



کنترل بهینه یک مدل ریاضی تکثیر سلول‌های سرطانی و افزایش سرعت درمان سرطان

میر عیسی ثنائی^{۱*}، دکتر محمود محمودی^۲

^۱دانشجوی ریاضی کاربردی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم

ME.Sanayi@stu.qom.ac.ir

^۲عضو هیئت علمی گروه ریاضی کاربردی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم

M.mahmoudi@qom.ac.ir

چکیده: در این مقاله یک مدل تکثیر سلول‌های سرطانی با پارامترهای مجهول را بررسی می‌کنیم. نحوه تاثیر گذاری‌های سلول ایمنی بدن بر یکدیگر و تاثیرها آن بر سلول‌های سرطانی را مطالعه خواهیم کرد و حالت‌های پایدار به لحاظ بیولوژیکی را مورد بررسی و تحلیل قرار خواهیم داد. برای این کار نقاط تعادل را بدست آورده و نقاطی که از لحاظ بیولوژیکی شدنی هستند را بررسی می‌کنیم. در نهایت با معرفی تابع لیاپانوف پارامترهای مجهول را تخمین می‌زنیم و نشان می‌دهیم که می‌توان سرعت درمان بیماری را افزایش داد.

واژگان کلیدی: مدل ریاضی سرطان، تابع لیاپانوف، پایداری لیاپانوف، سلول ایمنی بدن، اصل مینیم پونتریاگین

۱. مقدمه

سرطان ناشی از جهش ژنهایی است که وظیفه تولید صحیح سلول‌ها را بر عهده دارند و نتیجه این جهش یک بدخیمی تهاجمی است که بدول کنترل رشد می‌کند. درمان‌های کلاسیک شامل جراحی کردن و برداشتن تومور، رادیو تراپی، ایمونوتراپی و همچنین شیمی درمانی است. سیستم ایمنی بدن انسان از سیستم‌های تشخیص و سلاح‌های مورد نیاز تشکیل شده است و برای درمان سرطان ایده اصلی در ایمونوتراپی استفاده از این سیستم ایمنی است که باید برای حمله به سلول‌های سرطانی تحریک شوند. با توجه به اینکه این بیماری به فاکتورهای مختلفی وابسته است و این وابستگی بسیار پیچیده است، لذا مدل‌سازی ریاضی این بیماری مشکل بوده و از اهمیت زیادی برخوردار است. محققان زیادی به مدل‌سازی این بیماری پرداخته‌اند که از آن جمله می‌توان به مدل‌سازی بر اساس اتوماتای سلولی و تئوری بازی‌ها و همچنین مدل‌سازی بصورت دستگاه معادلات دیفرانسیل شکار و شکارچی اشاره نمود. مدل‌سازی بصورت دستگاه معادلات دیفرانسیل شکار و شکارچی ابتدا توسط کوانگ و همکاران در [۱] مورد استفاده قرار گرفت و سپس گوهری و همکاران در دو پژوهش [۲ و ۳] به ارائه مدلی برای شبیه سازی خود بهبودی تومورها پرداختند و با اعمال یک کنترل بازگشتی بر روی مدل، شرایط لازم بهینه شدن سرعت خود بهبودی را ارائه دادند. که در این مقاله به مطالعه بر روی این مدل خواهیم پرداخت. در بخش ۲ مدل ریاضی رشد تومور را معرفی خواهیم کرد و نقاط تعادل سیستم را مورد بررسی قرار خواهیم داد و در بخش ۳ اصل پونتریاگین را معرفی نموده و در بخش ۴ پارامترهای مجهول را در جهت افزایش سرعت خود بهبودی، تخمین خواهیم زد و در بخش ۵ نتیجه مطالعات را ارائه خواهیم داد.

۲. مدل ریاضی

* سخنران

گوهری و همکارانش (۲۰۰۹) مدلی بصورت یک مسئله شکار و شکارچی، برای رشد سلول‌های سرطانی ارائه دادند که ارتباط بین سلول‌های ضد سرطان (T لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها) را به خوبی نشان می‌دهد. سلول‌های ضد سرطان که همان سلول‌های ایمنی بدن هستند را به عنوان شکارچی و سلول‌های سرطانی را به عنوان شکار در نظر گرفته است. فرمولبندی این فرایند بصورت یک مسئله شکار و شکارچی بصورت دستگاه زیر است: [۴]

$$\begin{aligned}x_1' &= 1 + x_1(a_1(1 - x_1) - x_2) \\x_2' &= x_2(a_2x_3 - a_3) \\x_3' &= x_3(a_4(1 - x_3) - a_5x_2 - a_6)\end{aligned}\quad (1)$$

که دارای شش نقطه تعادل بصورت زیر می‌باشد:

$$\begin{cases}e_1 = \left[\frac{1}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{\varepsilon}{a_1}} \right), 0, 0 \right], & e_2 = \left[\frac{1}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{\varepsilon}{a_1}} \right), 0, \left(1 - \frac{a_1}{a_4} \right) \right] \\e_3 = \left[\frac{1}{2a_1} \left((a_1 - x_2) + \sqrt{(a_1 - x_2)^2 + \varepsilon a_1} \right), \left(\frac{a_4}{a_1} \left(1 - \frac{a_3}{a_2} \right) - \frac{a_1}{a_5} \right), \frac{a_3}{a_2} \right] \\e_4 = \left[\frac{1}{2} \left(1 - \sqrt{1 + \frac{\varepsilon}{a_1}} \right), 0, 0 \right], & e_5 = \left[\frac{1}{2} \left(1 - \sqrt{1 + \frac{\varepsilon}{a_1}} \right), 0, \left(1 - \frac{a_1}{a_4} \right) \right] \\e_6 = \left[\frac{1}{2a_1} \left((a_1 - x_2) - \sqrt{(a_1 - x_2)^2 + \varepsilon a_1} \right), \left(\frac{a_4}{a_1} \left(1 - \frac{a_3}{a_2} \right) - \frac{a_1}{a_5} \right), \frac{a_3}{a_2} \right]\end{cases}\quad (2)$$

بوضوح e_4 و e_5 و e_6 مقادیر منفی هستند. لذا به لحاظ بیولوژیکی شدنی نیستند. پس فقط لازم است که پایداری نقاط e_1 و e_2 و e_3 را بررسی کنیم. مقادیر ویژه مربوط به دستگاه (۱) در نقطه e_1 ، e_2 و e_3 را محاسبه می‌کنیم، داریم:

$$\lambda_{11} = -\sqrt{a_1^2 + \varepsilon a_1}, \quad \lambda_{12} = -a_3, \quad \lambda_{13} = a_4 - a_1, \quad (3)$$

$$\lambda_{21} = -\sqrt{a_1^2 + \varepsilon a_1}, \quad \lambda_{22} = (a_2a_4 - a_3a_4 - a_1a_1)/a_4, \quad \lambda_{23} = a_1 - a_4, \quad (4)$$

$$\lambda_{31} = -\sqrt{(a_1 - x_2)^2 + \varepsilon a_1}, \quad \lambda_{32} = \frac{-a_3a_4 + \sqrt{a_1^2a_4^2 - \varepsilon a_1^2a_3a_4}}{2a_2}, \quad \lambda_{33} = \frac{-a_3a_4 - \sqrt{a_1^2a_4^2 - \varepsilon a_1^2a_3a_4}}{2a_2}, \quad (5)$$

که در آن $y = \frac{a_4(a_2 - a_3) - a_1a_1}{a_2a_2}$ است. بوضوح λ_{11} و λ_{12} منفی هستند و λ_{13} به شرط آنکه $a_1 < a_4$ باشد مثبت خواهد بود. لذا e_1 نقطه تعادل ناپایدار سیستم است. همچنین λ_{21} منفی است و λ_{22} تحت شرط $a_1 < a_4$ ، مثبت خواهد بود که تحت همین شرط λ_{23} منفی خواهد شد. لذا e_2 نیز نقطه تعادل ناپایدار سیستم است. اما ملاحظه می‌کنیم که λ_{31} منفی است و λ_{32} و λ_{33} در هر دو حالت $a_3a_4^2 \geq \varepsilon a_1^2y$ و $a_3a_4^2 < \varepsilon a_1^2y$ دارای قسمت حقیقی منفی هستند. لذا e_3 نقطه تعادل پایدار سیستم است.

۳. اصل مینیم پونتریگین

در اینجا از اصل مینیم پونتریگین برای یافتن جواب مسئله کنترل بهینه مدل سرطان زیر استفاده می‌کنیم،

$$\begin{aligned}x'_1 &= 1 + x_1(a_1(1 - x_1) - x_2 + u_1) \\x'_2 &= x_2(a_2x_3 - a_3) + u_2 \\x'_3 &= x_3(a_3(1 - x_3) - a_0x_2 - a_1) + u_3\end{aligned}\quad (6)$$

بطوریکه تابع $J = \frac{1}{\gamma} \int_0^T (\sum_{i=1}^3 (\alpha_i(x_i - \bar{x}_i)^2 + \beta_i(u_i - \bar{u}_i)^2)) dt$ با ضرایب مثبت α_i و β_i ($i = 1, 2, 3$) و شرایط اولیه و نهایی زیر کمینه شود:

$$x_i(0) = x_{i0}, \quad x_i(T) = \bar{x}_i, \quad u_i(0) = \bar{u}_i \quad (7)$$

برای اجرای این روش تابع همیلتونی مسئله را بصورت زیر داریم:

$$H(X, u, p) = \langle P, f_1, f_2, f_3 \rangle + \frac{1}{\gamma} \left(\sum_{i=1}^3 (\alpha_i(x_i - \bar{x}_i)^2 + \beta_i(u_i - \bar{u}_i)^2) \right) \quad (8)$$

که

$$\begin{aligned}X &= (x_1, x_2, x_3) \text{ و } P = (p_1, p_2, p_3) \\f_1 &= f_1(X, u_1) = 1 + x_1(a_1(1 - x_1) - x_2 + u_1) \\f_2 &= f_2(X, u_2) = x_2(a_2x_3 - a_3) + u_2 \\f_3 &= f_3(X, u_3) = x_3(a_3(1 - x_3) - a_0x_2 - a_1) + u_3\end{aligned}\quad (9)$$

و معادلات لاگرانژ مسئله با در نظر گرفتن شرط بهینگی $\nabla_U H = 0$ بصورت زیر خواهد بود:

$$\begin{aligned}x'_i &= f_i \left(X, \frac{p_i}{\beta_i} + \bar{u}_i \right) \\p'_i &= -\alpha_i(x_i - \bar{x}_i) - \sum_{j=1}^3 p_j \frac{\partial f_j}{\partial x_i} \left(X, \frac{p_i}{\beta_i} + \bar{u}_i \right)\end{aligned}\quad (10)$$

می‌بینیم که دستگاه فوق با پارامترهای $a_0 = a_1 = 0.05$ ، $a_2 = 0.5$ ، $a_3 = 0.1$ ، $a_4 = 0.9$ ، $a_5 = 0.5$ به سرعت به نقطه تعادل پایدار مجانبی e_3 همگرا می‌شود. این همگرایی سریع به دلیل انتخاب a_i های مناسب می‌باشد. اما باید توجه داشت که این مقادیر همیشه ثابت یا مشخص نیستند و بسته به شرایط زیستی همواره در حال تغییراند. لذا در بخش بعدی برآوردی برای این پارامترها در حالتی که متغیر هستند ارائه می‌کنیم.

۴ تخمین پارامترها

سیستم کنترلی (۶) با پارامترهای متغیر را در نظر بگیرید و فرض کنید که b_i تخمینی برای a_i ($i = 1, 2, \dots, 6$) باشد، داریم:

$$\begin{aligned}x'_1 &= 1 + x_1(b_1(1 - x_1) - x_2 + v_1) \\x'_2 &= x_2(b_2x_3 - b_3) + v_2 \\x'_3 &= x_3(b_3(1 - x_3) - b_0x_2 - b_1) + v_3\end{aligned}\quad (11)$$

حال v_1, v_2, v_3 را طوری انتخاب می‌کنیم که داشته باشیم:

$$\begin{aligned} x_i &= \bar{x}_i \\ a_i &= b_i \end{aligned} \quad (12)$$

$\bar{x}_i$ ها نقاط تعادل دستگاه (۱) هستند. لذا تابع لیاپانوف زیر را در نظر می‌گیریم:

$$V(x_1, x_2, x_3, u_1, u_2, u_3, t) = \frac{1}{\gamma} (\sum_{i=1}^3 (x_i - \bar{x}_i)^2 - \sum_{s=1}^3 (b_s - a_s)^2) \quad (13)$$

با مشتق‌گیری از رابطه فوق خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} V' &= (x_1 - \bar{x}_1)(1 + x_1(b_1(1 - x_1) - x_2 + v_1) + (x_2 - \bar{x}_2)(x_2(b_2x_3 - b_3) + v_2) \\ &\quad + (x_3 - \bar{x}_3)(x_3(b_3(1 - x_3) - b_5x_2 - b_1) + v_3) \end{aligned} \quad (14)$$

حال مناسب‌ترین v_i ها و b_i ها را انتخاب می‌کنیم. به عنوان مثال:

$$\begin{cases} v_1 = -l_1(x_1 - \bar{x}_1) - a_1x_1(1 - x_1) + x_1x_2 - 1 \\ v_2 = -l_2(x_2 - \bar{x}_2) - a_2x_1x_2 + a_3x_3 \\ v_3 = -l_3(x_3 - \bar{x}_3) - a_3x_3(1 - x_3) + a_5x_2x_3 + a_6x_1 \end{cases} \quad (15)$$

$$\begin{cases} b_1 = -m_1(b_1 - a_1) - x_1(1 - x_1)(x_1 - \bar{x}_1) \\ b_2 = -m_2(b_2 - a_2) - (x_2 - \bar{x}_2)x_2x_3 \\ b_3 = -m_3(b_3 - a_3) - x_2(x_2 - \bar{x}_2) \\ b_5 = -m_5(b_5 - a_5) - x_3(1 - x_3) \\ b_6 = -m_6(b_6 - a_6) - (x_3 - \bar{x}_3)x_2x_3 \\ b_7 = -m_7(b_7 - a_7) - x_3(x_3 - \bar{x}_3) \end{cases} \quad (16)$$

که l_i ($i = 1, 2, 3$) و m_s ($s = 1, 2, \dots, 7$) ثابت‌هایی نامنفی هستند. با جایگذاری (۱۵ و ۱۶) در (۱۴) داریم:

$$V' = -\sum_{i=1}^3 l_i(x_i - \bar{x}_i)^2 - \sum_{s=1}^7 m_s(b_s - a_s)^2 \quad (17)$$

به وضوح می‌توان نتیجه گرفت اگر $m_s, l_i > 0$ باشند، در اینصورت $V' < 0$ خواهد بود و این نشان می‌دهد جواب دستگاه (۱۲) بطور مجانبی پایدار است و اگر $m_s, l_i = 0$ باشند، فقط پایداری از دید لیاپانوف را خواهیم داشت.

۵. نتیجه

با مطالعه نحوه تاثیر گذاری سلول‌های سیستم ایمنی بدن بر یکدیگر و تاثیر آن‌ها بر سلول‌های سرطانی نشان دادیم که خود بهبودی در بیماری سرطان به دلیل وجود یک نقطه تعادل پایدار است که مانع از بی‌کران شدن جواب‌ها و در نتیجه رشد توده سرطانی می‌شود. با توجه به اینکه سرعت همگرایی به نقطه تعادل پایدار سیستم سرعت خود بهبودی را نشان می‌دهد، لذا اعمال یک کنترل بهینه این امکان را به ما می‌دهد که سرعت خود بهبودی را افزایش داده و بیشینه کنیم.

مراجع:

۱. Kuang Y. Biological stoichiometry of tumor dynamics: mathematical Models and Analysis. Discrete Continuous Dyn Syst Ser B ۲۰۰۴;۴(۳):۲۲۱-۴۰.
۲. El-Gohary A. The chaos and optimal control of cancer model with complete unknown parameters. Chaos, Solitons & Fractals ۴۲ (۲۰۰۹) ۲۸۶۵-۲۸۷۴.

٣. El-Gohary A, Al-Ruzaiza A. Chaos and adaptive control in two prey, one predator system with nonlinear feedback. Chaos, Solitons & Fractals ٢٠٠٧;٣٤(٢):٤٤٣-٥٣.
٤. Abdo M. Al-Mahdi, Mustafa Q. Khirallah. Bifurcation Analysis of a Model of Cancer. European Scientific Journal January ٢٠١٦ edition vol.١٢, No.٣.