

مدل سازی دینامیک ویروس HIV-1 در تقابل با سلول‌های T-CD4⁺

حسین محبی، دانشجوی دکتری، دانشکده ریاضی، گروه ریاضی کاربردی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

hmohebbi@mail.kntu.ac.ir

عظیم امین عطائی، دانشکده ریاضی، گروه ریاضی کاربردی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

حسین پوربشاش، گروه ریاضی، دانشگاه گرمسار، سمنان

چکیده: مدل‌های ریاضی HIV-1 می‌توانند درک ما را از تقابل بین ویروس HIV-1 و سیستم ایمنی بدن بهبود بخشند. در این مطالعه، به نحوه‌ی مدل سازی سیستم‌های دینامیکی این بیماری، اعمال دارو درمانی در مدل ریاضی و برخی نتایجی که از تفسیر مدلها حاصل می‌شود خواهیم پرداخت.

کلمات کلیدی:

مدل سازی، نقاط تعادل، پایداری، HIV-1.

و سپس مدل ارتقا یافته‌ای که انتقال سلول به سلول را هم در نظر می‌گیرد که در مدل‌های قبلی نادیده گرفته شده بود، را بیان می‌کنیم و در پایان برخی نتایج حاصل از این مدل نیز گفته می‌شود.

۲ مدل قبل از درمان

مهمترین هدف ویروس HIV سلول‌های T-CD4⁺ می‌باشند. بنابراین برای مدل ریاضی مربوط، جمعیت سلول‌های هدف را با T و جمعیت سلول‌های آلوده شده

۱ مقدمه

مدل‌های ریاضی ابزار مناسبی برای درک بهتر دینامیک HIV در موجودات زنده می‌باشند. مهمترین هدف ویروس HIV-1 گلبول‌های سفید خون یا همان سلول‌های T-CD4⁺ می‌باشد که در حالت نرمال $1000/mm^3$ می‌باشد و در حالت بیماری به $200/mm^3$ و یا کمتر می‌رسد [۳].

در این مطالعه ابتدا، اولین مدل استاندارد دینامیک ویروس HIV ارائه شده و در گام بعدی دو مدل که در آن دارو درمانی نیز در نظر گرفته شده تشریح می‌گردند

$$T_0 = \frac{c}{Nk}, \quad T_0^* = \frac{cV_0}{N\delta},$$

$$\text{و} \quad V_0 = \frac{sN}{c} + \frac{p-d_T}{k} - \frac{pc}{Nk^2 T_{max}}. \quad (7)$$

در ادامه فرض خواهیم کرد که T مقدار ثابت ولی V و T^* تغییر می کنند یعنی

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^*,$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV. \quad (8)$$

با محاسبه‌ی معادله‌ی مشخصه دستگاہ فوق در نقطه‌ی تعادل

$$\lambda^2 + (\delta + c)\lambda + \delta(c - NkT_0) = 0,$$

$$\Rightarrow \lambda_1 = -\frac{\delta + c}{2} + \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta(c - NkT_0)},$$

$$\lambda_2 = -\frac{\delta + c}{2} - \frac{1}{2}\sqrt{(\delta + c)^2 - 4\delta(c - NkT_0)}. \quad (9)$$

اگر $c > NkT_0$ باشد، مبدا نقطه‌ی تعادل پایدار خواهد بود و اگر $c < NkT_0$ ، مبدا نقطه تعادل زینی خواهد بود و اگر $c = NkT_0$ ، آنگاه خط

$$V = \frac{N\delta}{c} T^*,$$

خط تعادل خواهد بود. در حالتی که $c > NkT_0$ ، پیش‌بینی مدل این است که در نهایت ویروس از بین خواهد رفت.

۲.۲ مدل دارو درمانی

بیمارانی که در وضعیت تقریباً تعادل قرار دارند یعنی $c = NkT_0$ ، می‌توانند با تزریق داروی مهارکننده ترانس کریپتاز (RT) و داروی مهارکننده پروتاز یا ترکیب آن دو میزان ویروس داخل بدن را کاهش دهند.

۱.۲.۲ مدل درمان با مهارکننده RT

این دارو از ورود ویروس به داخل سلول جلوگیری می‌کند. بنابراین k را در مدل اولیه به صورت زیر

را با T^* نشان می‌دهیم. دینامیک جمعیت سلول‌های $T - CD4^+$ به طور دقیق مشخص نیست. با این حال یک مدل منطقی برای این جمعیت به صورت زیر می‌باشد [۱]:

$$\frac{dT}{dt} = s + p\left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T, \quad (1)$$

که s نرخ تولید سلول‌های T از منبع تولیدشان مثلاً تیموس می‌باشد. این سلول‌ها بواسطه‌ی تقسیم سلولی نیز افزایش می‌یابند که نرخ تولید آنها را در این روش با p و ماکزیمم نرخ تولید این سلول‌ها که در آن حالت تولید این سلول متوقف می‌شود را با T_{max} نشان می‌دهیم. d_T نرخ مرگ سلول‌های T را نشان می‌دهد. معادله‌ی (۱) یک نقطه تعادل پایدار به صورت زیر دارد:

$$\bar{T} = \frac{T_{max}}{2p} \left[p - d_T + \sqrt{(p - d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right]. \quad (2)$$

مدل ترکیبی که تعامل دینامیک سلول‌های غیر آلوده T ، سلول‌های آلوده T^* ، و ویروس‌ها، V ، را نشان می‌دهد به صورت زیر می‌توان نوشت:

$$\frac{dT}{dt} = s + p\left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kVT, \quad (3)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^*, \quad (4)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV. \quad (5)$$

در اینجا $\frac{1}{d_T}$ عمر متوسط سلول‌های سالم و $\frac{1}{\delta}$ عمر متوسط سلول آلوده است و N تعداد ویروس‌هایی است که یک سلول آلوده بارور در طول عمرش تولید می‌کند. بنابراین نرخ متوسط تولید ویروس، $N\delta$ می‌باشد.

۱.۲ آنالیز مدل گفته شده

در حالت تعادل V و T^* داریم:

$$NkT_0 = c \quad (6)$$

از روابط فوق نتایج برای حالت تقریباً تعادل قبل از درمان به صورت زیر در می‌آید:

می‌شود. در حالت غیر آلوده هیچ ویروس وجود ندارد
و $(T_{ss1}, 0, 0, 0)$ نقطه‌ی تعادل می‌باشد

$$T_{ss1} = \frac{T_{max}}{2p} \left[p - d_T + \sqrt{(p - d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right], \quad (15)$$

و نقطه‌ی تعادل آلوده جواب دستگاه (۱۴) است

$$T_{ss2} = \frac{c}{NK(1 - \eta_{PI})},$$

$$\bar{V}_I = \frac{s}{kT_{ss2}} + \frac{p(1 - \frac{T_{ss2}}{T_{max}}) - d_T}{k},$$

$$\bar{T}^* = \frac{c\bar{V}_I}{\delta N(1 - \eta_{PI})}, \quad \bar{V}_{NI} = \frac{\eta_{PI}\bar{V}_I}{1 - \eta_{PI}},$$

که علامت بار به معنای مقادیر در حالت تعادل می‌باشد.

پایداری وضعیت تعادل غیر آلوده

با محاسبه‌ی ماتریس ژاکوبی در نقطه‌ی تعادل برای دستگاه (۱۴) و بررسی مقادیر ویژه، شرط پایداری عبارت زیر خواهد بود:

$$\eta_{PI} > 1 - \frac{c}{NkT_{ss1}}.$$

بنابراین انتظار می‌رود که اگر داری مانع پروتز به اندازه کافی موثر باشد، باید میزان ویروس کاهش یابد.

پایداری وضعیت تعادل آلوده

این وضعیت فقط به شرط $\bar{V}_I > 0$ برقرار است یا به طور معادل:

$$\frac{s}{T_{ss2}} + p - d_T - p \frac{T_{ss2}}{T_{max}} > 0. \quad (16)$$

وقتی $c = NK T_{ss1} (1 - \eta_{PI})$ باشد، انشعاب گذر بحرانی رخ می‌دهد. بنابراین اگر $c > NK T_{ss1} (1 - \eta_{PI})$ باشد تنها نقطه‌ی نامنفی پایدار، نقطه‌ی تعادل غیر آلوده خواهد بود، و برعکس اگر $c < NK T_{ss1} (1 - \eta_{PI})$ آنگاه نقطه‌ی تعادل غیر آلوده ناپایدار بوده و نقطه‌ی تعادل آلوده پایدار خواهد بود.

کاهش می‌دهد:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T - (1 - \eta_{RT}) kVT, \quad (10)$$

$$\frac{dT^*}{dt} = (1 - \eta_{RT}) kVT - \delta T^*, \quad (11)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV. \quad (12)$$

در رابطه بالا، η_{RT} نرخ اثر بخشی دارو می‌باشد. در این صورت، با فرض کوتاه بودن طول دوره‌ی درمان (تقریباً دو هفته) می‌توان فرض کرد $T = T_0$. بنابراین مقادیر ویژه‌ی دستگاه به صورت زیر در می‌آید:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{\delta + c}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{(\delta + c)^2 - 4\eta_{RT}\delta c}. \quad (13)$$

دو مقدار ویژه برای دستگاه منفی و متمایز بوده، بنابراین مبداء نقطه‌ی پایدار خواهد بود یعنی اگر $t \rightarrow \infty$ آنگاه $T^* \rightarrow 0$ و $V \rightarrow 0$.

۲.۲.۲ مدل درمان با مهارکننده پروتاز

این دارو باعث می‌شود سلول آلوده، ویروس عقیم تولید کند یعنی ویروس تولید شده نتواند وارد سلول جدید شود. بنابراین با حضور این دارو دو نوع ویروس خواهیم داشت. V_I که قابلیت آلوده کردن سلول‌های دیگر را دارد و V_{NI} که نمی‌تواند سلول‌های دیگر را آلوده کند. بنابراین فرض بر این است که $V = V_I + V_{NI}$ و مدل مربوطه به صورت زیر خواهد بود:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - d_T T - kV_I T,$$

$$\frac{dT^*}{dt} = kV_I T - \delta T^*,$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI}) N\delta T^* - cV_I,$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \eta_{PI} N\delta T^* - cV_{NI}, \quad (14)$$

که در رابطه بالا η_{PI} ، نرخ اثر بخشی دارو می‌باشد.

حالت‌های تعادل

در دستگاه (۱۴) دو نقطه‌ی تعادل وجود دارد که یکی در وضعیت غیر آلوده و دیگری در وضعیت آلوده ایجاد

۲ نتایج

پیش بینی تمام مدل‌ها این بود با درمان قوی در نهایت ویروس از بین می‌رود و برای ساختن آنها شرایط ساده‌تر شده اند و تمام شرایط واقعی در نظر گرفته نشده اند و همچنین در درمان دارویی فرض می‌شود که دارو همزمان در تمام نقاط بدن که ویروس موجود باشد عملکرد یکسان داشته باشد. در این مدل‌ها فقط سلول‌های $T - CD4^+$ ، سلول‌های هدف ویروس در نظر گرفته شده‌اند، ولی سلول‌های دیگر بدن نیز ممکن است مورد هدف باشند. همه‌ی این‌ها می‌توانند در طولانی مدت بر رفتار ویروس HIV-1 تاثیر داشته باشند. مدل‌هایی که در اینجا بحث شد با توجه به داده‌هایی بود که در کوتاه مدت به دست آمده بودند، مانند: چند روز، چند هفته و یا چند ماه. بنابراین نباید از آنها برای پیش‌بینی رخدادهای طولانی مدت استفاده شود.

مراجع

- [1] A.S. Perelson and P.W. Nelson, Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo, SIAM Rev. 41 (1999), 3–44.
- [2] H., pourbashash, P. De Leenheer, S. S. Pilyugin, Global analysis of within host virus models with cell to cell viral transmission, Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series (2013)(In press).
- [3] B. Monel, E. Beaumont, D. Vendrame, O. Schwartz, D. Brand and F. Mammano, HIV cell-to-cell transmission requires the production of infectious virus particles and does not proceed through Env-mediated fusion pores, J. Virol. 86 (2012), 3924–3933.

۳.۲ مدل انتقال سلول به سلول ویروس

مدل ارائه شده در این بخش به صورت زیر است [۲]:

$$\begin{cases} \dot{T} = f(T) - k_1 VT - k_2 TT^*, \\ \dot{T}^* = k_1 VT + k_2 TT^* - \beta T^*, \\ \dot{V} = N\beta T^* - \gamma V - k_3 VT - k_4 VT^*, \end{cases} \quad (17)$$

که k_1 نرخ تماس سلول‌های سالم با ویروس‌ها بوده و k_2 نرخ تماس سلول‌های سالم و غیر سالم می‌باشد. β و γ به ترتیب نرخ مرگ و میر سلول‌های آلوده و ویروس‌ها می‌باشند. N میانگین ویروس تولید شده توسط سلول آلوده می‌باشد و k_3 نرخ جذب ویروس‌های آزاد به درون سلول‌های سالم را نشان می‌دهد و k_4 نرخ جذب ویروس‌های آزاد به درون سلول‌های آلوده را دارد. در این مدل نرخ رشد سلول‌های سالم توسط تابع هموار $f: \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ مدل‌سازی شده که فرض بر این است در شرط زیر صدق می‌کند:

$$\begin{aligned} \exists T_0 > 0 : f(T)(T - T_0) < 0, \forall T \neq T_0, \\ f'(T) < 0, \quad \forall T \in [0, T_0]. \end{aligned} \quad (18)$$

قضیه ۱.۲. اگر $R_0 < 1$ ، آنگاه $E_0 = (T_0, 0, 0)$ پایدار مجانبی موضعی خواهد بود و اگر $R_0 > 1$ باشد، E_0 یک نقطه‌ی ناپایدار خواهد بود، که R_0 عدد باز تولید می‌باشد که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$R_0 = \frac{1}{\beta} \left(\frac{k_2 T_0}{\beta} + \sqrt{\left(\frac{k_2 T_0}{\beta} \right)^2 + \frac{4k_1 T_0 N}{\gamma + k_3 T_0}} \right).$$

قضیه ۲.۲. اگر $R_0 \leq 1$ باشد، E_0 تنها نقطه‌ی تعادل (۱۷) خواهد بود و اگر $R_0 > 1$ ، آنگاه E_0 و $E = (\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V})$ تنها نقاط تعادل دستگاہ (۱۷) خواهند بود.

قضیه ۳.۲. اگر $R_0 > 1$ ، آنگاه E نقطه‌ی پایدار مجانبی خواهد بود.