

PROGETTO ODE 48: modello per la descrizione della crescita del virus Hiv-1 in colture cellulari

INTRODUZIONE AL PROBLEMA

Nel presente lavoro viene preso in esame un modello per la descrizione della diffusione del virus HIV-1 in tessuti in coltura. L'articolo di riferimento si intitola "HIV-1 Infection Kinetics in Tissue_Cultures", di J.L.Spouge, R.I.Shrager e D.S. Dimitrov (Mathematical Biosciences, volume 138, Novembre 1996).

In esso vengono proposti due sistemi di equazioni differenziali ordinarie per descrivere altrettante possibili modalità di diffusione del virus: infezione ad opera di virus extracellulare e infezione tramite contatto cellula a cellula. I due modelli producono risultati qualitativi molto simili.

Nel presente lavoro si vuole prendere in considerazione il secondo dei due modelli, riprendendo ed approfondendo l'analisi del sistema di equazioni da esso definito ed esaminando le soluzioni numeriche fornite dai diversi metodi adottati.

DESCRIZIONE DEL MODELLO MATEMATICO

In entrambe le varianti del modello vengono adottate delle equazioni del tipo Lotka-Volterra (preda-predatore) per descrivere l'interazione fra cellule sane (prede) ed infette (predatrici). In aggiunta, compare in un caso la variabile relativa a cellule morte ed a detriti cellulari, e nell'altro quest'ultima è accompagnata dall'ulteriore variabile relativa alla quantità di particelle virali extracellulari presenti nell'ambiente.

DIFFUSIONE DELL'INFEZIONE TRAMITE CONTATTO CELLULA A CELLULA

Il modello è costituito da un sistema di tre equazioni differenziali ordinarie del primo ordine:

$(1) \ C' = -k_i I * C + r_c C * [1 - (C + I + \gamma M) / C_m]$
$(2) \ I' = k_i I * C - \mu_i I$
$(3) \ M' = \mu_c C + \mu_i I$

Parametro	Intervallo ammissibile di valori
k_i = velocità di diffusione dell'infezione da cellula a cellula	$(1:3) * 10^{-6}$ [1/ml*1/giorno]
r_c = velocità riproduttiva delle cellule sane	0.68 [1/giorno]
μ_i = velocità con cui le cellule infette muoiono	0.2:1 [1/giorno]
μ_c = velocità con cui le cellule sane muoiono	0.02 [1/giorno]
γ = riduzione relativa del numero massimo di cellule per la presenza di cellule morte e di detriti cellulari	0:1
C_m = numero massimo di cellule sane disponibili	$2 * 10^6$ [1/ml]

Nell'equazione (1), il termine $-k_i I * C$ è giustificato nell'ipotesi approssimativa che il sistema sia omogeneo; questo in realtà non si verifica in generale nelle colture tissutali, se non con il passare dei giorni, quando si possono verificare delle fratture nel tessuto. Il termine $1 - (C + I + \gamma M) / C_m$ impone un limite al numero massimo (C_m) di cellule in coltura; la presenza di γM rende conto dell'ostacolo rappresentato da cellule morte e detriti cellulari alla crescita di nuove cellule.

ANALISI DEL MODELLO

Lo studio della dinamica del sistema nel caso di diffusione del virus cellula a cellula è effettuato nell'ipotesi semplificativa che

$$-\gamma M * C_m^{-1} \ll 1 - (C + I) C_m^{-1}$$

Sotto questa ipotesi lo studio dei punti di equilibrio, effettuato annullando il primo membro delle equazioni (1) e (2), porta ad individuare quattro possibili punti:

A = (0,0)	B = (0,I≠0 ma μ _i =0)
C=(C _m ,0)	D = (C _i ,I _i)=(μ _i ·k _i ⁻¹ , r _c ·(1-μ _i ·k _i ⁻¹ ·C _m ⁻¹)*(k _i +r _c ·C _m ⁻¹))

Il secondo punto non ha validità fisica, dal momento che richiede che μ_i=0.

Attorno ai restanti tre punti, può essere effettuata un'analisi di stabilità prendendo in considerazione lo jacobiano del sistema dato dalle equazioni (1) e (2). Quest'ultimo risulta essere uguale a :

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -k_I I + r_C [1 - (C + I)C_m^{-1}] - r_C C C_m^{-1} & -C(k_I + r_C C_m^{-1}) \\ k_I I & k_I C - \mu_I \end{pmatrix}$$

EQUAZIONE (8)

Per il punto A la risoluzione dell'equazione det(J-λ*I)=0 porta agli auto-valori λ_{1A}=-μ_i, λ_{2A}=r_c.

Per il punto C si hanno λ_{1C}=-r_c, λ_{2C}=k_i*C_m - μ_i.

Infine per il punto D si hanno degli autovalori che risultano avere parte reale negativa.

Si osserva inoltre che I_i > 0 solo se k_i*C_m > μ_i. Da questa condizione derivano due possibili dinamiche del sistema separate dal caso limite k_i*C_m = μ_i.

Nel tentativo di offrire una visione più chiara del comportamento del sistema al variare delle condizioni iniziali e dei parametri sopra indicati si può far ricorso al software pplane, un toolbox di matlab ampiamente diffuso, sviluppato dai ricercatori della Rice University di Houston, che consente di rappresentare il piano delle fasi in riferimento alle variabili C ed I.

1° CASO: LE CELLULE SANE PREDOMINANO E QUELLE INFETTE MUOIONO ESPONENZIALMENTE

Se k_i*C_m < μ_i, A è un punto di sella, mentre C è una stella asintoticamente stabile. Infine, il punto D non assume più alcun significato fisico (essendo I_i < 0); si vedano a questo proposito le figure 1 e 2 seguenti.

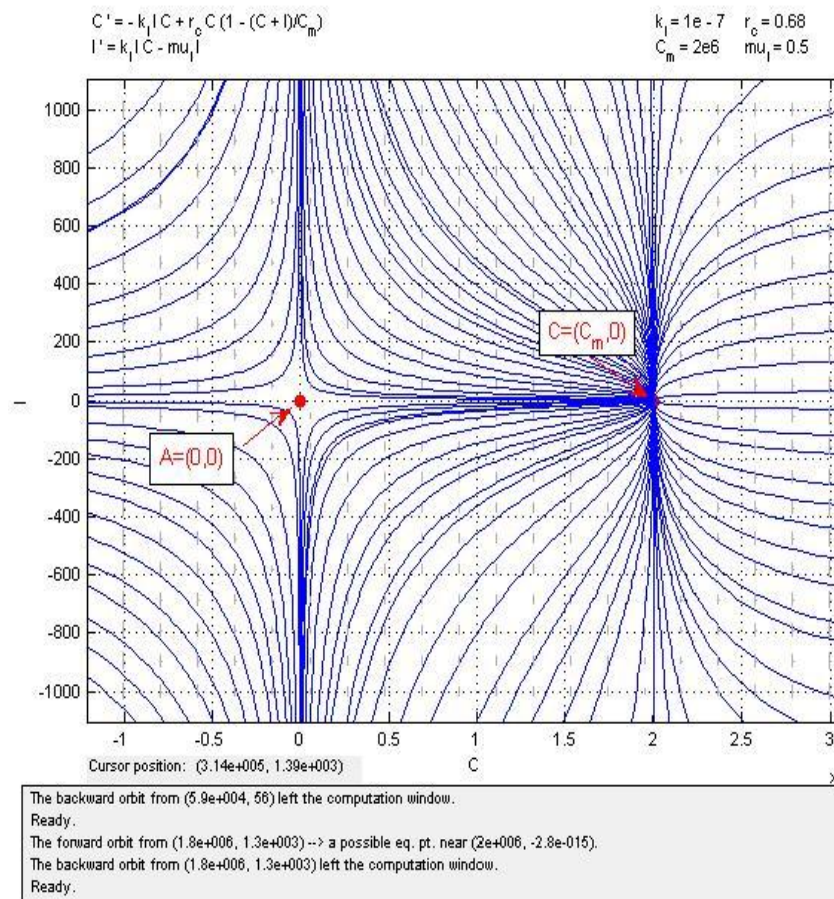


Figura 1: piano delle fasi per il caso 1

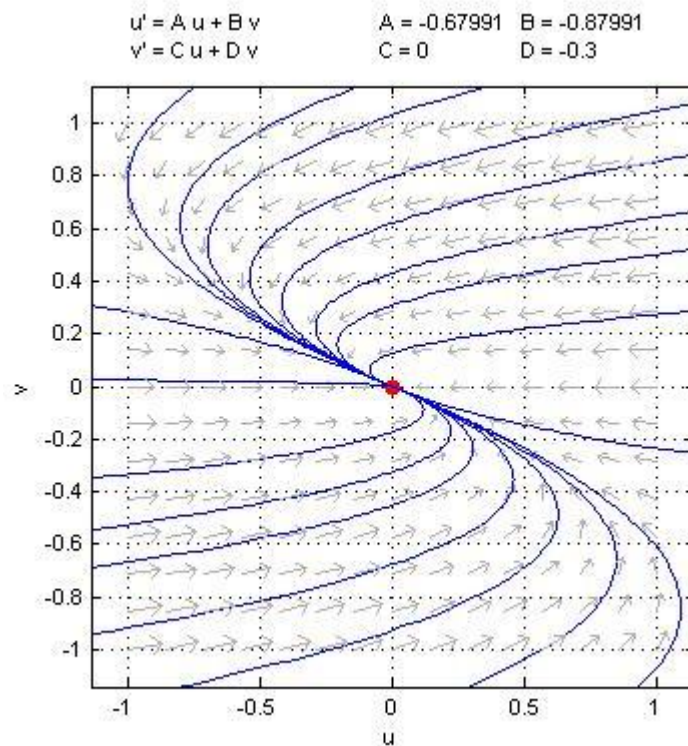
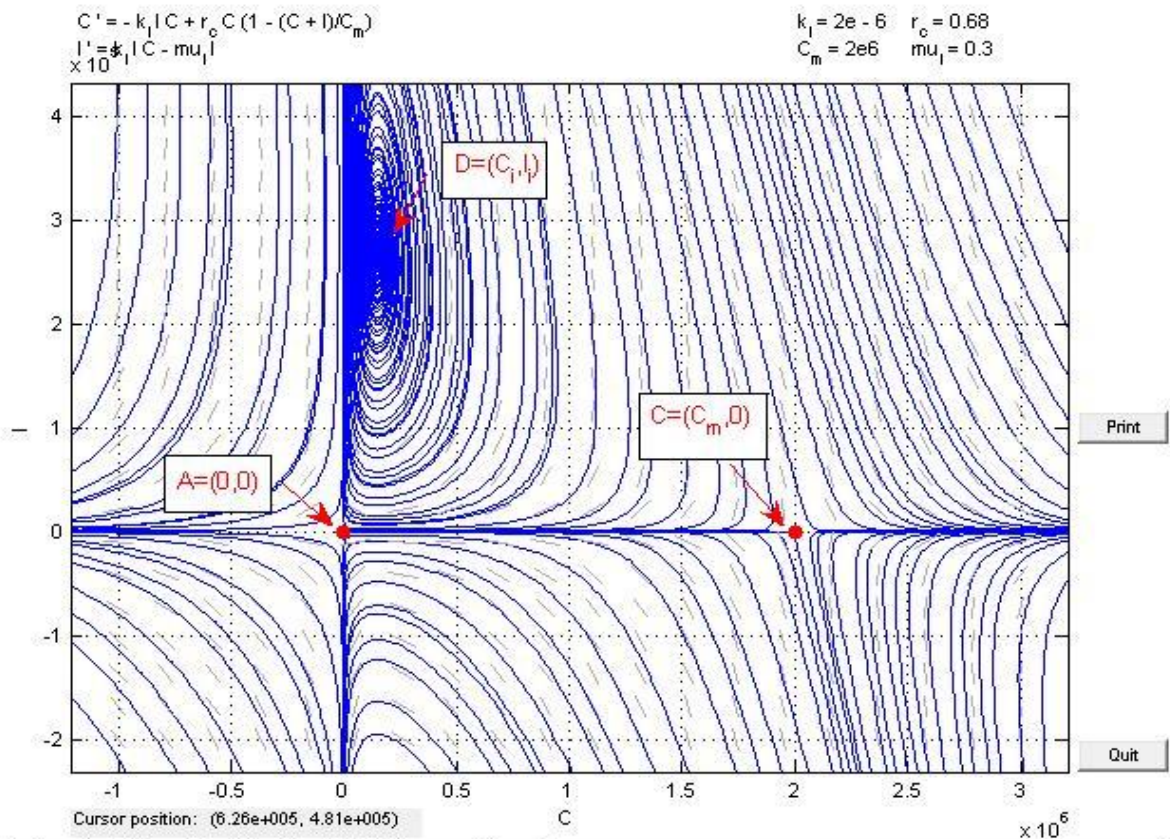


Figura 2: dettaglio relativo al nodo stabile ($C_m, 0$)

2° CASO: CELLULE SANE ED INFETTE COESISTONO

Se $k_i C_m > \mu_i$ sia A che C sono punti di sella. Il punto D risulta un nodo asintoticamente stabile se il discriminante della (8) è positivo o una spirale asintoticamente stabile nel caso sia negativo (figura 3 e successive); in particolare, in quest'ultimo caso, le soluzioni tendono al punto di equilibrio con oscillazioni che si smorzano progressivamente nel tempo.



The forward orbit from (3.1e+006, -1.2e+005) left the computation window.
 The backward orbit from (3.1e+006, -1.2e+005) left the computation window.

Figura 3: piano delle fasi per il caso 2 sotto l'ipotesi di discriminante positivo

Choose an approximation with the mouse.
 Choose an approximation with the mouse.

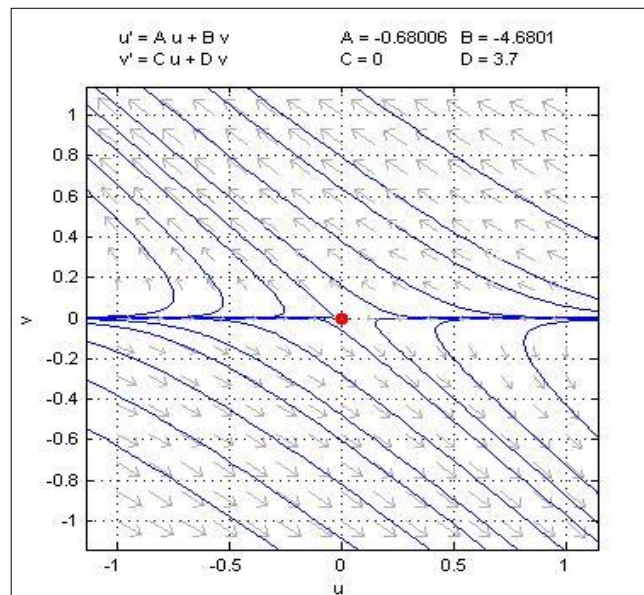


Figura 4: linearizzazione nell'intorno del punto di sella $C=(C_m,0)$.

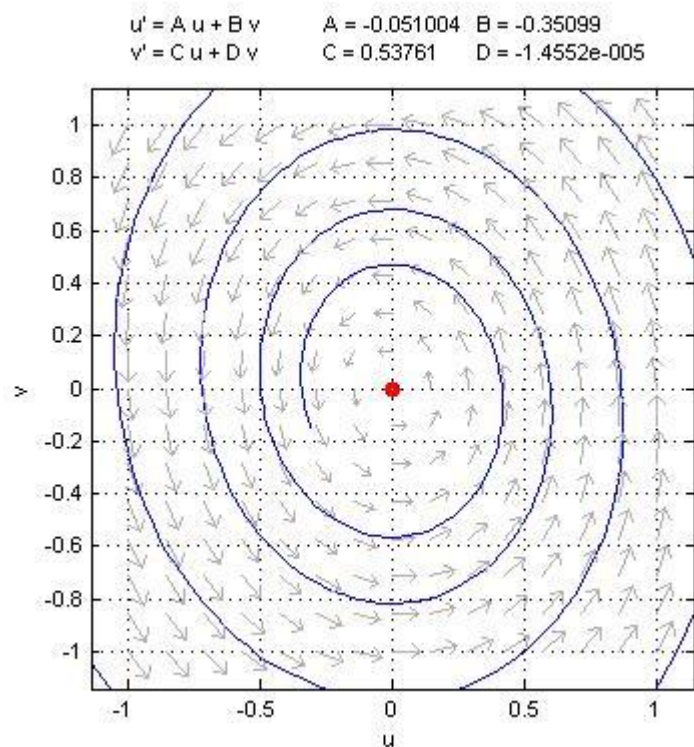


Figura 5: linearizzazione nell'intorno della spirale stabile
D

ESTINZIONE DELLA POPOLAZIONE CELLULARE NEL LUNGO PERIODO

Nel caso in cui $\gamma > 0$, dal momento che C ed I mantengono valori non nulli per un periodo di tempo prolungato, il valore assunto da M cresce indefinitamente, ad indicare un accumulo di cellule morte e detriti cellulari; di conseguenza esso supera ogni limitazione imposta dai parametri del modello, portandolo al collasso, con C ed I che tendono rapidamente a 0.

REALIZZAZIONE IN MATLAB DEL PROGETTO

Per la risoluzione del modello confrontare tre metodi numerici: il metodo di Eulero implicito, il metodo Runge-Kutta 45, implementato nella function di Matlab ode45, ed il metodo, basato sulle formule di differenziazione numerica, implementato nella function ode15s.