النمذجة الرياضية والتحليل لديناميكية فيروس شيكنقونيا مع الاستجابة المناعية

اعداد

توفيق اولانريوجو الادي

الرسالة مقدمة لنيل درجة الدكتوراة في فلسفة العلوم

(رياضيات ـ الرياضيات التطبيقية)

إشراف

أ.د. أحمد محمد عليو

أ.د. سعود مستور السلمي

قسم الرياضيات ـ كلية العلوم

جامعة الملك عبدالعزيز ـ جدة

المملكة العربية السعودية

رمضان ١٤٤٠ ـ مايو ٢٠١٩

النمذجة الرياضية والتحليل لديناميكية فيروس شيكنقونيا مع الاستجابة المناعية

اعداد

توفيق اولانريوجو الادي

المستخلص

في هذه الأطروحة تم إقتراح وتحليل بعض نماذج الإصابة بفيروس شيكنقونيا.

تم وصف النماذج إما بنظام المعادلات التفاضليةالعادية (ODEs) أو نظام للمعادلات التفاضلية التأخيرية (DDEs).

وقد أجريت هذه الدراسة من خلال مايلي: (أ) اعتبرنا اشكال مختلفة لمعدل الإصابه الفيروسية (ب) في الواقع ، توجد فترة زمنية بين لحظة اتصال فيروس شيكنقونيا بالخلايا غير المصابة والوقت الذي تصبح فيه الخلايا المصابة نشطة لإنتاج جزيئات فيروس شيكنقونيا المعدية. لدمج هذه الفترة الزمنية في النماذج ، قدمنا نماذج إصابة فيروس شيكنقونيا كمعادلات تفاضلية تاخيريه (DDEs). تم ادراج نوعين من زمن التأخير المنفصل او زمن التاخير التوزيعي في بعض هذه النماذج. وضحنا ان زمن التاخير يلعب دور مماثل لدور العلاج المضاد للفيروسات. (ج) نظرًا لأن الاستجابة المناعية تلعب دورًا مهمًا في السيطرة على الاصابه الفيروسية ، فإننا نأخذ في الاعتبار الاستجابة المناعية التكيفية (الاستجابة المناعية CTL والاستجابة المناعية للأجسام المضادة). (د) نظرًا لأن فيروس شيكنقونيا يهاجم العديد من الخلايا المستهدفة ، فإننا نفترض أن فيروس شيكنقونيا يصيب عدة انواع من الخلايا المستهدفة.

لكل نموذج رياضي: قمنا اولا بتوضيح أن النموذج مقبول بيولوجيا. من ثم، تم دراسة سلوك حلول النموذج من حيث أن جميع الحلول غيرسالبة ومحدوده. علاوه على ذلك قمنا باشتقاق رقم الاستنساخ الاساسي (R_0) والذي يحدد وجود واستقرار نقاط الاتزان للنموذج. في حالة النماذج ذات الدوال العامة نتحقق من مجموعة الشروط على هذه الدوال و التي تكون كافية لإثبات الوجود والاستقرار الشمولي لنقاط الاتزان في هذه النماذج. تم دراسة الاستقرار الشمولي للنماذج من خلال بناء دالة لايابونوف المناسبة وتطبيق مبدأ لازال الثبوتي. اثبتنا انة إذا كانت ($R_0 \leq 1$) فإن النقطة الاتزان غير المصابة تكون مستقره شموليا وإذا كانت ($R_0 > 1$) فإن النقطة الاتزان المصابة تكون موجوده و مستقره شموليا. عرضنا بعض الامثلة واجرينا محاكاه عددية لكي نوضح السلوك الديناميكيللفيروس. واضحنا ان النتائج العددية متوافقه مع النتائج النظريه.

وقد نتج من هذه الاطروحة مجموعه من الاوراق العلمية المنشورة والمقبولة في عدة مجلات ISI العالمية.

Mathematical modeling and analysis of Chikungunya virus dynamics with immune response

By

Taofeek Olanrewaju Alade

Supervised by
Prof. Ahmed Mohamed Elaiw
Prof. Saud Mastour Alsulami

Abstract

In this thesis, we propose and analyze a class of within-host Chikungunya virus (CHIKV) infection models with antibody immune response. These models are given by either system of ordinary differential equations (ODEs) or by system of delay differential equations (DDEs). We carry out the following: (i) We consider different forms of incidence rate of infection such as saturated incidence, Beddington-DeAngelis incidence and general incidence. (ii) Actually, there exists a latent period between the moment when the CHIKV contacts the uninfected cells and the moment when the infected cells become active to produce infectious CHIKV particles. We incorporate this latent period into the models by two methods, the first method is to add another state variable to the models which represents the population of the latently infected cells (which contains the CHIKV but not producing it), the second method is to present the CHIKV infection models as a system of delay differential equations (DDEs). The time delay is given by discrete time or distributed. We show that the delay plays the same role of antiviral treatment. (iii) Since the immune response plays an important role in controlling the CHIKV infection, therefore, we consider the adaptive immune response (CTL immune response and antibody immune response). (iv) Since the CHIKV attacks many types of target cells, therefore we assume that the CHIKV infects n classes of target cells (i.e multitarget cells).

For all models, we show that our models are biologically feasible. We study the nonnegativity and boundedness of the solutions of those models. Further, we derive the threshold parameter, that is the basic reproduction number R0; which determines the existence and stability behavior of the steady states of the models. We establish a set of conditions on the general functions which are sufficient to

prove the existence and global stability of the steady states of the models. The global stability of the models is established by constructing suitable Lyapunov functionals and applying LaSalle's invariance principle. We prove that if $R0 < 1$, then the CHIKV-free steady state is globally asymptotically stable (GAS), and if $R0 > 1$, then the endemic steady state exists and it is GAS. We present some examples and perform numerical simulations in order to illustrate the dynamical behavior. We show that numerical results are consistent with the theoretical results. More accurate treatments can be designed from the results of our proposed models. The outcomes of this thesis are published in several ISI International Journals.