaičius tam tikros sirgimo Alzheimerio ligos metais.



# Literatūra

- [1] Achdou Y., Franchi B., Marcello N., Tesi M.C. *A qualitative model for aggregation and diffusion of  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease*. J Math Biol. 2013
- [2] ALZHEIMER A., STELZMANN R.A., SCHNITZLEIN H.N., MURTAGH F.R. *An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde"*. Clin Anat. 1995.
- [3] A. ARMSTRONG R. *Risk factors for Alzheimer's disease*. Folia Neuropathol. 2019;57(2):87-105.
- [4] BARAGE S.H., SONAWANE K.D. *Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease*. Neuropeptides. 2015, 1-18.
- [5] Bertsch M, Franchi B, Marcello N, Tesi MC, Tosin A. *Alzheimer's disease: a mathematical model for onset and progression*. Math Med Biol. 2017, 193-214.
- [6] BERTSCH, M., FRANCHI, B., MEACCI, L., PRIMICERIO, M., TESI, M.C. *The amyloid cascade hypothesis and Alzheimer's disease: A mathematical model*. European Journal of Applied Mathematics, 32, 749 - 768, 2020.
- [7] BERTSCH M., FRANCHI, BRUNO, MESCHINI, ET AL. *A sensitivity analysis of a mathematical model for the synergistic interplay of Amyloid beta and tau on the dynamics of Alzheimer's disease* 2020.
- [8] BURNS, A., ILIFFE, S. *Alzheimer's disease*. BMJ (Clinical research ed.), 338, 2013.
- [9] CASEY, D. A., ANTIMISIARIS, D., O'BRIEN, J. *Drugs for Alzheimer's disease: are they effective?*. P and T : a peer-reviewed journal for formulary management, 2010, 208–211.

- [10] CHERTKOW, H., FELDMAN, H. H., JACOVA, C., MASSOUD, F. *Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. Alzheimer's research and therapy*, 2013.
- [11] CLIFFORD R. JACK, JR, VAL J. LOWE, ET AL., *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease*, Brain, Volume 132, Issue 5, 2009, 1355–1365.
- [12] DE-PAULA, V.J., RADANOVIC, M., DINIZ, B., FORLENZA, O. *Alzheimer's Disease*, Harris, J. (eds) Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease. Subcellular Biochemistry, vol 65. Springer, Dordrecht, 2012.
- [13] DUONG, S., PATEL, T., CHANG, F *Dementia: What pharmacists need to know*. Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada, 2017, 118–129.
- [14] DU X, WANG X, GENG M. *Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. Transl Neurodegener*, 2018.
- [15] Edelstein-Keshet L., Spiros A. *Exploring the formation of Alzheimer's disease senile plaques in silico*. J Theor Biol, 301-26. 2002.
- [16] FERRI CP., PRINCE M., BRAYNE C., ET AL. *Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet*. 2005.
- [17] FORSTL H., KURZ A. *Clinical features of Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 288-90, 1999.
- [18] FRANCHI, BRUNO, HEIDA, MARTIN, LORENZANI, SILVIA. *A Mathematical model for Alzheimer's disease: An approach via stochastic homogenization of the Smoluchowski equation.*, 2019.
- [19] FRANCHI, BRUNO, LORENZANI, SILVIA. *From a Microscopic to a Macroscopic Model for Alzheimer Disease: Two-Scale Homogenization of the Smoluchowski Equation in Perforated Domains*. JOURNAL OF NONLINEAR SCIENCE. 2016.

- [20] GLENNER GG, WONG CW. *Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. Biochem Biophys Res Commun.* 1984
- [21] HARDY J., DENNIS J., SELKOE. *The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics.* SCIENCE 297,353-356, 2002.
- [22] HARDY J.A., HIGGINS G.A. *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis.* SCIENCE. 1992.
- [23] ITURRIA-MEDINA Y., SOTERO R.C., TOUSSAINT P.J., EVANS A.C. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Epidemic spreading model to characterize misfolded proteins propagation in aging and associated neurodegenerative disorders.* PLOS COMPUT BIOL. 2014.
- [24] KARRAN E., MERCKEN M., DE STROOPER B. *The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics.* NAT REV DRUG DISCOV, 698-712. 2011.
- [25] KUMAR A., SINGH A., EKAVALI. *A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update.* PHARMACOL REP. 195-203. 2015.
- [26] KEVREKIDIS, P. THOMPSON, TRAVIS GORIELY, ALAIN. *Anisotropic Diffusion and Traveling Waves of Toxic Proteins in Neurodegenerative Diseases.*, 2020.
- [27] LINSE, SARA. *Mechanism of amyloid protein aggregation and the role of inhibitors.* Pure and Applied Chemistry. 2019.
- [28] LOOF, A., SCHOOFS, LILIANE. *Alzheimer's Disease: Is a Dysfunctional Mevalonate Biosynthetic Pathway the Master-Inducer of Deleterious Changes in Cell Physiology?.* OBM NEUROBIOLOGY., 2019.
- [29] METAXAS A, KEMPF SJ. *Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and Tau protein phospho-proteomics.* NEURAL REGEN RES. 2016.
- [30] MURPHY R.M., PALLITTO M.M. *Probing the kinetics of beta-amyloid self-association.* J STRUCT BIOL., 109-22. 2000.

- [31] NAKA, KENSUKE. *Monomers, Oligomers, Polymers, and Macromolecules (Overview)*. 2014.
- [32] O'BRIEN RJ, WONG PC. *Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease*. ANNU REV NEUROSCI.185-204, 2011.
- [33] PARONI G., BISCEGLIA P., SERIPA D. *Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease*. J ALZHEIMERS DIS. 2019;68(2):493-510.
- [34] POURYAMOUT L., DAMS J., WASEM J., DODEL R., NEUMANN A. *Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of cost-effectiveness analyses*. *Drugs*. 2012.
- [35] SAVONENKO A. V., MELNIKOVA T., LI T., ET AL. *Chapter 21 - Alzheimer Disease, Neurobiology of Brain Disorders*, ACADEMIC PRESS, 321-338, 2015.
- [36] SEHAR U, RAWAT P, REDDY AP, KOPEL J, REDDY PH. *Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease*. INT J MOL SCI. 2022.
- [37] SERRANO-POZO, ALBERTO, FROSCH, MATTHEW, MASLIAH, ET AL. *Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease*. COLD SPRING HARBOR PERSPECTIVES IN BIOLOGY. 2011.
- [38] TABATON M, PICCINI A. *Role of water-soluble amyloid-beta in the pathogenesis of Alzheimer's disease*. INT J EXP PATHOL. 2005.
- [39] WORLD ALZHEIMER REPORT 2022 *Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support* [HTTPS://WWW.ALZINT.ORG/U/WORLD-ALZHEIMER-REPORT-2022.PDF](https://www.alzint.org/u/world-alzheimer-report-2022.pdf)
- [40] WORLD ALZHEIMER REPORT 2019 *Attitudes to dementia* [HTTPS://WWW.ALZINT.ORG/U/WORLDALZHEIMERREPORT2019.PDF](https://www.alzint.org/u/worldalzheimerreport2019.pdf)
- [41] 2020 ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES. ALZHEIMERS DEMENT. 2020

# Priedai

Matematiniai MATLAB kodai modeliavimui buvo paimti iš:

[https://github.com/LucaMeacci/Alzheimer\\_MathModel\\_Ejam](https://github.com/LucaMeacci/Alzheimer_MathModel_Ejam).

Remiantis šiais kodais, buvo adaptuoti šio darbo grafikai ir iliustracijos.