

DIPLOMAMUNKA

A HIV kompetíciós dinamikájának vizsgálata szexuális hálózatokon

FERDINANDY BENCE

Fizikus mesterszak



Témavezetők:

DR. VICSEK TAMÁS[†], egyetemi tanár, az MTA rendes tagja

DR. MÜLLER VIKTOR[‡], tudományos főmunkatárs

MONES ENYS[†], doktorandusz

Eötvös Loránd Tudományegyetem

[†]Biológiai Fizika Tanszék

[‡] MTA-ELTE Elméleti Biológiai és Evolúciós Ökológiai Kutatócsoport

2012

Kivonat

Korunk egyik nagy problémája a HIV járvány, amely az emberiség körülbelül 1%-át fertőzi és évente több, mint 2 millió ember halálát okozza. Mivel egyelőre gyógyíthatatlan a vírusfertőzés, és csak az általa okozott betegség, az AIDS kifejlődése lassítható, nagyon fontos, hogy megértsük, hogyan és miként terjed. A dolgozatban a HIV két különböző változatának kompetícióját vizsgáljuk a populáció (járvány) szintjén egy elméleti modell segítségével, amelynek paramétereit lehetőségek szerint valós mérési adatokra támaszkodva állítjuk be. Mivel a probléma során egy komplex rendszert - az emberi populációt és a benne terjedő vírusokat - kell megérteni, ezért a modellünket a statisztikus fizikából már jól ismert hálózatokra alapozzuk. A modellel arra keressük a választ, hogy az egyik vírus korábbi elterjedése és jelenléte mennyire befolyásolja (gátolja) egy új, esetleg nagyobb fertőzőképességű mutáns elterjedését. A dolgozatban elemezzük a modellünk működését, majd megmutatjuk, hogy bizonyos határokon belül a második vírus valóban nem képes elterjedni.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni Vicsek Tamásnak, hogy a csoportjában dolgozhattam, hogy kritikus észrevételeivel irányította a kutatás folyamatát és hogy egyáltalán lehetővé tette, hogy ez a munka megszülethessen. Szeretném megköszönni Müller Viktornak a rengeteg segítséget, ötletet és tanácsot, különösen amikor biológiára terelődött a szó. Végül szeretném megköszönni Mones Enysnek, hogy „felfedezte” ezt a témát, hogy lelkesített a dolgozat elkészülésének véghajrájában és hogy átnézte a nem túl szép forráskódomat.

Köszönöm Maulis Ádámnak, az ELTE HPC rendszergazdájának, hogy türelmesen segítségemre volt, amikor újabb és újabb hibaüzenetekkel, és különféle okú node-lehalásokkal álltam neki elő, illetve Pollner Péternek és Ábel Dánielnek, hogy segítettek használatba venni az új futtatási környezetet.

Ezenkívül köszönöm mindazoknak, akik elolvasták a készülő dolgozatot és megjegyzéseikkel segítették annak befejezését.

Budapest, 2012. június 11.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Áttekintés	2
2.1. A HIV és az AIDS	3
2.1.1. A HIV/AIDS felfedezésének története és mai helyzete	3
2.1.2. A HIV eredete és elterjedése	6
2.1.3. A HIV/AIDS biológiája	8
2.2. Hálózatok	12
2.3. Matematikai modellek az epidemiológiában	16
2.3.1. Az SI, SIS és SIR modellek és a járványküszöb	17
2.3.2. HIV/AIDS modellek: párhuzamos kapcsolatok és az akut fázis fontossága	20
3. A modell	23
3.1. Célkitűzések	23
3.2. A szimuláció egy időlépése	25
3.3. Éldinamika	26
3.4. Fertőzésdinamika	29
3.5. Populációdinamika	33
4. Eredmények	34
4.1. A modell viselkedése egyetlen vírus esetén	36
4.2. Kompetíciós dinamika: a modell viselkedése két vírus esetén	38
5. Összegzés	44
Hivatkozások	47
Nyilatkozat	52

Ábrák jegyzéke

2.1. HIV-vel élők száma 1990 óta	4
2.2. Új HIV fertőzések és AIDS általi halálesetek száma 1990 óta	5
2.3. A HIV területi elterjedtsége 2009-ben	6
2.4. Az új HIV fertőzések számának területi alakulása 2001 és 2009 között	7
2.5. A HIV virion sematikus felépítése	9
2.6. Nyiroksejten sarjadzó HIV virionok	10
2.7. A HIV életciklusa	11
2.8. A Watts–Strogatz gráf generálása	15
2.9. A Watts–Strogatz gráf tulajdonságai	15
2.10. A megfertőződöttek száma a párhuzamos kapcsolatok mértékének függvényében	21
2.11. A járvány terjedésének sebessége a párhuzamos kapcsolatok mértékének függvényében	21
2.12. A HIV elterjedése konstans fertőzési ráta mellett	22
2.13. A HIV elterjedése változó fertőzési ráta mellett	23
3.1. Az élek és a párosítatlan fél-élek száma az idő függvényében	28
3.2. A férfiak éves fokszámoszlása	29
3.3. A nők éves fokszámoszlása	30
3.4. A férfiak és nők pillanatnyi fokszámoszlása	30
3.5. A férfi és női éves fokszámoszlás hatványkitevőjének időfüggése	31
3.6. A CSW-k számának időfüggése	31
3.7. Nők koreloszlása Botswanában	34
4.1. A stabil fertőzés kialakulása	36
4.2. A fertőzés megszűnése akut fázis nélkül	37
4.3. Az akut fázis nélküli fertőzés mértékének függése a fertőzőképességtől	38
4.4. Az élek száma az élek felbomlási valószínűségének függvényében	39
4.5. A fertőzöttek aránya az élek felbomlási valószínűségének függvényében	39
4.6. A HIV_2 elterjedése a fertőzőképességének függvényében	40
4.7. A HIV_2 elterjedése az idő függvényében (1)	41
4.8. A HIV_2 elterjedése az idő függvényében (2)	41
4.9. A HIV_2 elterjedése a krónikus fertőzőképességének függvényében (1)	42
4.10. A HIV_2 elterjedése a krónikus fertőzőképességének függvényében (2)	42

4.11. A HIV_2 elterjedése a krónikus fertőzőképességének függvényében (3) .	43
4.12. A HIV_2 elterjedése a krónikus fertőzőképességének függvényében (4) .	44

Táblázatok jegyzéke

3.1. Referencia a modell paramétereireihez	26
3.2. Referencia a modellhálózat tulajdonságaihoz	35
4.1. Referencia a különböző mért mennyiségekhez	35

1. Bevezetés

„Egy embert láttam ma meghalni:
azt hittem, elmegy az eszem.
Nem mintha sajnáltam volna.
Féltem, hogy én következem.”
– Vang Fan-Csö: Halál

Az emberiség egyik legősibb és legkeserűbb tapasztalata az elkerülhetetlen halál. Mitológiák, történetek és irodalmi művek sorozata foglalkozik a témával mutatván, hogy mennyire fontos helyet foglal el ez a gondolkodásunkban. Az emberek többsége féli a halált, és ahogyan a halált féli, úgy féli azokat a dolgokat, amelyek idő előtt elvihetik őt. A legijesztőbbek között vannak ezek közül azok, amelyek úgy támadnak ránk, hogy nem is látjuk, olyan betegségek, amelyek feltűnés nélkül lappanganak és fertőznek. A modern emberiség talán legveszedelmesebb ilyen betegsége a HIV-vírus (Human Immunodeficiency Virus, magyarul emberi immunhiány-előidéző vírus)¹ által előidézett betegség, az AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome, magyarul szerzett immunhiányos tünetegyüttes). A vírus hosszú éveken át tünetmentesen szaporodik az emberben és az orvostudomány mai állása szerint nem gyógyítható [1], csak kezelhető, ráadásul közkedvelt tevékenységek során fertőz a leginkább. Persze ha ez egy ritka, elszigetelt vírus volna, akkor valószínűleg a tudományon kívül senki nem foglalkozna vele, de sajnos ez nem így van: az ENSZ AIDS-szel foglalkozó szervezetének, az UNAIDS-nek a felmérései alapján már évek óta stabilan a Föld 15 és 49 év közötti népességének körülbelül 1%-a HIV-fertőzött [2, 3].

A HIV és az AIDS elleni küzdelemben számos diszciplína képviselői érintettek. Az egyik vonalon az orvos–biológiai kutatások a HIV elleni védőoltás és az AIDS gyógy módjának felfedezéséért dolgoznak. Egy másik vonalon azt próbálják megérteni a kutatók, hogy mik azok a dolgok, amelyek lehetővé teszik, lehetővé tették a HIV-nek, hogy járványként terjedjen [4].

Az epidemiológiai kutatások multidiszciplinárisak, hiszen egyrészt ismerni kell hozzá a fertőzés biológiáját, hogy értsük, milyen útvonalak lehetségesek egyáltalán. Másrészt ismerni kell a populáció működését, ami a járvány közegét adja, így a kutatások támaszkodnak a társadalomtudományokra. Harmadrészt a rendelkezésre

¹Bár a HIV-ben benne foglaltatik a vírus szó, mégis szokás HIV-vírusról beszélni.

álló információk feldolgozásához, az azok alapján történő modellszámításokhoz a természettudományok matematizált oldalának ismerete is szükséges. Természetesen ez utóbbi aspektus az, ami alapvetően felkelti egy fizikus érdeklődését a téma iránt, és ahol alkotó módon tud hozzájárulni a probléma megoldásához.

Jelen dolgozatban a HIV vírus terjedésének problémájával foglalkozunk. Elméleti modellünk segítségével arra keressük a választ, hogyan viselkedik egyazon populációban a HIV-vírus két különböző altípusa, hogyan befolyásolják egymást az elterjedésben. Mivel egyfelől a HIV csak meglehetősen célzott kapcsolatokon keresztül terjed emberről emberre (vér keveredése, mint például közös intravénás droghasználat vagy transzfúzió esetén, hetero- és homoszexuális szex útján, illetve anyától a gyermekére [[5] első fejezet]), másfelől ezek a kapcsolatok egy komplex rendszert alkotnak, ezért kézenfekvőnek tűnik, hogy a modell alapját egy hálózat képezze. Ennek két előnye is van: egyrészt az emberi populáció szexuális kapcsolati hálózatának néhány jellemzőjéről rendelkezünk mérési adatokkal, másrészt a hálózatok viselkedéséről az utóbbi évtizedekben a statisztikus fizika számos ismeretanyagot halmozott fel, így egy viszonylag jól megértett rendszert tudunk használni. Kutatásunk alapvetően a fekete-afrikai (az angol nyelvű irodalomban Sub-Saharan Africa) körülményekre koncentrál, ahol a HIV elsősorban heteroszexuális úton terjed. Ezért a közös intravénás tű általi, illetve a homoszexuális közösségekben való terjedést elhanyagoljuk, és a továbbiakban a HIV-vírus heteroszexuális terjedését vizsgáljuk.

A dolgozatban először bemutatjuk a HIV-vírust és az AIDS-et, némi kitekintést nyújtva annak biológiájáról és eddigi történetéről; ismertetjük a lényegesebb tudnivalókat a hálózatok tulajdonságairól, illetve bemutatunk korábbi epidemiológiai modelleket. Ezután ismertetjük a kutatómunka során kidolgozott modellt, majd bemutatjuk a szimulációk eredményeit.

2. Áttekintés

Az irodalomban a vírusra (HIV) és a HIV hatására kialakuló betegségekre (AIDS) gyakran szoktak együttesen hivatkozni mint HIV/AIDS a szoros összefonódásukra való tekintettel, amit a továbbiakban mi is alkalmazni fogunk.

Ebben a fejezetben áttekintjük a HIV kialakulásának, illetve a HIV/AIDS járvány elterjedésének történetét és a járvány mai helyzetét, igyekeztünk bemutatni az

olvasónak a helyzet súlyosságát. A HIV/AIDS biológiáját vázlatosan ismertetjük, szem előtt tartva, hogy érthetővé tegyük a modell során alkalmazott feltevéseket. A biológiai ismertető után a hálózatelmélet jelen munka szempontjából releváns fogalmait és eredményeit mutatjuk be. A biológiai és hálózatelméleti bevezető után pedig ismertetünk néhány fontosabb epidemiológia modellt, röviden áttekintve eddigi munkákat.

Fontos megjegyezni, hogy a HIV-nek két típusa ismeretes, a HIV-1 és a HIV-2, melyeknek számos további csoportja van [6]. Ezek közül a globális járványért a HIV-1 vírus felelős, annak is leginkább az M csoportja, ami nevét is emiatt kapta az angol main szó után ([5] második fejezet). Ennek okán a továbbiakban, ha külön nem emeljük ki, akkor a HIV-1 vírusról lesz szó.

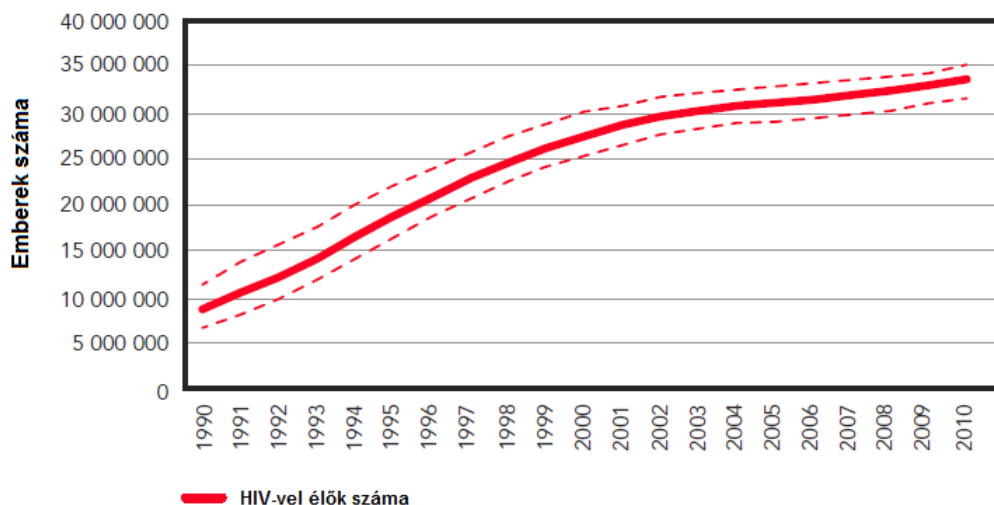
2.1. A HIV és az AIDS

2.1.1. A HIV/AIDS felfedezésének története és mai helyzete

A HIV/AIDS nagyon új problémája az emberiségnek. Az első eseteket alig több mint 30 éve, 1981-ben fedezték fel, amikor felfigyeltek rá, hogy öt fiatal, korábban egészséges homoszexuális férfit kezeltek Los Angelesben egy olyan betegséggel, amit azelőtt csak erősen legyengült immunrendszerű embereknél figyeltek meg. Később ez több más amerikai nagyvárosban is előfordult, szintén homoszexuálisok körében. Emiatt kezdetben mint homoszexuális betegséget kezelték, főleg a médiában, de hamarosan kiderült, hogy nem csak őket, de intravénás droghasználókat is érint, majd egy csecsemő is meghalt hasonló tünetekkel [7], amik felhívták rá a figyelmet, hogy a probléma sokkal szélesebb körű [8].

A korai megfigyelésekből kirajzolódott, hogy közös tünet, hogy diszfunkciók lépnek fel az immunrendszerben [9, 10]. A csecsemő halála a társadalmi megrendülésen túl még egy dolgot eredményezett: kiderült, hogy a betegséget minden valószínűséggel egy fertőző ágens okozza, amely nem csak szexuális úton, hanem vérrel is terjed, ugyanis a csecsemő korábban transzfúziót kapott egy szintén hasonló tünetekkel beteg férfitől. Hamarosan európai eseteket is regisztráltak, így a járvány hirtelen világméretű problémává vált, elindítva a vesszőfutást a kórokozó megtalálásáért és a mihamarabb gyógymódért. A betegség több különböző elnevezési kísérlet után 1982-ben kapta meg a hivatalos AIDS nevet [11].

Az AIDS-et okozó vírust 1983-ban találták meg, amit két független publikáció is



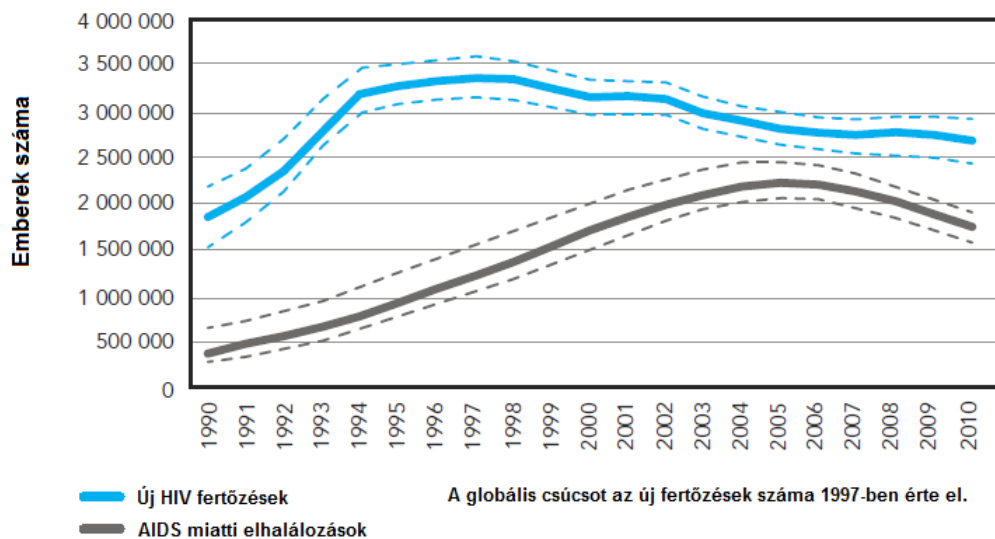
2.1. ábra. A HIV-vel élő emberek száma 1990 óta. A szaggatott vonalak az adatok bizonytalanságát mutatják (ábra [3]-ból).

közölt [12, 13]. A két kutatócsoport egyébként együttműködött bizonyos dolgokban, de az elsőbbség kérdésén végül összevesztek. A 2008-as orvosi Nobel-díjat végül csak az egyik kutatócsoport kapta meg [14]. A vitáknak köszönhetően a vírus elnevezése is eltartott egy darabig, amíg végül 1986-ban megkapta a HIV nevet.

A következő években fokozatosan különféle kampányok indultak: tömeges AIDS-tesztelések, tűcsereprogramok, felvilágosító kampányok, vérvérvételvizsgálatok. Sajnos az elmúlt 30 évben, bár már enyhíteni tudjuk az AIDS lefolyását, valódi megoldás még mindig nem született rá, és noha már mérséklődni látszik a járvány, az még mindig nagyon súlyos.

A 2.1 ábrán nyomonkövethetjük, hogy 1990 óta hogyan alakul a HIV-vel élők száma, ami ugyan még emelkedik, de a populáción belüli százalékos elterjedtsége nagyjából stabil. A 2.2 ábrán az évenkénti új HIV-fertőzöttek számának és az AIDS általi halálozások számának alakulását figyelhetjük meg. Szintén bizakodásra ad okot, hogy az új fertőzések száma a népességnövekedés ellenére csökken egy ideje, és az AIDS általi halálozások száma is csökken 2005 óta. Ennek ellenére még így is majdnem kétfélmillió ember hal meg évente az AIDS következtében.

Természetesen a HIV/AIDS eloszlása nem homogén, a 2.3 ábrán a HIV földrajzi elterjedtségét tekinthetjük meg a szexuálisan aktív népesség százalékában. Ezen a térképen Európa nagy része az ezrelék és a fél százalék között van, de Afrikában sokkal súlyosabb a helyzet: van, ahol a szexuálisan aktív népességnek több mint a

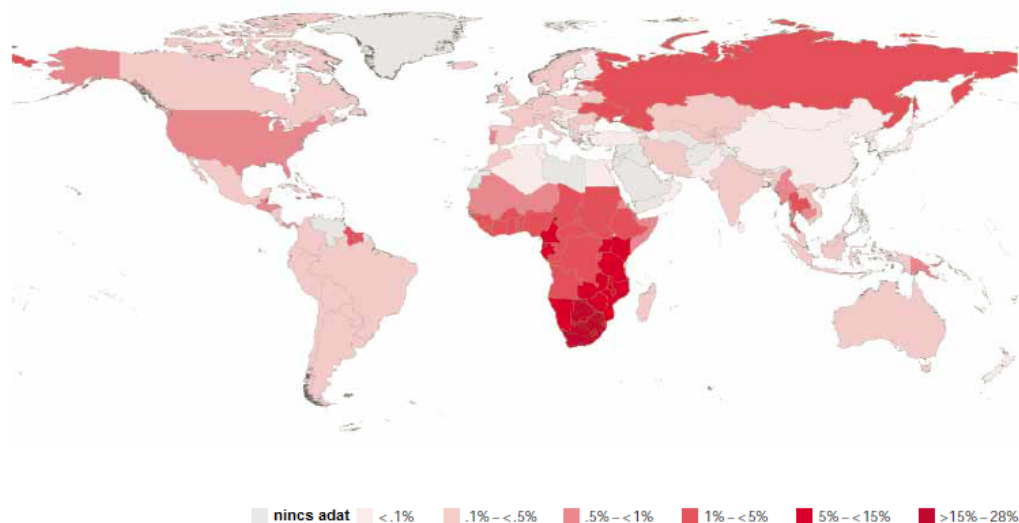


2.2. ábra. A kék görbe az új HIV fertőzések számát, míg a szürke görbe az AIDS-hez köthető halálozások számát mutatja 1990 óta. A szaggatott vonalak az adatok bizonytalanságát mutatják (ábra [3]-ból).

negyede fertőzött. A másik térképen (2.4 ábra) néhány ország esetén az új fertőzések számának változását láthatjuk. Európában (ott, ahonnan van adat) és az USA-ban stagnálást látunk, míg Afrikában több helyen is öröndetes csökkenést. Sajnos még mindig van olyan hely, ahol nőtt az új fertőzöttek száma.

A fertőzések túlnyomó többségéért a HIV-1 M csoportja felelős, de a csoporton belül számos altípus található. Ezeknek az altípusoknak a területi eloszlása nem homogén, sőt erős alapító hatás fedezhető fel benne, ami azt jelenti, hogy a vírus induló pontját, Közép-Afrikát leszámítva egy-egy területen csak egy altípus tudott elterjedni. Dél-Afrikában a C, Kelet-Afrikában az A és E, Európában és az USA-ban a B altípus felelős a fertőzések többségéért [15].

A HIV nagyon hosszú ideig, akár egy évtizedig is lappanghat, így a betegség már legalább az 1970-es években meg kellett, hogy jelenjen az USA-ban, hogy 1981-ben halálos áldozatokat szedhessen. A HIV az egyetlen olyan vírus, amely bizonyítottan a modern időkben kezdte fertőzni az emberiséget, így az eredetének felderítése hamar az érdeklődés középpontjába került.

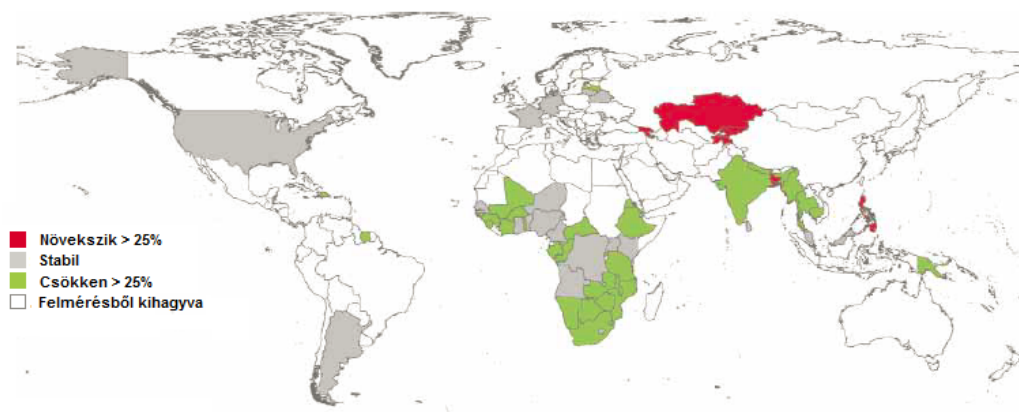


2.3. ábra. A HIV területi elterjedtsége 2009-ben, a szexuálisan aktív korú népesség százalékában (ábra [16]-ból).

2.1.2. A HIV eredete és elterjedése

Az afrikai majmok körében fertőznek a HIV-hez nagyon hasonló SIV-vírusok (Simian, magyarul majom), amelynek szintén számos típusa van [17]. Megjegyzendő, hogy a HIV- és a SIV-vírusok közötti megkülönböztetés nem biológiai, hanem antropológiai, tekintve, hogy biológiai értelemben mi is a majmokhoz tartozunk, azaz ugyanígy a HIV is csak egy SIV típus. A molekuláris biológiai vizsgálatok szerint a HIV-1 csoportok egy része a csimpánzokban található (*Pan troglodytes*) SIVcpz-vel [18], más része a gorillákban (*Gorilla gorilla*) található SIVgor-ral [19], míg a HIV-2 a kormos mangabét (*Cercocebus atys*) fertőző SIVsmm-mel ([5] második fejezet) áll a legközelebbi rokonságban ezek közül a vírusok közül. Vizsgálatokkal kimutatták, hogy az afrikai vadászok, akik SIV-vírussal fertőzött majmokra vadásznak, megfertőződhetnek a SIV-vírussal [20]. Ennek fényében nem meglepő, hogy a HIV/AIDS is egy úgynevezett zoonózis, azaz egy olyan betegség, amely állatról terjedt át emberre.

A HIV-1 M csoportjának filogenetikai vizsgálata arra mutat, hogy a SIV valamikor 1910 és 1930 között adaptálódhatott az emberhez, azaz már legalább 50 éve terjedt az emberi populációban, mielőtt felismerték volna. A legvalószínűbb hely, ahol ez az átadás megtörtént, az Léopoldville (ma Kinshasa, Kongói Demokratikus Köztársaság) [19].



2.4. ábra. Az új HIV fertőzések számának változása 2001 és 2009 között, területi alapon. A vörössel jelölt országokban több mint 25%-kal nőtt az új fertőzöttek száma, a zölddel jelölt országokban több mint 25%-kal csökkent az új fertőzöttek száma, a szürkével jelölt országokban a változás a kettő között alakult, míg a fehérrel jelölt országokról nem készült elemzés (ábra [16]-ból).

Az igazán meglepő az, hogy vajon miért csak a XX. században történt ez meg. Egy kutatásban az afrikai Bioko-szigeten élő majmok vizsgálatával próbálták meghatározni, hogy a SIV-vírusok eredete mikorra tehető. A sziget már legalább 10000 éve elvált a kontinenstől a vízszint emelkedése miatt, így az ott élő majmokban található SIV és a kontinensen élő majmokat fertőző SIV azóta külön fejlődik. A különböző SIV csoportok közötti genetikai különbségek összevetésével arra jutottak, hogy a SIV legalább 32000 éves (és könnyen elképzelhető, hogy ennél is sokkal régebbre nyúlik vissza az eredete). Mivel meglehetősen valószínű, hogy az emberiség így már évezredek óta folyamatosan kapcsolatban van a SIV-vel, feltételezhető, hogy HIV-ek korábban is alakultak ki, csak kihaltak, mindaddig, amíg valami meg nem változott az emberi társadalomban [21].

Számos elmélet van arra, hogy melyek voltak azok a változások, amelyek lehetővé tették a HIV elterjedését, de összeköti őket, hogy mind Afrika európai kolonizációjához köthetőek: a rohamosan növekvő városok, a destabilizálódó társadalmi struktúra, a széleskörben terjedő nemi betegségek [19]. Különösen érdekes az a felvetés, hogy a nemi betegségek elleni szervezett orvosi küzdelem okozhatta az igazi járvány kitörését. Az 1920-50-es években ugyanis Léopoldville-ben kétszer-négyszer annyi férfi, mint nő élt, ezért a nők egy jelentős csoportja több férfinak volt a kintartottja egyszerre (úgynevezett puha prostitúció). Ebben a szituációban a nagyon

elterjedt szifilisz elleni küzdelemben rendszeresen intravénás oltást kapott a lakosság egy jelentős része, a nagy mennyiségű oltás és a szegényes ellátás okán rosszul sterilizált fecskendőkkel. Így a HIV nagyon könnyen, nagyon hamar szétterjedhetett a populációban [22]. A világméretű járvány ebből az afrikai gócpontból indult ki, az egyre gyakoribb, gyorsabb és elérhetőbb tengerentúli utazásoknak köszönhetően viszonylag hamar.

2.1.3. A HIV/AIDS biológiája

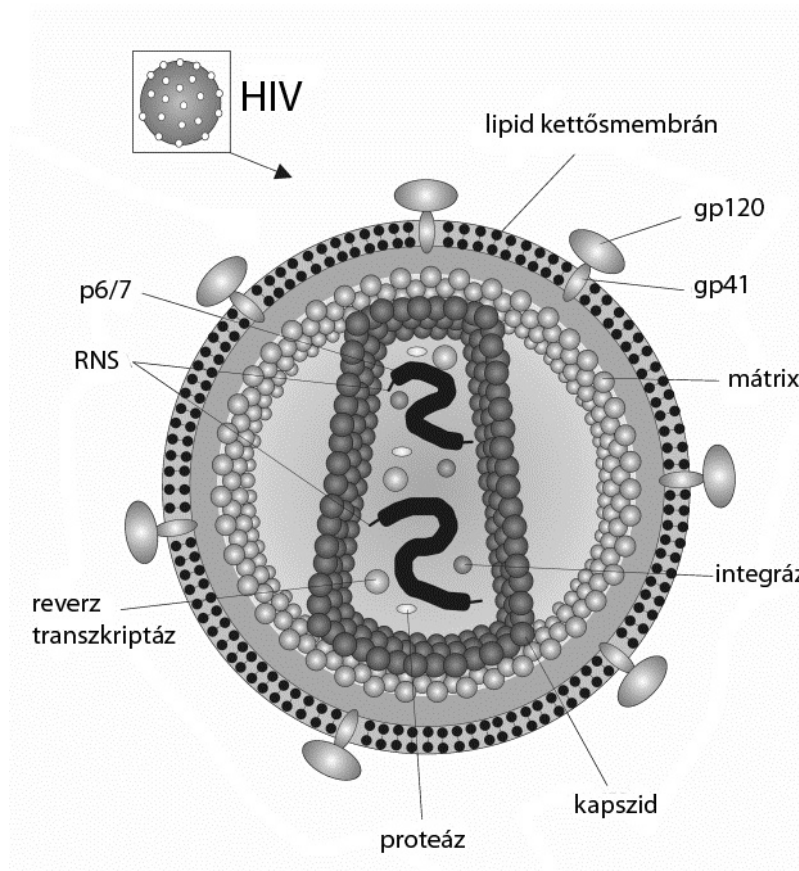
Az élő (esetünkben konkrétan emberi) sejtben az információ áramlásának iránya normálisan a következő: a sejtmagban található DNS-ben kódolt információt megfelelő enzimek RNS-re írják át, amely folyamatot transzkripciónak neveznek. Az RNS ezek után kikerül a sejtmagból a sejtplazmába, ahol a riboszómák a benne található információt átkódolják fehérjévé, a translációnak nevezett folyamat során. Természetesen ezt az egyszerű sémát a valóságban sokkal komplexebb és bonyolult szabályozómechanizmusok kísérik, amelyeknek még a felületes ismertetését sem kíséreljük meg itt [23].

A vírusok, mivel önálló reprodukciós rendszerrel nem rendelkeznek,² élő sejteket támadnak meg és abba beköltözve a gazdasejt építő mechanizmusait használják, amelyekbe a fenti folyamat során kapcsolódnak be valahol.

A HIV az úgynevezett retrovírusok családjába (*Retroviridae*), azon belül is a lentivírusok (*Lentivirinae*) nemzetségbe tartozik, amely nemzetségnek egyetlen embert fertőző csoportja. A név az általuk okozott betegségek lassú kifejlődésére utal (a *lente* latinul lassút jelent). A retrovírusok olyan vírusok, amelyeknek az örökítőanyaga nem az élő sejtekre jellemző DNS, hanem RNS. Amikor a retrovírus bejut egy sejtbe, akkor az RNS-éről készít egy DNS átíratot, azaz egy fordított transzkripciót, amit a funkció alapján elnevezett reverz transzkriptáz enzim segítségével tesz meg. Ez a DNS átírat utána beillesztésre kerül a gazdasejt DNS-ébe és innentől kezdve a gazdasejt elvégzi az ezek alapján kódolt fehérjék előállítását, amikből utána új vírus áll össze.

A HIV virion (azaz a különálló, élő sejtet éppen nem fertőző vírus) sematikus felépítését a 2.5 ábra szemlélteti. A viriont a gazdasejtből származó lipidmembrán burkolja, amelyekbe burokfehérje komplexek ágyazódnak. A membránon belül egy

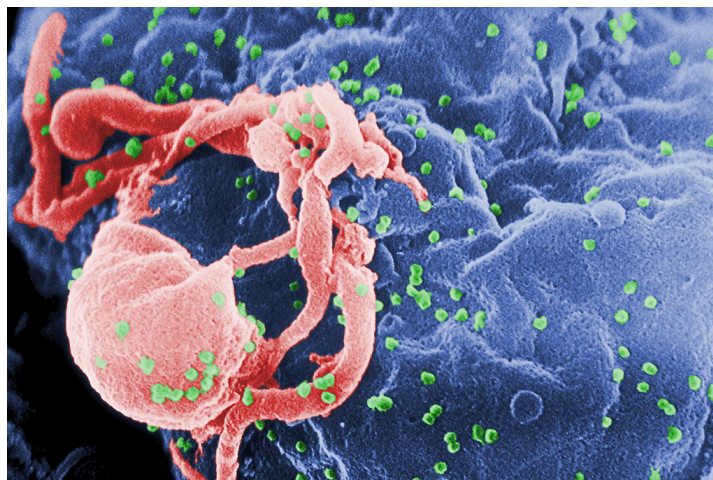
²Az önálló reprodukciós rendszer hiánya az egyik érv, amiért sokan nem tartják a vírusokat élőlénynek.



2.5. ábra. A HIV virion sematikus felépítése (ábra [14]-ből).

fehérjemátrix, azon belül pedig egy úgynevezett kapszid (a vírus „magja”) található, amely a vírus működéséhez szükséges enzimeket, többek között a reverz transzkriptázt, a vírus DNS-ének a gazdasejt DNS-ébe történő beillesztését végző integrázt, illetve a virion RNS-ét tartalmazza.

A HIV vírus elsődleges célpontja az immunrendszer részét képező fehérvérsejtek egy csoportja, a nyiroksejtek (limfociták) közé tartozó T-limfociták (vagy T-sejtek). A T-limfocitáknak sokféle különböző típusa van jelen az immunrendszerben, de a HIV szempontjából az úgynevezett $CD4^+$ T-limfociták az érdekesek. A $CD4^+$ csoportosítás nem funkciót takar, hanem azt, hogy a CD4 nevű fehérjét expresszálják a felszínükön a sejtek. A HIV virion az egyik burokfehérje, a gp120 segítségével ezekhez a CD4 fehérjékhez kapcsolódik a megtámadott sejt membránján, majd a gp41 fehérje segítségével a membránja összeolvad a megtámadott sejt membránjával és a kapszid bejut a sejtbe. A sejtben ezután a reverz transzkriptáz elkészíti a vírus RNS-ének DNS átíratát, majd az integráz enzim beépíti azt a gazdasejt genetikai

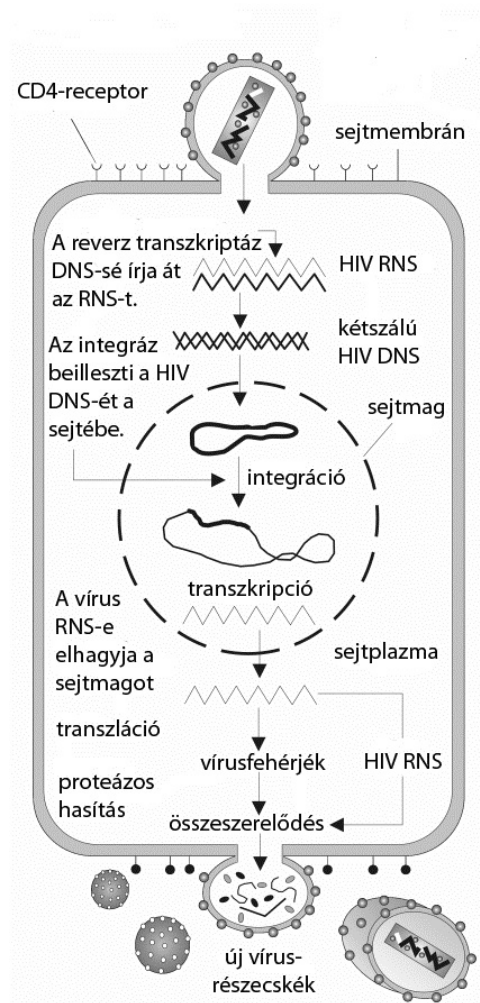


2.6. ábra. Álszínezett pásztázó elektronmikroszkóppal készült felvétel egy limfocitán sarjadzó HIV virionokról (a zöld gumók). Ábra a Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Image Library-ből.

anyagába. A vírus génjeinek RNS-é való átírása csak aktív T-sejtekben történik meg. A beépített DNS-ből ezután a gazdasejt előállítja a vírus fehérjéit és RNS-ét is, amelyek összeállnak, becsomagolódnak a szintén a gazdasejt által előállított kapszidba, majd kitüremkednek a sejtéből, annak a membránját használva saját membránként a továbbiakban. Egy ilyen aktivált, HIV virionokat termelő T-sejt pásztázó elektronmikroszkóppal készült képe látható a 2.6 ábrán. A nem aktivált T-sejtekben, illetve számos egyéb sejttípusban (akár agyi sejtekben is) a vírus hosszú ideig képes lapangan megnehezítve (jelenleg lehetetlenné téve) a kiirtását. A HIV virion életciklusát a 2.7 ábra szemlélteti.

A megfertőződés esélyét nagyon sok minden tudja befolyásolni. Szexuális úton való terjedés során az egyéb szexuális betegségek, például genitális fekélyek, a fityma gyulladása, illetve a fityma megléte nagymértékben növelni tudják a megfertőződés kockázatát [24], míg az óvszer természetesen jelentősen tudja csökkenteni. Megfigyelték, hogy bizonyos emberek mintha természetes immunitással rendelkeznének a HIV-vírussal szemben, aminek, úgy tűnik, genetikai okai lehetnek. Érdekes adalék, hogy jelenleg úgy fest, mintha az esetek többségében egyetlen vírus indítaná el a fertőzést.

A friss fertőzés esetén a HIV gyorsan, nagy mennyiségben szaporodni kezd, amivel létrejön a fertőzés akut fázisa. Az erre kialakuló immunválasz a fertőzést nem tudja meggyógyítani, de az akut fertőzés megszűnésében (így a HIV szaporodásának



2.7. ábra. A HIV sematikus életciklusa (ábra [14]-ből).

csökkenésében) lehet szerepe. Ezzel kapcsolatban érdemes megjegyezni, hogy az egyik legnagyobb problémát a HIV hihetetlen magas mutagenitása okozza, amely mind az emberi szervezet, mind a mesterséges készítmények számára nagymértékben megnehezíti a célzott támadását ([5] negyedik fejezet). Az akut fertőzésre a nagyon magas víruskoncentráció jellemző, és ekkor a fertőzőképesség is egy nagyságrenddel nagyobb, mint a fázis után. Ilyenkor a fertőzött személynek különböző tünetei lehetnek, amik az akut fázis végével elmúlnak.

Az akut fázis néhány hónapig tart, utána fertőzés krónikus fázisba lép. Ez a fázis évekig tart, miközben a fertőzött személy tünetmentesen él. A fázis vége felé a $CD4^+$ T-sejtek száma elkezd csökkenni, amivel a fertőzött fokozatosan elveszíti a természetes immunitását, és kialakul az AIDS. Egyes embereknél, akiket az irodalom long-term

survivors-nek nevez, a T-sejtek számának csökkenése elmaradhat, így az AIDS sem alakul ki, de sajnos ezt sem értjük még igazán, hogy miért lehet.

Az AIDS hatására bekövetkező halál általában nem közvetlenül a betegség miatt történik, hanem úgynevezett opportunista fertőzések támadása miatt. Ezek olyan fertőzések, amit egy egészséges ember leküzdene, többnyire anélkül, hogy feltűnne neki, de a lecsökkent immunitású AIDS-es beteg számára halálossá válnak [25, 26].

2.2. Hálózatok

Ebben a részben röviden bevezetjük a hálózatokkal kapcsolatos fontosabb fogalmakat [27] bevezető fejezetei alapján, illetve ismertetünk három paradigmátikus hálózattípust.

A hálózatok lényegében gráfok, pontosabban olyan rendszerek, amelyek matematikailag leírhatóak gráfokkal, azaz a rendszer elemei megfeleltethetők egy gráf csúcsainak és az elemei közötti kapcsolatok, kölcsönhatások pedig a gráf éleinek. Mivel hálózatok gyakran fordulnak elő egymástól távol álló tudományterületeken, például biológiai, társadalmi vagy technikai rendszerekben, ezért a terminológia nem teljesen egységes.

A legegyszerűbb gráf az úgynevezett irányítatlan gráf, amely két megszámlálhatóan sok elemet tartalmazó halmazból áll: az egyik halmaz tartalmazza a csúcsokat, a másik halmazban pedig a csúcsokból alkotott rendezetlen párok, az élek találhatóak, mégpedig úgy, hogy két konkrét csúcshoz csak egyetlen él tartozhat. A csúcsokat szokás még nódusnak vagy vertexnek hívni, míg az élekre gyakran szoktak kapcsolatként hivatkozni. Egy csúcs szomszédainak nevezzük a vele éllel összekötött többi csúcs összességét, egy csúcs fokszámának pedig az éleinek a számát. Az olyan gráfot, amelyben minden lehetséges él megtalálható, teljes gráfnak nevezzük. Részgráfnak nevezzük egy gráf csúcsainak részhalmazát a hozzájuk tartozó élekkel együtt, míg a teljes részgráfot n -klikknek hívjuk, ha abban n csúcs van. A klikk a valós gráfok tulajdonságainak felderítéséhez használt fogalom, amellyel például az emberi kapcsolatok hálózataiban a különböző közösségek megtalálásához használnak [28].

Páros gráfnak azt a gráfot nevezzük, amelynek csúcsai két halmazra bonthatóak és minden élre igaz, hogy egyik vége az egyik halmazban, a másik vége a másik halmazban van. Ez a fogalom tovább bővíthető újabb halmazokkal, amelyekben a halmaz elemei között nem képezhető él, csak másik halmaz elemével, amit az

angol irodalomban a rugalmasabb szóhasználatú k -partite megnevezéssel illetnek, ahol k a halmazok száma. A heteroszexuális kapcsolatok is páros gráfokat alkotnak jellegükből fakadóan.

A gráf fogalma természetesen általánosítható. Beszélhetünk irányított gráfról, ha az éleket rendezett párokként definiáljuk, azaz azok egyik csúcsból a másikba mutatnak, de vissza nem. Ebben az esetben persze az „oda” és a „vissza” élek külön élek számítanak, tehát két csúcs között így már lehet két él is. Az élekhez rendelhetünk egy számot is, ebben az esetben súlyozott gráfról beszélünk.

Egy gráfnak több tulajdonsága is az út fogalmán alapszik. Útnak az élek és csúcsok azon sorozatát nevezzük, amit úgy kapunk, ha elindulunk egy csúcsból és az azon kiinduló élek valamelyikén továbbhaladunk, úgy, hogy közben sosem érintünk egy élt vagy csúcsot kétszer. Egy út hossza alatt a benne található élek számát értjük. Az út segítségével definiálhatjuk a két csúcs közötti távolságot: két csúcs távolsága a köztük lévő legrövidebb út hossza, illetve ha nem létezik a két csúcs között út, akkor a távolságukat végtelennek definiáljuk. Egy másik, az út fogalmán alapuló fogalom az összefüggőség. Összefüggőnek nevezzük a gráfot, ha bármely két csúcsa között van út. Amennyiben a gráf nem összefüggő, akkor úgynevezett komponensekre bontható, ahol a komponensek alatt az összefüggő részgráfokat értjük.

Véletlen (vagy random) gráfnak nevezzük azokat a gráfokat, amelyeknél az élek elhelyezése valamilyen sztochasztikus szabály szerint történik (ilyenekre később mutatunk példákat). Egy ilyen gráfban beszélhetünk az óriás komponensről, amely egy olyan komponens, aminek mérete (csúcsainak száma) a teljes gráf méretével skálázik, azaz a végtelen méretű gráfban maga is végtelen méretűvé válik.

A gráfok matematikai kezelésére egy módszer a szomszédsági mátrix. Az N elemű gráfhoz az $\{x_{ij}\}$ $N \times N$ mátrixot rendeljük, hogy

$$x_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{ha } i \text{ és } j \text{ között van él} \\ 0 & \text{ha } i \text{ és } j \text{ között nincs él} \end{cases} \quad (2.1)$$

ahol i és j két csúcsot jelöl és x_{ii} értelemszerűen nulla. Bár például a mátrix sajátértékeiből lehet következtetni a gráf néhány tulajdonságára, a nagyméretű véletlen gráfok jellemzésére a sokkal egyszerűbb kezelhetőséget lehetővé tevő statisztikus leírásokat használjuk.

A legalapvetőbb statisztikája a véletlen gráfoknak $P(k)$, a csúcsok fokszámai-

nak eloszlása, azaz a gráf fokszámeloszlása. Korrelációt az asszortativitással szokás mérni. Az i csúcs $k_{nn,i}$ legközelebbi szomszéd átlagfokszáma azon csúcsok átlagfokszáma, amelyek i -vel közvetlenül össze vannak kötve egy éllel. Ebből a $k_{nn}(k)$ asszortativitást úgy kapjuk, hogy a $k_{nn,i}$ mennyiségeket átlagoljuk minden olyan i -re, aminek a fokszáma k . Asszortatívnak nevezünk egy hálózatot, ha $\partial k_{nn}(k)/\partial k$ pozitív, és diszasszortatívnak nevezjük, ha negatív.

A legelőször megalkotott véletlen gráf modell az úgynevezett Erdős–Rényi gráf [29].^{3,4} Az Erdős–Rényi gráf eredeti definíciójában egy N csúcsú gráf, amelyben E darab él van véletlenszerűen elhelyezve. A modellnek egy módosított változata, amikor nem fix mennyiségű élt helyezünk el, hanem két csúcs között p valószínűséggel húzunk be egy élt [30]. Világos, hogy a termodinamikai határesetben ($N \rightarrow \infty$) a két modell a

$$pN(N-1)/2 = E \quad (2.2)$$

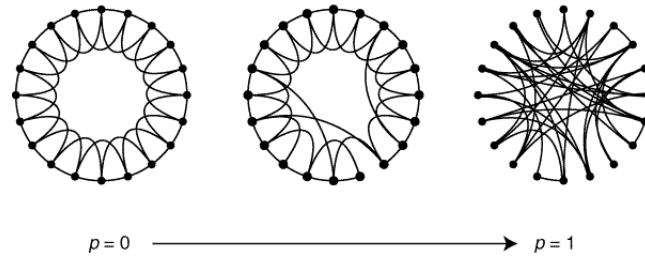
választás mellett statisztikailag ekvivalens. A második megfogalmazásnak az az előnye, hogy így egy konkrét él megléte vagy hiánya független lesz a többi éltől. Érdemes megjegyezni, hogy az Erdős–Rényi gráf fokszámeloszlása nagy gráfra Poisson-eloszlású.

A valós hálózatokkal kapcsolatban gyakran szokták emlegetni az úgynevezett kisvilág tulajdonságot, ami azt jelenti, hogy a csúcsok közötti átlagos távolság kicsi, rigorózusabban megfogalmazva, a csúcsok közötti átlagos távolság a csúcsok számának logaritmusával skálázik, vagy annál lassabban. Megmutatható, hogy az élek véletlenszerű elhelyezéséből már következik a kisvilág tulajdonság. Tekintve, hogy egy valós hálózatban az élek elhelyezkedését nagyon sok kiszámíthatatlan dolog befolyásolja, ez megmagyarázza, hogy a valós hálózatok miért kisvilág tulajdonságúak.

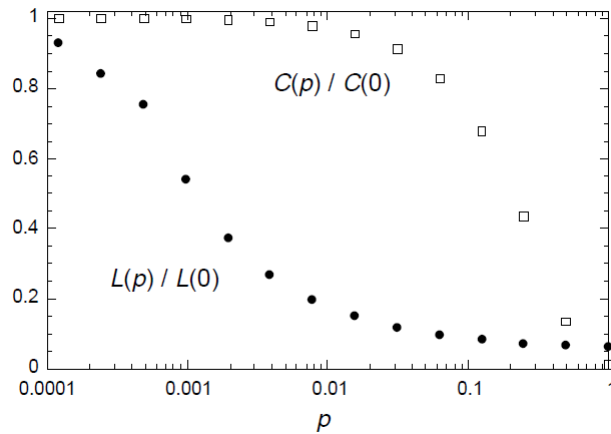
A valós hálózatok egy másik fontos tulajdonsága a klaszterezettséghez kapcsolódik, miszerint sok valós hálózat a kisvilág tulajdonság mellett nagy klaszterezettséget is mutat. A klaszterezettség azt jellemzi, hogy az élek mennyire koncentrálódnak bizonyos csúcsok köré. Egy lehetséges definíciója az, ha a 3-klikkek számának háromszorosát elosztjuk az összes lehetséges 3 elemű részgráf számával. Belátható, hogy a teljesen véletlen Erdős–Rényi modell nem ilyen, ellenben a Watts–Strogatz

³Erdős Pál (1913–1996), magyar matematikus

⁴Rényi Alfréd (1921–1970), magyar matematikus



2.8. ábra. A Watts–Strogatz modell szemléltetése a véletlenszerűség növelésével (ábra [31]-ből).



2.9. ábra. A Watts–Strogatz gráf tulajdonságai. L az átlagos távolság két csúc között, C pedig a klaszterezettség. A véletlenszerűség növelésével az átlagos távolság gyorsan csökken, míg a klaszterezettség sokáig megmarad (ábra [31]-ből).

gráf mindkét tulajdonsággal rendelkezik [31].^{5,6} A Watts–Strogatz gráfot a következő módon generáljuk: a csúcsokat elhelyezzük egy körben és minden csúcsot összekötjük a tőle jobbra és balra lévő második csúcscsal. Ezután minden csúcs balra induló élét p valószínűséggel átkötjük egy másik csúcshoz. A p paraméter szabályozza, hogy mennyire lesz véletlen a gráf, ahogyan azt a 2.8 ábrán láthatjuk. A Watts–Strogatz gráf fokszámeloszlása szintén Poisson-eloszlás.

A Watt-Strogatz gráfban már nagyon kicsi p esetén is közel a teljesen véletlen gráfoknál mért értékéhez csökken az átlagos távolság, míg a kezdeti nagyon szabályos körre jellemző klaszterezettség sokáig megmarad (lásd 2.9 ábra).

A valós hálózatok egyik jellemző tulajdonsága, hogy egy igen jelentős részüknek

⁵Duncan J. Watts (1921–), ausztrál fizikus

⁶Steven Strogatz (1959–), amerikai matematikus

hatványfüggvény alakú (skálafüggetlen) foksámeloszlása van. Az első modell amely lokális szabályokat alkalmazva skálafüggetlen hálózatot alakít ki, az a Barabási–Albert modell, amely a gráf növekedésével és az úgynevezett preferenciális kapcsolódással éri ezt el [32].^{7,8} A modellben m_0 méretű teljes gráfot veszünk, majd minden időlépésben hozzáadunk egy új csúcsot m éllel ($m < m_0$). Az m új élt a régi csúcsokhoz úgy kötjük hozzá, hogy annak a valószínűsége arányos a csúcs foksámaival. Ezzel a módszerrel egy $P(k) \sim k^{-3}$ foksámeloszlású hálózatot kapunk.

2.3. Matematikai modellek az epidemiológiában

Ebben a részben [27] kilencedik fejezete nyomán áttekintünk néhány alapvető epidemiológiai modellt (SI, SIS, SIR), majd két korábbi, konkrétan a HIV/AIDS-hez kapcsolódó munkát is bemutatunk. A munkák kiválasztásakor igyekeztünk olyanokat bevenni, amelyek kellőképpen kapcsolódnak a dolgozathoz és jól érzékeltetik, hogy milyen típusú kérdésekre keresik a választ a HIV/AIDS-szel kapcsolatban a miénkhez hasonló kutatások.

Több típusú epidemiológiai modell létezik. A legegyszerűbb fajta modellekben az emberek a fertőzés különféle stádiumaiban lehetnek, de egymással homogén módon hatnak kölcsön. Valamivel bonyolultabb, amikor a vírus stádiumain túl az embereket bizonyos kategóriákba sorolják (kor, társadalmi státusz, nem stb.). Az úgynevezett multiskálás modellek pedig olyan modellek, ahol a különböző skálákon külön kezelik a fertőzések terjedését, és a különböző skálák csatolnak egymáshoz (például egy egész világra kiterjedő járvány esetén felbontják földrészekre, országokra és városokra). Egészen részletes „mikroszkopikus” modelleket tesznek lehetővé az ágens alapú modellezés, ahol az egyes emberek térben mozognak és hatnak kölcsön (például egy város fontosabb pontjai közt közlekednek). Ez utóbbi kettő között helyezkednek el az olyan fajta modellek, amelyben egy hálózat segítségével az emberek részletes kapcsolatait vannak modellezve.

⁷Barabási Albert-László (1967–), magyar fizikus

⁸Albert Réka, magyar fizikus és biológus

2.3.1. Az SI, SIS és SIR modellek és a járványküszöb

Az SI, SIS és SIR betűszavak a *Susceptible*, *Infected* és *Recovered* vagy *Removed* angol szavak kezdőbetűit takarják (magyarul fogékony, fertőzött és meggyógyult vagy eltávolított), amelyek olyan paradigmatis modelleket takarnak, amelyekkel kiválóan bevezethetőek az alapvető járványtani gondolatok. A modellekben a három betű az egyének három lehetséges állapotát mutatják, tehát valaki lehet egészséges és fertőzhető (susceptible), fertőzött (infected), illetve meggyógyulhat és immunissá válhat (recovered) vagy meghalhat (removed). Ez utóbbi kettő a fertőzés lefutása szempontjából lényegében azonos. Az SI modellben az emberek csak az S állapotból az I állapotba kerülhetnek, az SIS modellben az I állapotból vissza lehet kerülni az S állapotba, míg az SIR modellben az S-ből az I-be, az I-ből pedig az R-be lehet csak jutni.

Legyen S , I és R a különböző állapotokban lévő emberek száma, N pedig a populáció mérete, az $s = S/N$ mintájára pedig s , i és r ezeknek a sűrűsége. Ha feltételezzük, hogy az emberek jól keverhető „gáz” módján hatnak kölcsön, akkor a kapcsolataik száma, k , helyettesíthető az átlagukkal, $\langle k \rangle$ -val. Ha fertőzésről feltételezzük, hogy minden egyes fertőzött ember βdt valószínűséggel fertőz meg egy egészséges embert, akkor a $\beta dt \ll 1$ határesetben $\beta \langle k \rangle i dt$ a megfertőződésének valószínűsége. Mivel az I állapotba bemenő „áram” is -el arányos és $s(t) = 1 - i(t)$ az SI modell az

$$\frac{di(t)}{dt} = \beta \langle k \rangle i(t)[1 - i(t)], \quad (2.3)$$

egyenlettel fogalmazható meg. Mint látható, az SI modellben egy idő után mindenki az I állapotba kerül.

Az SIS modell annyiban különbözik az SI modelltől, hogy abban a fertőzött ember μdt valószínűséggel visszakerül az S állapotba, így az 2.3 egyenlet a következőképpen módosul:

$$\frac{di(t)}{dt} = -\mu i(t) + \beta \langle k \rangle i(t)[1 - i(t)]. \quad (2.4)$$

Az SIR modell esetén az I állapotban lévő ember μdt valószínűséggel nem visszakerül az S állapotba, hanem az ezektől különálló R állapotba kerül, így itt az alábbi

egyenletek jelennek meg:

$$\frac{ds(t)}{dt} = -\beta\langle k \rangle i(t)[1 - r(t) - i(t)], \quad (2.5)$$

$$\frac{di(t)}{dt} = -\mu i(t) + \beta\langle k \rangle i(t)[1 - r(t) - i(t)], \quad (2.6)$$

$$\frac{dr(t)}{dt} = \mu i(t). \quad (2.7)$$

Érdemes megjegyezni, hogy mind az SIS, mind az SIR modellben, amennyiben $\mu \gg \beta$, úgy a megfertőzött egyének lényegében hamarabb gyógyulnak meg, mint hogy a fertőzést továbbadhatnák, így a fertőzés hamarosan eltűnik a rendszerből. Ha ellenben $\mu \ll \beta$, úgy első közelítésben, kis számú kezdeti fertőzött esetén, a μ -s tagok elhagyhatóak és visszakapjuk az SI modellt, így ekkor az SI modellhez hasonlóan a teljes populáció érintett lesz a fertőzésben. A következőkben megnézzük, hogy a két típusú végkifejlet között hol húzódik a határátmenet.

A fertőzés elindulásakor a fertőzött egyének száma kicsi a populáció többi részéhez képest, azaz $i \ll 1$, tehát elég megtartanunk az i -ben elsőrendű tagokat. Ekkor az SI modell leegyszerűsödik a

$$\frac{di(t)}{dt} = \beta\langle k \rangle i(t) \quad (2.8)$$

egyenletre, aminek a megoldása megadja kicsi t -re az i időfejlődését:

$$i(t) \simeq i_0 e^{\beta\langle k \rangle t}, \quad (2.9)$$

ahol i_0 a kezdeti sűrűsége a fertőzötteknek. A megoldás egyben definiálja a $\tau = (\beta\langle k \rangle)^{-1}$ időskálát a fertőzés elterjedésére. A fertőzés kitörését hasonló módon a két másik modellre is kiszámolhatjuk. Ismét csak az i -ben elsőrendű tagokat meghagyva mind az SIS, mind az SIR modellre az alábbi egyenletet kapjuk:

$$\frac{di(t)}{dt} = -\mu i(t) + \beta\langle k \rangle i(t), \quad (2.10)$$

ahol az SIR modellben r hasonlóan kis nagyságrendű, mint i . Az egyenlet megoldása,

hasonlóan a 2.8 egyenlet megoldásához, exponenciális,

$$i(t) \simeq i_0 e^{t/\tau}, \quad (2.11)$$

attól csak az időállandóban tér el, ami itt

$$\tau^{-1} = \beta \langle k \rangle - \mu. \quad (2.12)$$

Az izgalom abban rejlik, hogy míg az SI modell esetén τ csak pozitív lehet, addig itt ez nem feltétlenül van így, negatív τ esetén pedig a járvány nem terjed el a populációban, hanem lecseng. A

$$\tau^{-1} = \mu(R_0 - 1) > 0 \quad (2.13)$$

feltétel definiálja az $R_0 = \beta \langle k \rangle / \mu$ járványküszöböt, amelynek nagyobbak kell lennie 1-nél a járvány elterjedéséhez.

Eddig úgy vizsgáltuk a modelleket, hogy minden embernek ugyanannyi kapcsolata volt, de ez nyilvánvalóan nincs így a valóságban, ezért módosítsuk az egyenleteket! Vezessük be az $i_k = I_k / N_k$ típusú mennyiségeket, ahol N_k a k kapcsolattal rendelkező emberek száma, I_k pedig ezek közül azok, akik fertőzöttek. Feltételezve, hogy az azonos számú kapcsolattal rendelkező emberek statisztikailag ekvivalensek és bevezetve a Θ_k mennyiséget, amely a k kapcsolattal rendelkezők fertőzött szomszédjainak a sűrűsége, az SI modellre a következő egyenletet kapjuk:

$$\frac{di_k(t)}{dt} = \beta[1 - i_k(t)]k\Theta_k(t). \quad (2.14)$$

Az SIS és az SIR modellek hasonlóan átalakíthatóak. A számolások részletezése nélkül a nem homogén k esetén az SIR modellre az időskála

$$\tau = \frac{\langle k \rangle}{\beta \langle k^2 \rangle - (\mu + \beta) \langle k \rangle} \quad (2.15)$$

alakot ölti, míg a $\tau > 0$ feltételből a járványküszöbre a következő összefüggést kapjuk:

$$\frac{\beta}{\mu} = \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle - \langle k \rangle}. \quad (2.16)$$

Ezzel kapcsolatban egy gyakran emlegetett eredmény, hogy az olyan hálózatokban, ahol $\langle k^2 \rangle / \langle k \rangle \rightarrow \infty$, ott nulla a járványküszöb, azaz bármilyen fertőzés elterjedhet. Ez különösen azért érdekes, mert, mint látni fogjuk később, az emberi szexuális hálózatok is közel állnak ehhez. Természetesen ez a gyakorlatban nem valósul meg teljesen, hiszen egy véges hálózatban $\langle k^2 \rangle$ sosem lehet végtelen.

2.3.2. HIV/AIDS modellek: párhuzamos kapcsolatok és az akut fázis fontossága

Ebben a részben két olyan közleményt mutatunk be amelynek eredményeit a mi modellünk is produkálja, és jó példái, hogy a HIV/AIDS-szel kapcsolatban milyen modellező munkákat végeztek/végeznek.

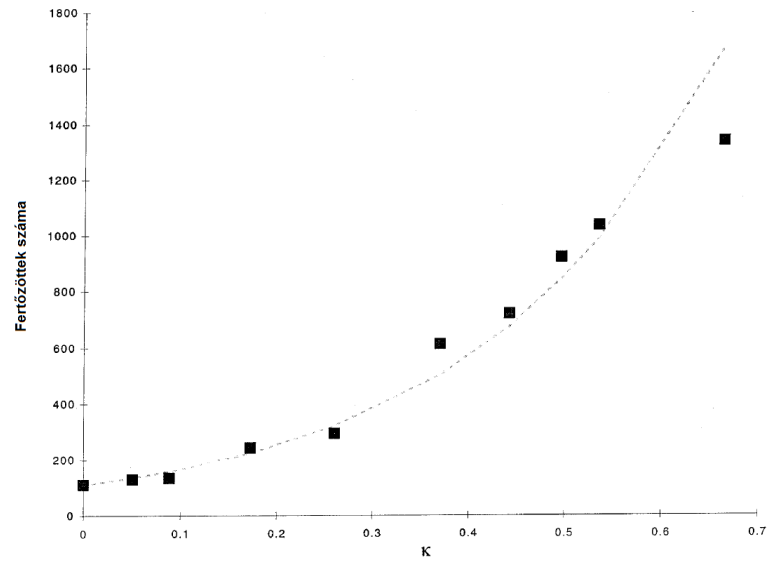
Az első munka a párhuzamos kapcsolatok fontosságát elemzi a HIV-vírus terjedésében [33]. Azt vizsgálják, hogy mennyiben befolyásolja a vírus elterjedését, ha a hálózatban a kapcsolatok a szekvenciális monogamizmushoz képest (amikor az embernek szigorúan egymás után, átfedés nélkül vannak a kapcsolatai) egyre inkább párhuzamosan futnak egymással. A párhuzamosság mérésére bevezetik a κ mennyiséget, amelynek a következő a definíciója: elkészítik az eredeti kapcsolati hálózat vonalgráfját, amelyben egy csúcs az eredeti gráfban egy él, és két csúcs akkor van benne összekötve, ha az eredeti gráfban a két élnek van közös csúcsa, majd κ -t ezen a gráfon értelmezik, mint a csúcsok átlagfokszáma.

A modellben az új élek ρ valószínűséggel keletkeznek, oly módon, hogy az figyelembe veszi a hálózatban már meglévő éleket, míg a bent lévő élek egy konstans σ valószínűséggel szűnnek meg. Az éleken a fertőzések egy napi konstans rátával fertőznek (0.05 valószínűséggel),⁹ a populáció egy 2000 fős heteroszexuális populáció és nincsen a modellben populációdinamika, azaz senki nem hal meg. Kezdőfeltételként egyetlen véletlenszerűen kiválasztott egyént fertőznek meg és fix ideig (öt évig) fut a szimuláció.

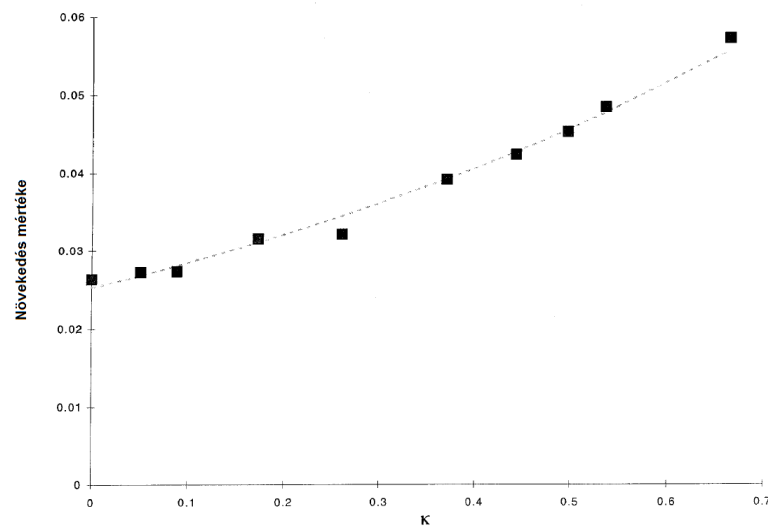
Azt találták, hogy a párhuzamos kapcsolatok nagymértékben növelik a járvány méretét (2.10 ábra) illetve sebességét (2.11 ábra). A járvány sebességét a fertőzött emberek számának megváltozásának logaritmusként értelmezték, a járvány elején mérve.

A másik munka részben erre reflektál [34]. Két ponton is kritizálja a korábbi

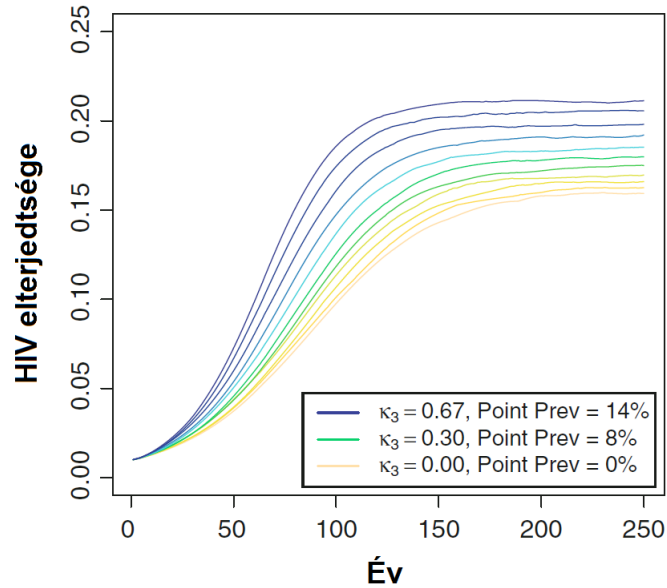
⁹A dolgozat egységességének érdekében a tizedesvessző helyett tizedespontot használunk [35].



2.10. ábra. A megfertőződöttek száma a párhuzamos kapcsolatok mértékének (κ) függvényében (ábra [33]-ból).



2.11. ábra. A járvány terjedésének sebessége a párhuzamos kapcsolatok mértékének függvényében (ábra [33]-ból).



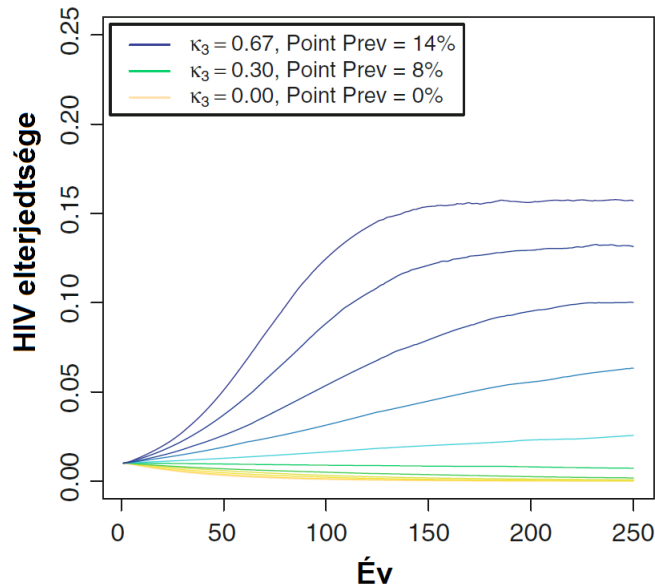
2.12. ábra. A HIV elterjedése konstans fertőzési ráta mellett (ábra [34]-ből).

munkát: egyrészt irreálisan magas fertőzési rátával dolgoztak (v.ö. a napi 5%-ot az általunk használt 3.1 táblázat értékeivel, amelyek nem is napi, hanem aktusenkénti valószínűségekre vonatkoznak), másrészt, hogy nem különböztettek meg stádiumokat a fertőzésben, ami jelentősen befolyásolná a járvány viselkedését.

A modellhálózat az előző munkából átvett hálózat, amelyhez képest csak a fertőzés dinamikájában van változás. Ennek a lényege, hogy három fázisra osztják a fertőzést, mégpedig elsődlegesre, tünetmentesre és tünetesre, amelyekhez mind különböző fertőzőképesség tartozik, és meghatározott ideig tartanak. A fertőzőképesség az elsődlegesben 0.0073, a tünetmentesben 0.0003, míg a tünetesben 0.0021. Van egy utolsó, negyedik fázis, amelyben az egyén nem fertőz és a végén meghal.

Az előzőhöz képest lényegesen kisebb fertőzési valószínűségek miatt itt a kezdeti fertőzöttek száma nem 1, hanem 1%, ami abban segít, hogy könnyen kiszűrjék a „rossz” kezdőfeltételek miatt nem elterjedő járványokat (ezzel a módszerrel mi is élni fogunk). Összesen 20000 fős populációt vizsgálnak és a szimulációkat 250 évig futtatják. A párhuzamosságokat a már előbb ismertetett κ -val, illetve az úgynevezett *point prevalence*-el jelölik, ami az adott időben több, mint egy partnerrel rendelkező emberek hányada.

Ezzel a modellel vizsgálják a párhuzamos kapcsolatok hatását a járvány méretére konstans fertőzési ráta esetén, ahol a fertőzési rátát úgy határozzák meg, hogy a



2.13. ábra. A HIV elterjedése változó fertőzési ráta mellett (ábra [34]-ből).

többfázisú fertőzési ráták időátlagával azonos legyen (2.12 ábra). Ezt összevetik a többfázisú fertőzési modell esetén kapott eredményekkel (2.13 ábra).

Az ábrákon jól látható, hogy a konstans esetben a párhuzamos kapcsolatok számának növelése nem befolyásolja drámaian a kialakuló fertőzés mértékét. Ezzel szemben a többfázisú esetben egyrészt nagyobb mértékben befolyásolja a járvány méretét a párhuzamosság, másrészt ebben az esetben megjelenik a kihaló fertőzés is: túlságosan kevés párhuzamosság esetén a vírus nem képes terjedni.

3. A modell

Ebben a fejezetben bemutatjuk a modellünket, miközben ismertetjük azokat az elveket és adatokat, amelyekre támaszkodtunk annak megalkotása során, részletesen kitérve a paraméterek megválasztásának kérdésére.

3.1. Célkitűzések

A modellünket igyekeztünk úgy alakítani, hogy az egyszerűség megtartása mellett számos konkrét adatot is beépíthessünk. Ez azért is volt fontos, mert a probléma a természeténél fogva elkerülhetetlenül tartalmaz társadalmi elemeket, amelyek nagy

különbséget mutatnak a világ különböző pontjain. Ennek okán igyekeztünk a modellt a fekete-afrikai társadalmi adatok alapján felépíteni, tekintve, hogy egyrészt itt él a legtöbb HIV fertőzött, másrészt itt van a legtöbb féle HIV-vírus is. Bár a HIV más úton is terjedhet, célunk az Afrikára főleg jellemző heteroszexuális kapcsolatokon keresztüli terjedés vizsgálata volt, így a modellben is csak ez található meg, továbbá emiatt a hipotetikus vizsgált közösségnek csak a szexuálisan aktív, a HIV terjedés szempontjából erősen érintett részét tekintjük.

A konkrét célunk a modellel az volt, hogy megvizsgáljuk azt a hipotézisünket, miszerint a populációban korábban jelenlévő vírus fajta nagymértékben csökkenti egy később megjelenő vírus fajta elterjedésének valószínűségét. Ez a hipotézis egyrészt megmagyarázná a HIV globális elterjedésében található alapító hatást, miszerint az Afrikán kívüli területeken tipikusan egy-egy altípus dominál, másrészt a két altípus közötti kompetíciónak a megértése két jövőbeni eseményre is adhat predikciót. Az egyik, hogy a közeljövőben várhatóan össze fognak érni a különböző populációkban dominánsan terjedő HIV altípusok, így fontos lehet tudni, hogy mit várunk ebben az esetben. A másik, pedig az, hogy amennyiben megjelenik egy adott területen egy új HIV mutáns, ami esetleg veszélyesebb (azaz a fertőzőképessége nagyobb), mint a jelenlegi domináns altípus, akkor annak mekkora esélye van elterjedni. A továbbiakban a két általunk vizsgált hipotetikus HIV altípust HIV₁ és HIV₂ névvel illetjük, amelyek hangsúlyozottan nem azonosak a HIV-1 és HIV-2 típusokkal, hanem a HIV-1 két hipotetikus altípusa.

A kitűzött célunk megvalósításához a modellünknek több fontos tulajdonsággal kellett rendelkeznie, amelyek mint kritériumok szerepeltek a megalkotása során. A modellnek egy dinamikus hálózatot kell létrehoznia, amely bizonyos társadalmi és biológiai viszonyokat visszatükröz. A hálózat nódusai heteroszexuális férfiak és nők, illetve heteroszexuális női CSW-k (Commercial Sex Worker),¹⁰ míg a hálózat élei az adott időszakban (a szimuláció időlépésében) aktív szexuális viszonyokat jelentik (a továbbiakban nők alatt kizárólag nem CSW nőket fogunk érteni). Az ilyen módon

¹⁰Szó szerint magyarul: kereskedelmi szex munkás. A fogalom alapvetően olyan személyeket takar, akik szexuális szolgáltatásokat nyújtanak, beleértve az olyan fizika kontaktus nem igénylő dolgokat is, mint például a rúd-tánc, de nem értendő bele az ezeket a személyeket menedzselő és a szex-iparban egyéb szolgáltatásokat végző személyek. Szűkebb értelemben, mint itt is, eufemizmus a prostituáltra, amely eufemizmus a tudományos irodalomban széles körben elterjedt. A használata melletti érv, hogy a prostituált szó negatív konnotációkkal jár, míg használata elleni érv, hogy a szex munkás kifejezés semlegességével elfedi, hogy számos esetben ezek az emberek áldozatok, sem mint munkások.

értelmezett hálózatnak az időfejlődése során fenn kell tudnia tartani a fekete-afrikai társadalomra jellemző szexuális viszonyokat. A nehézséget két dolog jelenti: egyrészt, hogy ezek a viszonyok tipikusan csak egy éves távlatban ismertek, azaz arra van információ, hogy az elmúlt egy év szexuális partnereinek a száma milyen eloszlást mutat. Másrészt, hogy az időfejlődés során az élek felbomlanak, új élek keletkeznek továbbá egyes nódusok megszűnnek és új nódusok keletkeznek és ezek során is fenn kell maradnia ennek az eloszlásnak.

3.2. A szimuláció egy időlépése

Tekintsük át röviden a szimuláció folyamatát, hogy a későbbi részleteket kontextusba helyezhessük! A szimuláció diszkrét Δt időlépésekben történik, ahol egy időlépés egy hét valós időnek felel meg. A hálózat a $t = 0$ időpillanatban kizárólag nódusokból áll, vírusok és élek nélkül. Innen indítva egy rövidebb T_s ideig vírusok nélkül léptetjük a rendszert, hogy stabilizálódjon a hálózat szerkezete. Ezután be-rakjuk a HIV₁, majd egy T_d várakozási idő után a HIV₂ vírust a rendszerbe. Bár a valóságban egy fertőzött emberben rengeteg vírus részecske van, a továbbiakban ezekre egyetlen vírusként fogunk hivatkozni.

Egy időlépésben az alábbi folyamatok játszódnak le, az itt megadott sorrendben:

1. Fertőzésdinamika (amennyiben található vírus a hálózatban):
 - (a) szexuális aktusok és az ezek következtében fellépő fertőzések;
 - (b) a fertőzések öregedése (akut-krónikus fázisváltás).
2. Populációdinamika:
 - (a) meghatározott nódusok törlése a hálózatból az éleikkel együtt;
 - (b) új nódusok hozzáadása a hálózathoz, élek nélkül.
3. Éldinamika:
 - (a) meghatározott élek eltávolítása a hálózatból;
 - (b) fél-élek generálása;
 - (c) a nódusok által megjegyzett statisztikák frissítése;

jele	leírása	értéke
N_m	a férfiak száma a populációban	10000
N_f	a nők száma a populációban	10000
N_c^0	a CSW-k száma a $t = 0$ pillanatban	1
γ_m^0	a férfi éves fokszámoszlás kitevőjének <i>a priori</i> értéke	2.93 [36]
γ_f^0	a női éves fokszámoszlás kitevőjének <i>a priori</i> értéke	3.9 [36]
K_c	a CSW-k éves fél-éleinek száma	400 [36]
$\kappa_{\min}$	az éves fokszámoszlások alsó levágása	1
p_b	egy férfi-nő él időlépésre vett felbomlási valószínűsége	0.019
λ	a heti aktusok számát jellemző eloszlás paramétere	2 [42, 43]
ν_1^a	a HIV ₁ fertőzési valószínűsége (akut fázis)	0.026 [37]
ν_1^c	a HIV ₁ fertőzési valószínűsége (krónikus fázis)	0.001 [38]
ν_2^a	a HIV ₂ fertőzési valószínűsége (akut fázis)	0.026
ν_2^c	a HIV ₂ fertőzési valószínűsége (krónikus fázis)	0.001
T_{acute}	az akut fertőzés hossza (hetekben)	12 [37]
T_{age}	egy nódus maximális életkora (hetekben)	1820
$T_{\text{AIDS}}^{\min}$	HIV/AIDS miatti halál legkorábbi időpontja (hetekben)	156 [39, 40]
$T_{\text{AIDS}}^{\max}$	HIV/AIDS miatti halál legkésőbbi időpontja (hetekben)	1040 [39, 40]
T_s	a szimuláció vírusmentes időlépéseinek száma (hetekben)	100
T_d	az első és a második vírus elengedése közti idő	változó

3.1. táblázat. Referencia a modellben található paraméterekhez (azaz az előre megadott mennyiséghez). Amennyiben külön nem tüntettük fel, úgy ezekkel a paraméterekkel indítottuk el a szimulációkat.

- (d) fél-élek párosítása élekké, a férfiak és nők párosíthatatlan fél-éleinek átmentése a következő időlépésre.

A fejezet további részében ezeket a lépéseket fogjuk részletezni.

3.3. Éldinamika

A szexuális kapcsolatok hálózatához a konkrét adatainkat Burkina Faso a fővárosában, Ouagadougouban készült felmérésre alapoztuk [36]. Jelölje k_i^m az i -edik férfi, k_i^f az i -edik nő, k_i^c az i -edik CSW, k_i pedig tetszőleges nódus pillanatnyi partnereinek számát, azaz a csúcsok fokszámainak (az m , f és c indexek az angol male, female szavak illetve a CSW rövidítése). Hasonlóan jelölje K_i^m , K_i^f , K_i^c és K_i az elmúlt egy év partnereinek számát - amit nevezzünk éves fokszámnak -, illetve $P(K^m)$ és $P(K^f)$ a

férfi és női éves fokszaomok eloszlasát (sűrűségfüggvényét). A Burkina Faso-i felmérés szerint a férfiak esetében

$$P(K^m) \sim (K^m)^{-\gamma_m}, \quad (3.1)$$

ahol $\gamma_m = 2.93 \pm 0.10$, míg a nők esetében

$$P(K^f) \sim (K^f)^{-\gamma_f}, \quad (3.2)$$

ahol $\gamma_f = 3.9 \pm 0.2$. A CSW-k esetében az elmúlt évbéli partnerek számának átlagáról számolnak be, miszerint $\langle K^c \rangle = 400 \pm 50$.

A konkrét hálózat generálásakor minden egyes nódusnak meghatározunk egy úgynevezett *a priori* éves fokszaomot. Jelölje ezeket rendre κ^m , κ^f és κ^c , eloszlasaikat pedig $P(\kappa^m)$ és $P(\kappa^f)$! Ezeket az eloszlasokat 3.1 és 3.2 egyenletek alapján

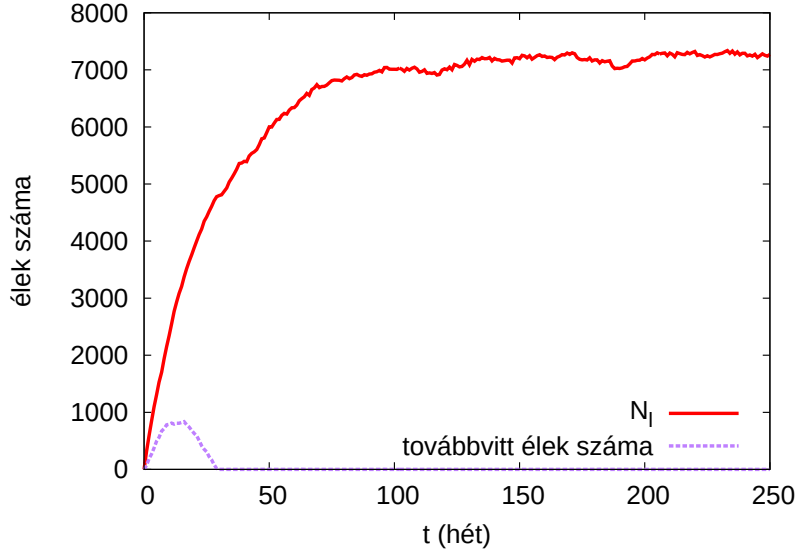
$$P(\kappa^m) \sim (\kappa^m)^{-\gamma_m^0}, \quad (3.3)$$

illetve

$$P(\kappa^f) \sim (\kappa^f)^{-\gamma_f^0}, \quad (3.4)$$

alakban vettük fel, ahol $\gamma_m^0 = 2.93$ és $\gamma_f^0 = 3.9$. A CSW-k esetében a $\kappa_c = 400$ választással éltünk minden CSW nódus esetében. Az eloszlasok alapján minden nódusnak generálunk egy véletlenszerű κ -t, illetve a CSW nódusokhoz hozzárendeljük a 400-at. Megjegyezzük, hogy míg k és K természetesen csak diszkrét értékeket vehetnek fel, addig κ folytonos.

A szimuláció egy időlépésében minden nódushoz hozzárendelünk úgynevezett fél-éleket, mégpedig az i -edik nódushoz $\kappa_i/52$ valószínűséggel. Amennyiben ez a mennyiség nagyobb lenne 1-nél, úgy az egészrészének megfelelő mennyiségű fél-élt mindenképpen hozzárendelünk és a törtrészével egyenlő valószínűséggel rendelünk hozzá még egyet. Az így generált fél-éleket véletlenszerűen összepárosítjuk egymással, oly módon, hogy először a férfiak éleit párosítjuk össze a nők éleivel. Amennyiben kevesebb női fél-él van, mint férfi, akkor a fennmaradó férfi fél-éleket a CSW fél-élekkel párosítjuk. Ha ezek után marad még párosítatlan férfi fél-él, úgy ezeket a fél-éleket átmentjük a következő időlépésre és a kompenzációjukhoz szükséges számú CSW-t helyezünk a rendszerbe. Ha véletlenül előfordulna, hogy női fél-élből van több, mint férfi fél-élből, akkor a fennmaradó női fél-élet is átmentődnek a következő időlépésre,



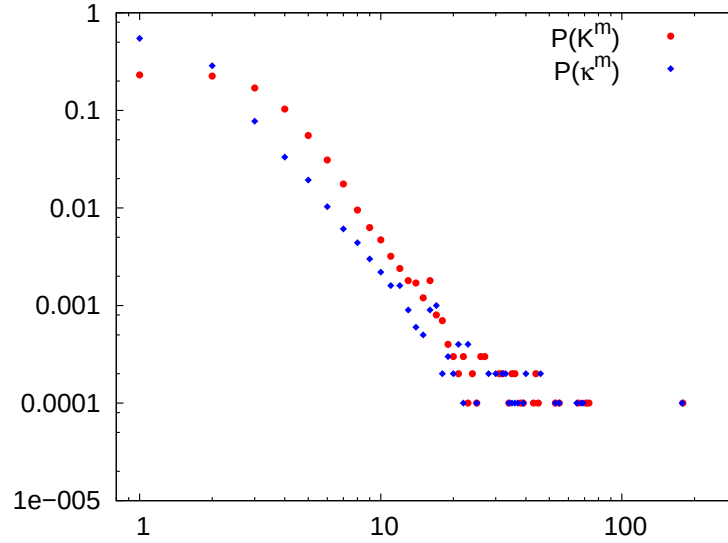
3.1. ábra. A hálózatban található élek számának és az adott időlépésben párosítatlanul maradt fél-élek számának alakulása az idő függvényében egy konkrét esetben. A hálózatban található fél-élek száma egy rövid tranzienst követően gyakorlatilag 0-ra zuhan és az élek száma stabilizálódik. A futtatási paramétereket lásd 3.1 táblázatban. Az élek számának több futtatás alapján számolt értéke 7284, részletekért lásd 3.2 táblázatot.

de ebben az esetben más nem történik. A CSW-k számának időbeli alakulását lásd a 3.6 ábrán.

Férfiak és nők között nem megengedettek a dupla élek. Amennyiben a véletlenszerű párosítás során előállna az a helyzet, hogy az érintett férfi és nő között már van egy él, úgy az érintett fél-élek átmentésre kerülnek a következő időlépésre. A férfiak és CSW-k között ellenben megengedettek a többszörös élek, ami kompenzálja a férfi-CSW élek rövidebb élettartamát.

Mivel mind a $P(\kappa^m)$, mind a $P(\kappa^f)$ eloszlások szingulárisak lennének a 0-ban, ezért mindkét esetben meg kell határozni egy $\kappa_{\min}$ -t, aminél kisebb értékeket nem vehet fel sem κ^m , sem κ^f . Az egyszerűség kedvéért ez mindkét esetben azonos érték, $\kappa_{\min} = 1$, ami egy egyszerű és természetes választás.

Az így kialakuló élek csak egy meghatározott időtartamig élnek. A férfi és CSW közötti él mindössze egyetlen időlépésig marad fenn, az i -edik férfi és a j -edik nő közötti él pedig minden időlépésben $\frac{1}{2}p_b(\kappa_i^m + \kappa_j^f)$ valószínűséggel szűnik meg, vagyis feltételezzük, hogy a magasabb fokszámú (promiszkuisabb) egyének kapcsolatai rövidebb élettartamúak. Amennyiben a valószínűség értéke nagyobbra jönne ki, mint 1,



3.2. ábra. A férfiak megvalósuló (piros) és *a priori* (kék) éves fokszámeloszlása, egy konkrét esetben. A futtatási paramétereket lásd 3.1 táblázatban, a megvalósuló eloszlás kitevőjének több futtatásra számolt értéke $\gamma_m = 3.3$, részletekért lásd 3.2 táblázatot.

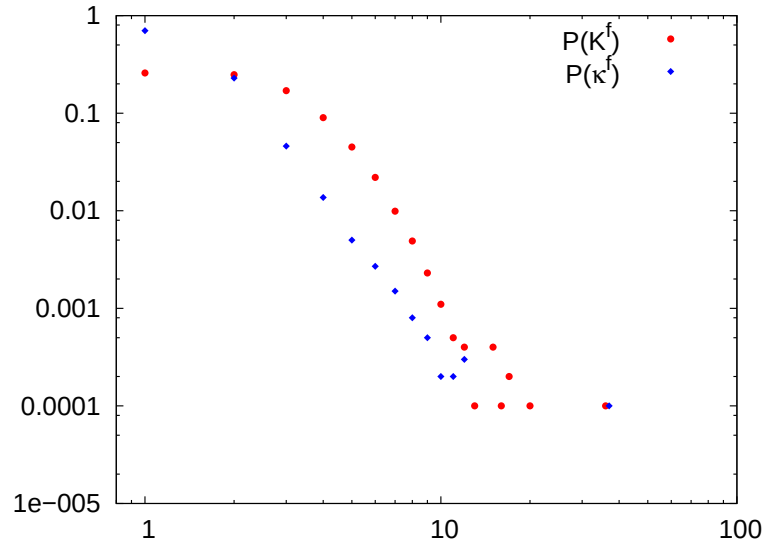
úgy az él csak egy időlépésig marad fenn. A p_b értékének megválasztásáról bővebben lásd a 3.4 részt.

Az itt ismeretettett dinamika hatására kialakuló éves férfi és női fokszámeloszlásokat a 3.2 és 3.3 ábrákon láthatjuk. A piros pontok mindkét esetben a ténylegesen megvalósuló $P(K)$ eloszlás egy konkrét futtatásra, míg a kék pontok a $P(\kappa)$ eloszlások. A kialakuló éves fokszámeloszlások kitevőjének meghatározására a [41]-ben ismertetett módszert használtuk, $K_{\min} = 4$ -el számolva. A 3.4 ábra a férfiak és nők pillanatnyi fokszámeloszlását mutatja.

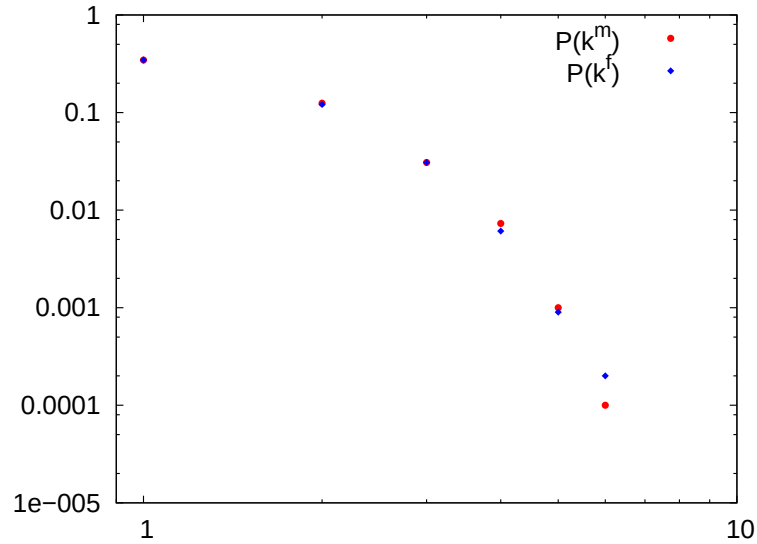
A hálózat időbeni stabilitását a 3.1, 3.5 és 3.6 ábrákon lehet megfigyelni. A kezdeti tranziens után az élek száma, a férfiak és nők éves fokszám-eloszlásának kitevői és a CSW-k száma is stabilitást mutat, a következő időlépésre átvitt fél-élek száma pedig közel nulla lesz.

3.4. Fertőzésdinamika

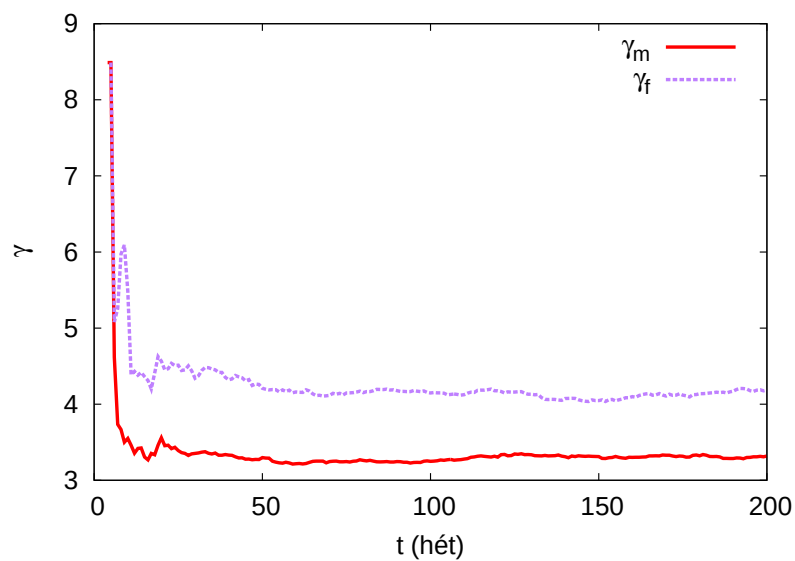
A hálózat élein minden héten, azaz minden időlépésben meghatározott számú szexuális aktus zajlik. A férfi-CSW éleken ez minden alkalommal egyetlen aktus. A férfi-nő éleken ez egy véletlen szám, amit minden időlépésben újragenerálunk.



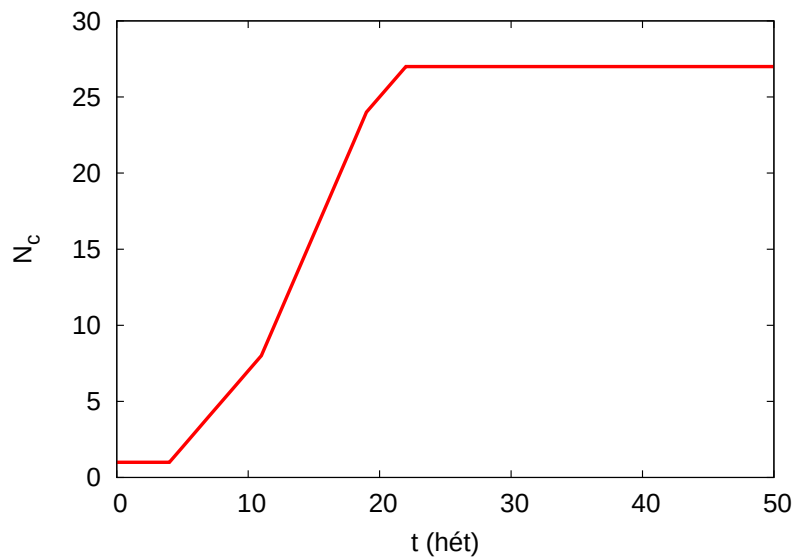
3.3. ábra. A nők megvalósuló (piros) és *a priori* (kék) éves fokszámeloszlása, egy konkrét esetben. A futtatási paramétereket lásd 3.1 táblázatban, a megvalósuló eloszlás kitevőjének több futtatásra számolt értéke $\gamma_f = 4.1$, részletekért lásd 3.2 táblázatot.



3.4. ábra. A férfiak (piros) és nők (kék) pillanatnyi fokszámeloszlása egy konkrét esetben. A futtatási paramétereket lásd 3.1 táblázatban. A nagyon közeli értékek miatt nehezen látszik, de a férfiaknak több éle van, mint a nőknek.



3.5. ábra. A férfi (piros) és női (lila) éves foksámeloszlás hatványkitevőjének időfüggése, egy konkrét esetben. A hálózat rövid tranziens után stabilizálódik. A futtatási paramétereket lásd a 3.1 táblázatban.



3.6. ábra. A CSW-k számának időfüggése, egy konkrét futtatásra. A hálózat rövid tranziens után stabilizálódik. A futtatási paramétereket lásd 3.1 táblázat, a CSW-k számának több futtatásra vett átlaga 26.4, a részletekért lásd a 3.2 táblázatot.

A számot egy $\lambda = 2$ átlagú Poisson-eloszlásból húzzuk, azzal a feltétellel, hogy amennyiben a szám 0 lenne, újrahúzzuk mindaddig, amíg nem lesz 0-tól különböző. Erre azért van szükség, mert már magának egy élnak a létezése feltételezi, hogy szexuális kapcsolat van a két ember között, ezért a nulla szexuális aktus értelmetlen lenne. Amennyiben az él valamelyik végén fertőzött egyén található, úgy az a partnerét a szexuális aktusok számaszora fertőzheti meg. A heti átlagos aktusok számát irodalmi adatokból becsültük [42, 43], az eloszlás alakját azért így választottuk, mert ez egyszerű, másrészt a definiálásához elég az átlag ismerete.

A modellünkben a HIV fertőzésnek két fázisa van, az akut és a krónikus. Ha egy egészséges nódus megfertőződik HIV-vel, akkor akut fázisba kerül a fertőzése, amely 12 hétig tart [37], majd a 12 hét letelte után krónikus fázisba lép. Akut fázisban a HIV₁ vírus fertőzőképessége $\nu_1^a = 0.026$ [37], a HIV₂ vírusét pedig vagy ugyanekkorára vagy nagyobbra állítottuk. Krónikus fázisban a HIV₁ fertőzőképessége $\nu_1^c = 0.001$ [38], a HIV₂ vírusét pedig szintén ugyanekkorára vagy nagyobbra állítottuk. A fertőzőképesség azt jelenti, hogy egyetlen aktus során az adott fázisban lévő fertőzött egyén az egészséges partnerét ekkora valószínűséggel tudja megfertőzni.

Amennyiben mindkét nódus fertőzött az él két végén, akkor a lehetséges kimenetek a következők: ha mindkét nódusban ugyanaz a vírus van, akkor nem történik semmi. Ha a két nódusban különböző vírus van, akkor ezek megpróbálják felülfertőzni egymást. A felülfertőzés folyamata heti több szexuális aktus esetén is úgy történik, hogy a felülfertőzés kiszámolása előtt tárolásra kerül a két nódus állapota, minden aktus során az eredeti állapotok kerülnek összevetésre, és ha bármelyik aktus során bármelyik irányban sikerül a felülfertőzés, úgy azok csak az időlépés legvégén, az összes nódusra egyszerre történnek meg. Így előfordulhat, hogy két nódus fertőzést cserél.

Amennyiben egy vírus felülfertőz egy másik vírust, akkor az eredeti vírust kicseréljük a felülfertőző vírusra, de a fázisa ugyanabban az állapotban marad. Tehát például, ha az A férfi megfertőződik HIV₁-el a $t = 10$ -ben, majd $t = 14$ -ben felülfertőződik HIV₂-vel, akkor a HIV₂ akut fázisban lesz benne, de nem $t = 26$ -ig, hanem csak az eredeti akut fertőzés hosszáig, azaz $t = 22$ -ig.

A felülfertőződés kiszámítása úgy történik, hogy először a felülfertőzni próbáló vírus az éppen aktuális fertőzési valószínűségével (ν^a vagy ν^c) megpróbálja megfertőzni a másik nódust. Amennyiben ez az esély bejön, tehát egy egészséges embert megfertőzne, akkor a két vírus (tehát az eredeti és a felülfertőzni próbáló) közül az

egyik marad bent, olyan esélyekkel, ahogy az akut fertőzéseik aránylanak egymáshoz. Tehát az emberben a felülfertőzés után $\nu_1^a/(\nu_1^a+\nu_2^a)$ eséllyel a HIV₁ vírus, míg $\nu_2^a/(\nu_1^a+\nu_2^a)$ eséllyel a HIV₂ vírus lesz.

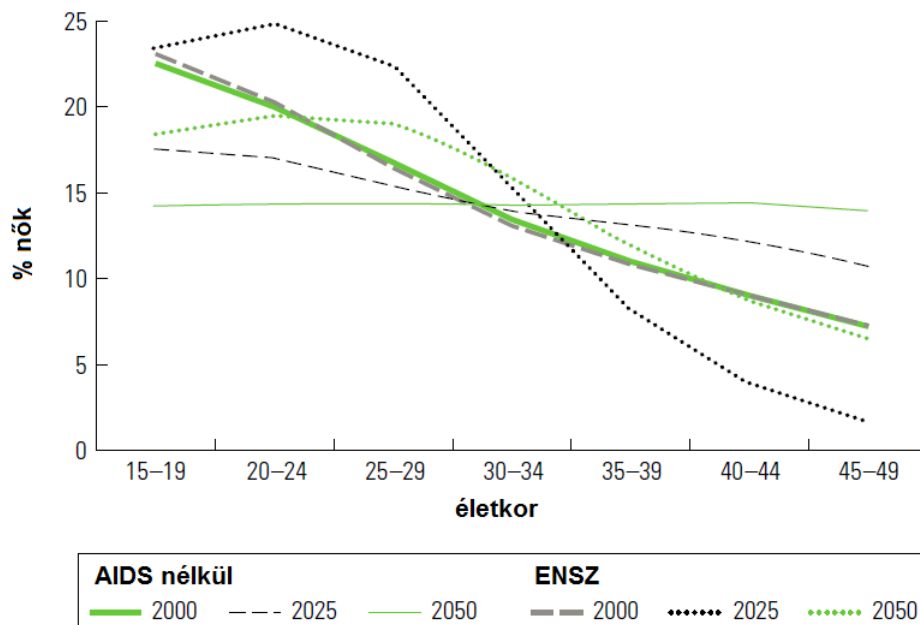
Ezt a sémát azért választottuk, mert az akut fertőzés kiugróan magas vírus-szintje (és az ezzel járó magas fertőzőképesség) olyan feltételeken alapul, amelyek az első fertőzés akut fázisának végére megváltoznak, és ez feltehetően minden további felülfertőző változat számára megakadályozza újabb akut "víruscsúcs" kiváltását. Egyrészt az akut stádiumban a HIV rendkívüli gyorsasággal megfertőz és elpusztít egy óriási limfocitapopulációt, amely a bélfal immunrendszerében működik [44]: ez egyszeri, visszafordíthatatlan folyamat. Másrészt az akut fázis végére alakul ki a HIV elleni immunválasz, ami feltehetőleg szintén hozzájárul a víruscsúcs lecsengéséhez [45], és a HIV változatossága ellenére a további altípusok szaporodását is képes legalább részlegesen gátolni. A két tényező relatív fontossága máig sem dőlt el, de mindkettő abba az irányba mutat, hogy az akut víruscsúcs egyszeri és megismételhetetlen esemény, ami így az elsőnek fertőző vírusváltozatot részesíti előnyben.

3.5. Populációdinamika

A modellezett populáció a teljes populációnak a HIV fertőzés szempontjából rizikócsoporthoz tekinthető része. Mivel a HIV-vel kapcsolatos felmérések rendre a 15 és 49 év közötti lakosságról szólnak (lásd például: [16, 46]), ezért mi is ezt választottuk a populációnk életkorának két végpontjául. Ennek megfelelően egy nódus maximálisan 1820 időlépést tölthet el a hálózat részeként.

A rendszerből kétféleképpen lehet kikerülni: egyrészt öregedés által, azaz az 50-ik születésnap után már nem tekintjük a rizikócsoporthoz tartozónak a nódust és törlésre kerül a hálózathoz az éleivel együtt, másrészt HIV fertőzés hatására lehet kikerülni. Ez utóbbi úgy történik, hogy ha valaki frissen fertőződik meg HIV-vel (azaz felülfertőzés esetén nem), akkor egy 156-tól 1040-ig terjedő intervallumú egyenletes eloszlásból hozzárendelünk egy számot, ami megmondja, hogy hány hét múlva fog elhunyni AIDS-ben. Ez egy 3-20 éves intervallumnak felel meg. Bár maga a két végpont és az eloszlás nem szigorú tudományos adatokon nyugszik, a modellünk számára megfelelő és egyszerű, a végpontok pedig indokolhatóak [39, 40].

Amennyiben valamelyik nódus törlésre kerül a hálózathoz, úgy egy ugyanolyan típusú (férfi, nő, CSW) nódus kerül a rendszerbe, a lehető legfiatalabb korban,



3.7. ábra. A nők koreloszlása Botswanában és két különböző predikció ennek változására. Az AIDS-mentes predikció 2050-re egyenletes eloszlást jósol (vékony zöld vonal). Fekete-Afrikában a HIV/AIDS vezető oka a halálnak, Botswanában az esetek több mint 20%-ért felelős, egyben a leggyakoribb konkrét oka a halálnak [47] (ábra [48]-ból).

15 évesen. A populáció mérete így konstans a CSW-k számának kialakulása miatti kezdeti tranzienszt leszámítva. Ezzel a módszerrel ugyan elhanyagoltunk számos halálokot, de egyrészt mi kifejezetten a HIV/AIDS fertőzést szeretnénk vizsgálni, másrészt Fekete-Afrikában az AIDS vezető oka a halálnak, így jó közelítésnek tűnik. Egy botswanai felmérés szerint a népesség több mint 20% AIDS következtében halálozik el, ami egyben a leggyakoribb konkrét oka a halálnak [47]. A populáció kezdőbeállítása, hogy a $t = 0$ időpillanatban a koreloszlása a 15 és 49 év között egyenletes. Ez egyrészt egyszerű, másrészt elképzelhető, hogy HIV/AIDS nélkül lehetne ilyen az eloszlás (lásd 3.7 ábra).

4. Eredmények

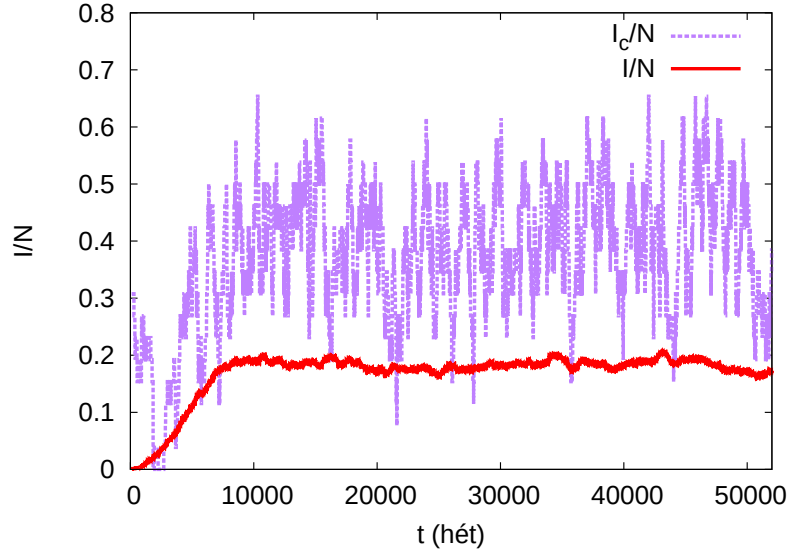
Ebben a részben elemezzük a modell működését. Először megvizsgáljuk, hogyan viselkedik a modell, amennyiben a populációban csak a HIV_1 van jelen. Ezt összevetjük korábbi eredményekkel, illetve valós mérési adatokkal, majd rátérünk a HIV_1

jele	leírása	értéke
N_c	a CSW-k száma a kezdeti tranziens után	26.4 ± 0.3
γ_m	a férfi éves-fokszámeloszlás megvalósuló kitevője	3.280 ± 0.003
γ_f	a női éves-fokszámeloszlás megvalósuló kitevője	4.139 ± 0.006
N_1	az élek száma a tranziens után	7284 ± 14
α_m	a férfi pillanatnyi fokszámeloszlás kitevője	5.10 ± 0.01
α_f	a női pillanatnyi fokszámeloszlás kitevője	5.11 ± 0.01
I_c/N_c	a fertőzöttek aránya a CSW-k között ($t \rightarrow \infty$)	0.38 ± 0.02
I_p/N_p	a fertőzöttek aránya a férfiak és nők között ($t \rightarrow \infty$)	0.184 ± 0.004

3.2. táblázat. Referencia a modellhálózat emergens tulajdonságaihoz. Az itt bemutatott értékek a 3.1 táblázat értékeivel készült szimulációk eredménye. Az értékek 100 futtatás átlagai, a hibák pedig a 100 futtatás alapján számolt standard hibák, amely így a kitevők esetében nem veszi figyelembe az alsó levágás megválasztásából és az illesztésből származó hibákat. A pillanatnyi fokszámeloszlásnál a kevés adatpont miatt kifejezetten csak tájékoztató jellegű adat.

jele	leírása
N	az emberek száma
I	a fertőzött emberek száma
$I_{>0\%}$	a futtatások azon hányada amelyekben a kérdéses HIV legalább 1 embert fertőz
$I_{>1\%}$	a futtatások azon hányada amelyekben a kérdéses HIV a teljes populáció nagyobb mint 1%-át fertőzi

4.1. táblázat. Referencia a vírusterjedés vizsgálata közben mért mennyiségekhez. Az esetleg előforduló indexek jelentése: c – CSW; p – férfiak és nők; 1 – HIV₁; 2 – HIV₂. Például az I_p^1 a HIV₁-el fertőzött férfiak és nők száma. A $\langle \rangle$ a független futtatásokra való átlagolást jelenti. Az index hiánya esetén a mennyiség vagy mindenkire/mindkét vírusra vonatkozik, vagy az ábrafeliratok és a szöveg igazítanak el. Ha külön nincs említve, akkor az értékek 7000 időlépés után kialakuló helyzetben mért értékek, 100 független futtatás alapján számolva.



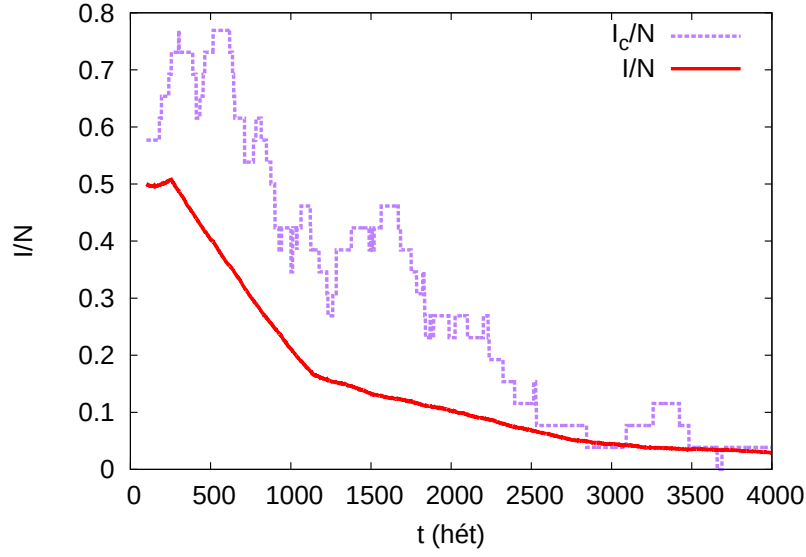
4.1. ábra. A HIV₁ stabil fertőzésének kialakulása a 3.1 táblázatban feltüntetett értékek mellett, 8 CSW kezdeti megfertőzésével indítva, egy konkrét futtatásra. A kialakuló fertőzés szintje több futtatás alapján 18.4%, részletekért lásd a 3.2 táblázatot. Az eredmény kvalitatíve megfelel a valóságnak, de kvantitatívan a CSW-k között túl alacsony, míg a populáció egészében túl nagy a fertőzött emberek aránya. Az eltérés lehetséges okairól lásd az 5. részt. A stabilizáció időskálája durván 200 év, ami szintén nagyságrendileg jó. A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban.

és HIV₂ közötti kompetíciós dinamika vizsgálatára.

4.1. A modell viselkedése egyetlen vírus esetén

A 4.1 ábrán láthatjuk, hogy a 3.1 táblázatban használt paraméterek mellett, a CSW-k 30%-ából (itt konkrétan 8 CSW) indítva a HIV₁ fertőzést, egy konkrét esetben, hogyan alakul ki egy stabil fertőzés a populációban. A stabil fertőzés kialakulásához nagyságrendileg 10000 hét szükséges, ami durván 200 év. Ez nagyságrendileg megegyezik a 2.1.2 részben bemutatott időskálával, de annál 2-3-szor nagyobb, így egy jó kvalitatív becslés csupán.

Érdeemes összevetni a kialakuló fertőzöttségi szintet valós adatokkal. Burkina Faso fővárosáról rendelkezünk néhány konkrét mérési adattal, amelyek szerint a CSW-k 58%-a [49], illetve a terhes nők közel 8%-a [50] fertőzött HIV-vel. A 3.2 táblázatban megtalálható a kialakuló fertőzés szintjének 100 független futtatásra vett statisztikája. Ebből látszik, hogy a kvalitatívan helyes viszony itt is fennáll,

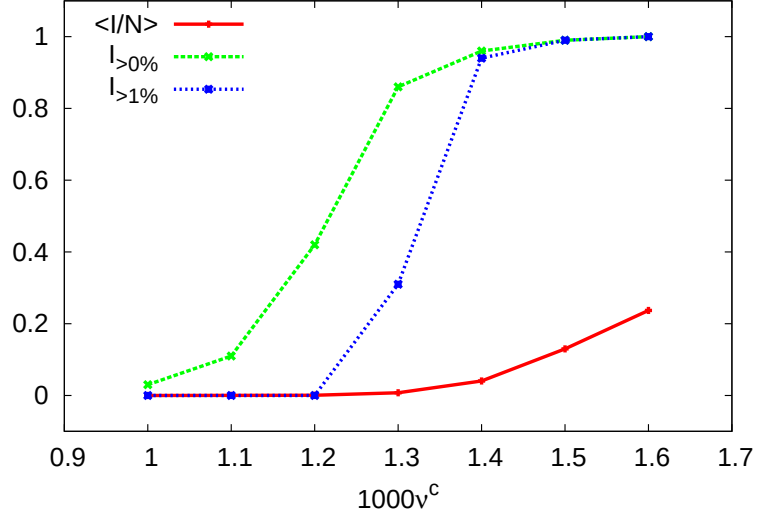


4.2. ábra. A HIV₁ fertőzés kihalása, amennyiben nincs akut fázis ($\nu_1^a = \nu_1^c = 0.001$). A vírus ebben az esetben még akkor is kihal, ha előtte mesterséges szituációt teremtve a populáció felét megfertőzzük. Az ábrán egy konkrét futtatás szerepel, a 3.1 táblázatban található paraméter értékek mellett (kivéve a ν_1^a). Az eredmény konzisztens a 2.3.2 szakaszban tárgyalt eredményekkel.

tehát a CSW-k között nagyobb, 38% a fertőzöttek aránya, míg a populáció többi részében kevesebb, 18.4% a fertőzöttek aránya, de nincs meg a valós adatok közötti több, mint hétszeres különbség. Ugyan a p_b felbomlási valószínűség állításával a fertőzöttség szintje állítható, mind a CSW-k, mind a populáció egészében egyszerre nem állítható be a valós érték, ezért is döntöttünk ennek a köztes értéknek a használata mellett, amellyel jól kezelhető fertőzés alakul ki és kvalitatívan megfelelő. Az eltérés lehetséges okairól lásd az 5. részt.

A 4.2 ábrán egy mesterséges szituációt láthatunk, ahol azt vizsgáltuk, hogy mi történne, ha a HIV₁-nek nem lenne akut fázisa. Kezdőfeltételként a népesség 50%-át és a CSW-k 60%-át fertőzötté tettük. Látható, hogy akut fázis nélkül a fertőzés még egy ilyen jó helyzetből indulva is rohamosan elkezd kipusztulni. A 4.3 ábrán ennek a kihalásnak a fertőzőképességtől való függését tekinthetjük meg. Az adatok száz független futtatás statisztikáját mutatják, ahol a szimulációkat 10000 hétig futtatuk. Körülbelül a fertőzőképesség 50%-os megnövelése esetén lenne képes a HIV szinte biztosan elterjedni a hálózatban, míg akut fázis nélkül a valós érték mellett gyakorlatilag sosem.

A 4.4 ábrán az élek felbomlási valószínűségének függvényében a hálózatban pilla-

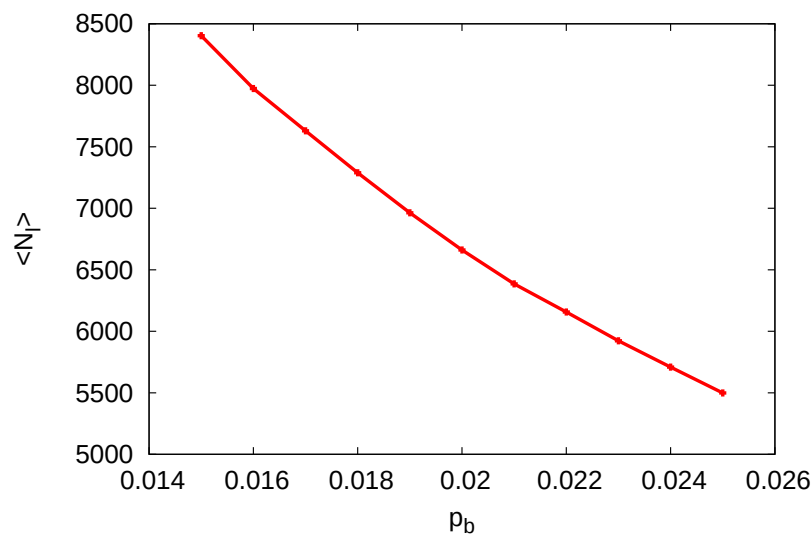


4.3. ábra. Az akut fázis nélküli fertőzés mértékének függése a fertőzőképességtől. Minden adatpont 100 független, 10000 lépésen át tartó futtatás eredménye. A paraméterek 3.1 táblázat értékei, kivéve a fertőzőképesség, ahol $\nu^c = \nu^a$. A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban.

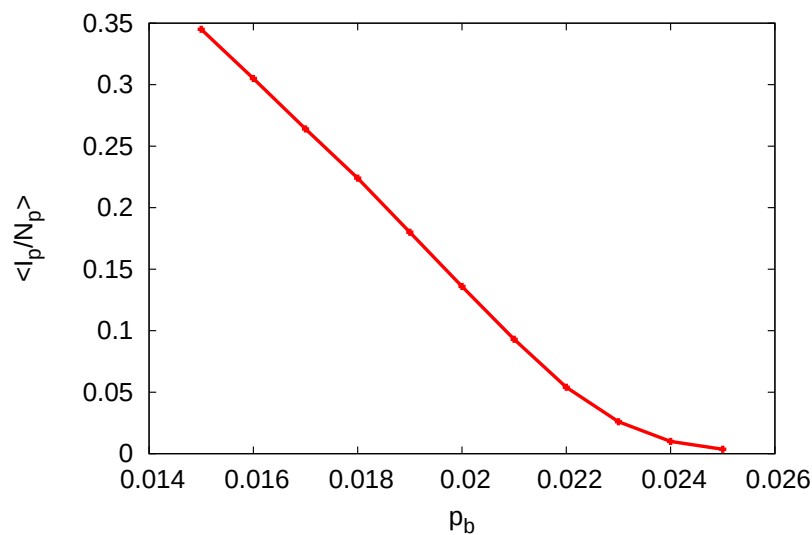
natnyilag megtalálható élek számát ábrázoltuk, 100 független futtatás statisztikáját véve adatpontonként. A pillanatnyi kapcsolatok száma egyrészt arányosan növeli a megfertőződési lehetőségek számát, másrészt a tovább élő élek a párhuzamos kapcsolatok számát is növelik. A 4.5 ábrán kialakuló stabil fertőzést (a fertőzöttek hányada a populációban) ábrázoltuk szintén az élek felbomlási valószínűségének függvényében, szintén 100 független futtatással adatpontonként. Látható, hogy az élek számánál lényegesen meredekebben nő a fertőzés mértéke, ami a párhuzamos kapcsolatok fontosságát mutatja (v.ö. 2.3.2 szakasz).

4.2. Kompetíciós dinamika: a modell viselkedése két vírus esetén

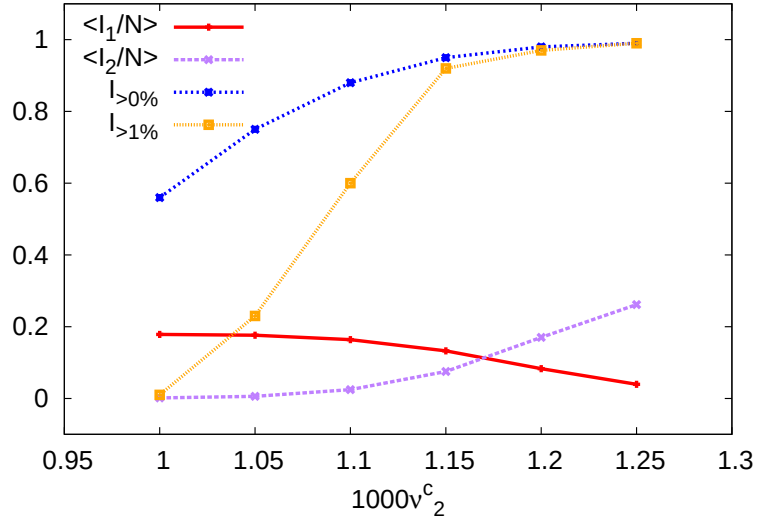
A 4.6 ábrán a HIV₂ elterjedését vizsgáljuk a fertőzőképességének függvényében. A futtatások során a HIV₁ a stabil fertőzés állapotában volt, amikor HIV₂-vel megfertőztük a CSW-k 20%-át, majd 7000 héten (körülbelül 135 éven) át követtük a két vírus elterjedését. A HIV₂ fertőzőképességét a HIV₁ fertőzőképességétől indítva növeltük, úgy hogy a HIV₁ és a HIV₂ krónikus, illetve akut fertőzőképességének az aránya végig megmaradjon, azaz $\nu_2^a/\nu_1^a = \nu_2^c/\nu_1^c$ végig igaz legyen. Az adatpontokat



4.4. ábra. Az élek száma az élek felbomlási valószínűségének függvényében. Az adatpontok 100 független futtatás átlagai, a paraméterek p_b kivételével a 3.1 táblázat értékei. Az élek számának növekedésével a párhuzamos kapcsolatok száma is nő.



4.5. ábra. A fertőzöttek aránya az élek felbomlási valószínűségének függvényében a férfiak és nők között összesen. A mért mennyiség jelentését lásd a 4.1 táblázatban, a paraméterek p_b kivételével a 3.1 táblázat értékei. A felbomlási valószínűség csökkenésével meredekebben nő a fertőzöttek aránya, mint az élek száma, ami annak a jele, hogy a párhuzamos kapcsolatok lényeges szerepet játszanak a fertőzés terjedésében, a 2.3.2 részben bemutatott munkákkal összhangban.



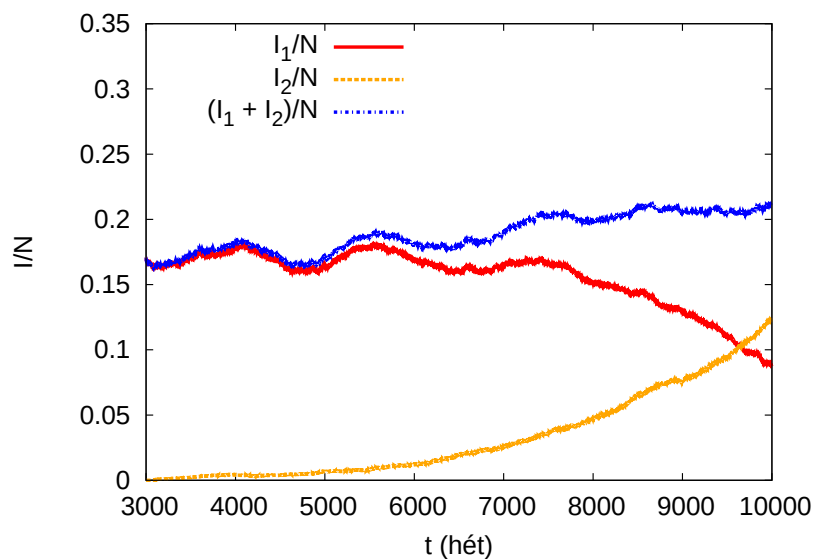
4.6. ábra. A HIV₂ elterjedése a fertőzőképességének függvényében. A HIV₂-öt a CSW-k 20%-ban helyeztük el, a HIV₁ stabil fertőzése mellett. A paraméterek értékei a 3.1 táblázatban találhatóak, kivéve a HIV₂ fertőzőképessége, amelynél ν_2^c értéke található az abszcisszán, ν_2^a pedig úgy van megválasztva, hogy a $\nu_2^a/\nu_1^a = \nu_2^c/\nu_1^c$ mindig igaz legyen. A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban.

egyenként 100 független futtatás eredményeként vettük fel.

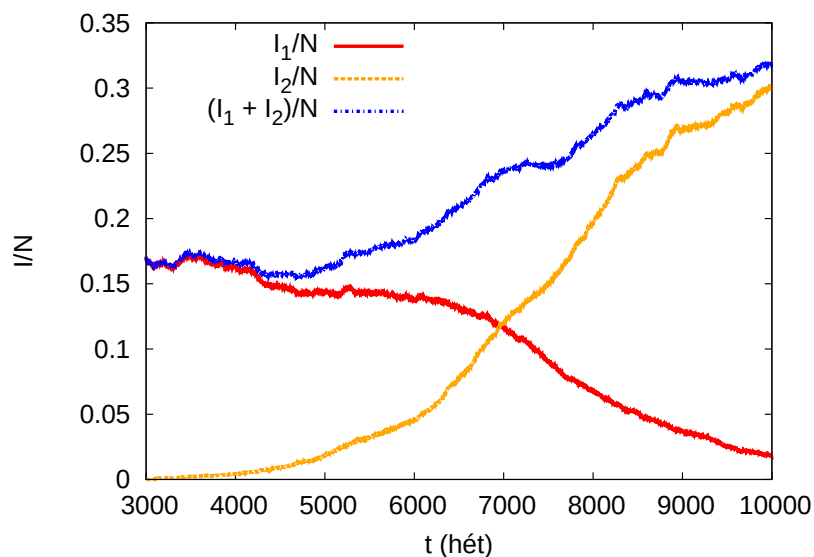
Látható, hogy azonos fertőzőképességű vírusok esetén is kevesebb, mint az esetek felében hal ki teljesen a HIV₂, de ekkor még 1% fölé egyszer sem megy az általa fertőzöttek aránya. Körülbelül 10%-kal erősebb fertőzőképesség esetén már a fertőzéseknek több mint fele terjed el 1%-nál jobban, míg 20%-kal erősebb fertőzőképesség esetén pedig már egyértelműen a HIV₂ válik a domináns fertőzéssé minden esetben.

A 4.7 és 4.8 ábrákon a HIV₁ és a HIV₂ elterjedtségét láthatjuk az idő függvényében. Az ábrákon két olyan konkrét esetet ábrázolunk, ahol a HIV₂ válik a domináns fertőzéssé egyszer 15%-kal, egyszer pedig 25%-kal erősebb fertőzőképesség esetén. Látható, hogy a kompetíció közben a teljes fertőzöttség viszonylag hamar elkezd nőni, bár a HIV₂ elterjedéséhez így is több évtized kell.

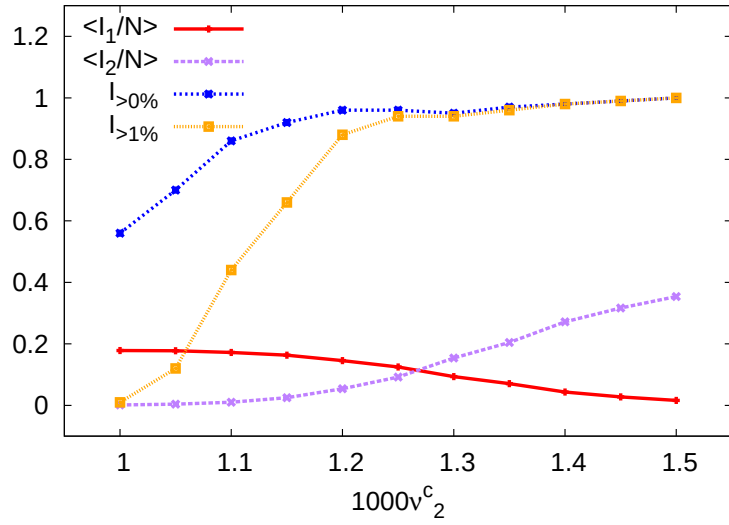
A következőkben alternatív fertőzőképesség-növelési szabályokkal is megvizsgáltuk a HIV₁ és a HIV₂ a kompetícióját. A 4.9 ábrán csak a krónikus fázisbeli fertőzőképességét növeltük, míg az akut fázisbeli fertőzőképessége egyenlő volt a HIV₁ akut fertőzőképességével. A 4.10 ábrán hasonlóan jártunk el, de ebben az esetben a felülfertőzés esetén nem az akut fertőzőképességek arányában számoltuk ki



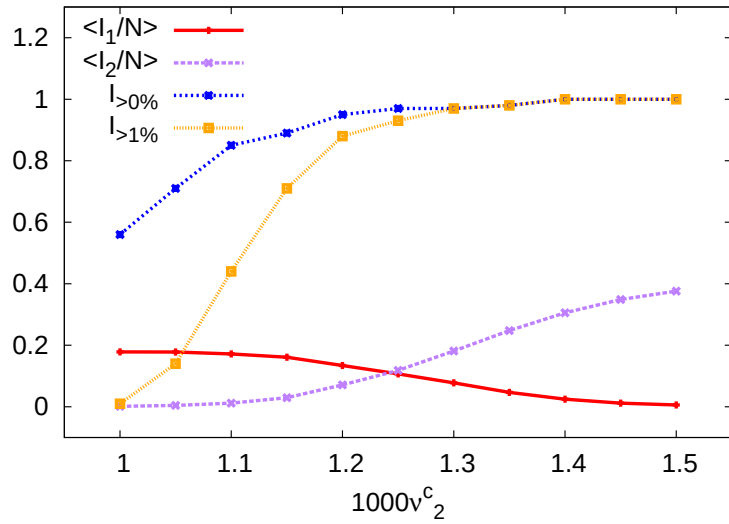
4.7. ábra. A HIV₂ elterjedése az idő függvényében, $\nu_i^c/\nu_2^a = 0.15$ esetén, egy olyan esetet kiválasztva, ahol a HIV₂ dominánssá válik. A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban, egyéb paraméterek a 3.1 táblázat alapján.



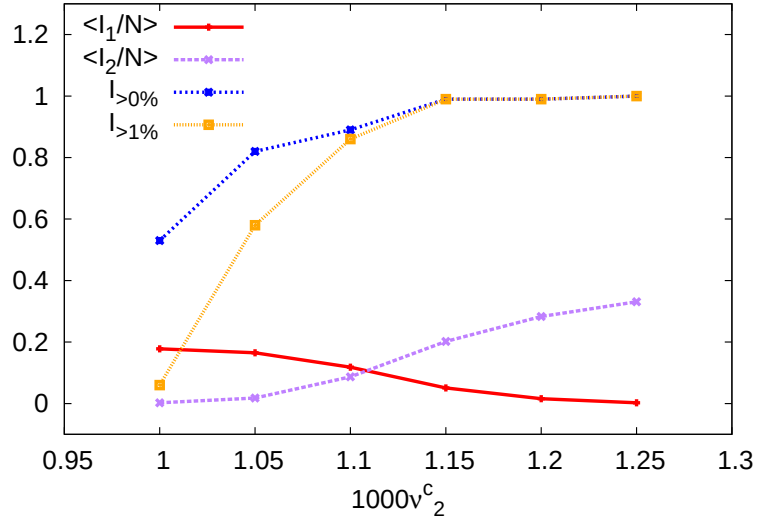
4.8. ábra. A HIV₂ elterjedése az idő függvényében, $\nu_i^c/\nu_2^a = 0.25$ esetén, egy olyan esetet kiválasztva, ahol a HIV₂ dominánssá válik. A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban, egyéb paraméterek a 3.1 táblázat alapján.



4.9. ábra. A HIV₂ elterjedése a fertőzőképességének függvényében. A HIV₂-öt a CSW-k 20%-ba helyeztük el, a HIV₁ stabil fertőzése mellé. A paraméterek értékei a 3.1 táblázatban találhatóak, kivéve a HIV₂ krónikus fertőzőképessége (az akut fertőzőképesség konstans). A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban.



4.10. ábra. A HIV₂ elterjedése a fertőzőképességének függvényében. A HIV₂-öt a CSW-k 20%-ba helyeztük el, a HIV₁ stabil fertőzése mellé. A paraméterek értékei a 3.1 táblázatban találhatóak, kivéve a HIV₂ krónikus fertőzőképessége (az akut fertőzőképesség konstans). A 4.9 ábrához képest az a különbség, hogy ebben az esetben a kompetíciós dinamika során nem az akut, hanem a krónikus fertőzőképességek arányában tudják a vírusok felülfertőzni egymást. A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban.



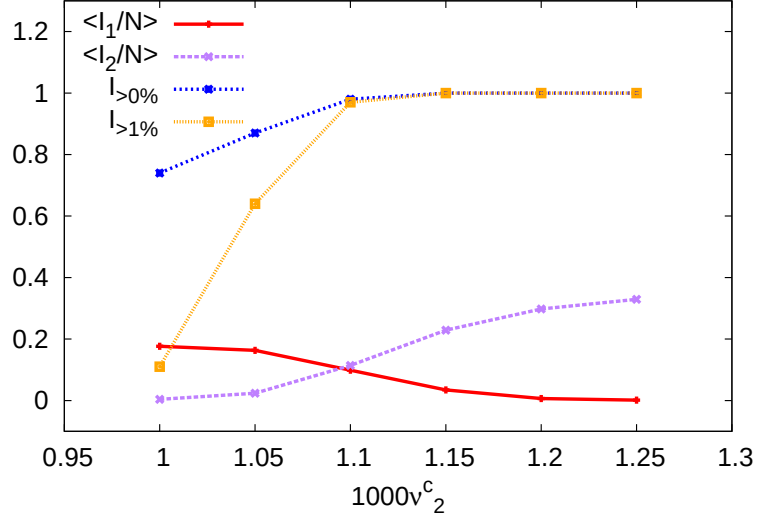
4.11. ábra. A HIV₂ elterjedése a fertőzőképességének függvényében. A HIV₂ a CSW-k 20%-ában volt elhelyezve, miközben a HIV₁ a stabil fertőzéskor fertőzött emberek számának csak 56%-át fertőzte. A paraméterek értékei a 3.1 táblázatban találhatóak, kivéve a HIV₂ fertőzőképessége, amelynél ν_2^c értéke található az abszcisszán, ν_2^a pedig úgy van megválasztva, hogy a $\nu_2^a/\nu_1^a = \nu_2^c/\nu_1^c$ mindig igaz legyen. A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban.

a felülfertőzési esélyeket, hanem a krónikus fertőzőképességek arányában.

Mint várható, a két eset közül a másodikban kisebb fertőzőképesség esetén történik meg a populációban való elterjedések viszonyának megfordulása a HIV₁ és HIV₂ között, de nem szignifikánsan korábban. A HIV₂ elterjedését mutató görbék pedig szinte azonosak, azaz a felülfertőződési esélyek lényegesen kisebb befolyással vannak a HIV₂ elterjedésére, mint pusztán az, hogy mekkora valószínűséggel képes fertőzni.

Sokkal szignifikánsabb különbséget figyelhetünk meg, ha ezeket az ábrákat összevetjük az eredeti, akut fertőzőképességet is növelő módszerrel (4.6 ábra). Ha az akut fertőzőképességet is növeljük, akkor egy körülbelül 15%-kal fertőzőképesebb HIV₂ esetén az esetek 90%-ában a populáció, több mint 1%-át fertőzik meg. Ezzel szemben, ha nem növeljük az akut fertőzőképességet, akkor ugyanehhez 25%-kal erősebben fertőző HIV₂ kell.

Amennyiben a HIV₂ korábban támad, mint hogy a HIV₁ ki tudná alakítani a stabil fertőzési szintjét, úgy természetesen még gyengébb HIV₂ is képes kiszorítani a HIV₁-et, mint korábban (lásd 4.11 és 4.12 ábrák). Ezekben az esetekben már azonos



4.12. ábra. A HIV₂ elterjedése a fertőzőképességének függvényében. A HIV₂ a CSW-k 20%-ban volt elhelyezve, miközben a HIV₁ a stabil fertőzéskor fertőzött emberek számának csak 38%-át fertőzte. A paraméterek értékei a 3.1 táblázatban találhatóak, kivéve a HIV₂ fertőzőképessége, amelynél ν_2^c értéke található az abszcisszán, ν_2^a pedig úgy van megválasztva, hogy a $\nu_2^a/\nu_1^a = \nu_2^c/\nu_1^c$ mindig igaz legyen. A mért mennyiségek jelentését lásd a 4.1 táblázatban.

fertőzőképesség esetén is kialakulhat a HIV₂-nek a populáció több mint 1%-át érintő fertőzése.

5. Összegzés

A dolgozatban bemutattunk egy hálózatokra alapuló elméleti modellt a HIV-1 vírus terjedésére és alcsoportjai közötti kompetícióra, amely a fekete-afrikai járvány körülményeit figyelembe véve lett megalkotva. Ennek okán a lehetséges fertőzési útvonalak közül csak a heteroszexuális szex útján terjedő fertőzést vizsgáltuk, amelyben három embercsoport található: férfiak, nem CSW nők és női CSW-k. A modell felépítése számos ponton lehetővé tette, hogy irodalmi adatokhoz igazítsuk a paramétereinket, így a Burkina Faso-i Ouagadougouban készült felmérések alapján állítottuk be a kapcsolatok eloszlását és egyéb irodalmi adatok alapján a megfertőzések valószínűségét, valamint a fertőzés fázisainak hosszát.

Először megvizsgáltuk hogyan viselkedik a modell, amennyiben csak egy HIV altípus található benne, amelyet utána összehasonlítottunk szintén Burkina Fasóban

készített felmérésekkel és korábbi eredményekkel is.

Azt találtuk, hogy a modell egy vírus esetén kvalitatívan helyes képet ad. Kialakul egy stabil fertőzés, amelynek kialakulási ideje nagyságrendileg egybeesik a valódi járvány elterjedésének idejével. A fertőzöttek száma és embercsoportonkénti aránya szintén kvalitatívan egyezik a mért adatokkal, de kvantitatívan eltérést mutatnak. Megmutattuk továbbá, hogy a mi modellünkben is igaz, hogy az akut fertőzés kulcsfontosságú a vírus elterjedésében és hogy a párhuzamos kapcsolatok jelentős szerepet játszanak a járvány mértékének kialakulásában.

A modell egyik gyengéje, hogy a CSW-k lényegesen kevésbé lesznek fertőzöttek, mint az az adatok alapján elvárható lenne. Továbbfejlesztési lehetőség, hogy a CSW-k esetében megnöveljük a megfertőződési valószínűséget, akár úgy, hogy ők fertőződnek könnyebben, akár azt is, hogy ők is könnyebben fertőznek. A valóságban a CSW-k nem csak azért rizikó-populáció, mert nagyobb eséllyel találkoznak HIV-vel fertőzött partnerrel, hanem azért is, mert nekik sokkal nagyobb az esélyük elkapni egyéb nemi betegségeket, amelyek növelik a HIV-vel való fertőződés kockázatát és az esetükben előforduló nagy mennyiségű aktus a mechanikai védekezőképességüket is csökkenti. A modellnek ez a hiányossága így arra utal, hogy ez a megnövekedett rizikó-faktor fontos szerepet játszhat abban, hogy a CSW-k körében lényegesen magasabb a fertőzöttek aránya, mint a populáció többi részében.

Miután meggyőződünk a modellünk használhatóságáról, megvizsgáltuk két altípus jelenlétében a kompetíciós dinamikát. Azt találtuk, hogy ha már a HIV₁ stabilan elterjedt, akkor attól függően, hogy csak a krónikus, vagy az akut fertőzőképessége is nagyobb a HIV₂-nek, 10–15%-al nagyobb fertőzőképességű HIV₂ még nagy valószínűséggel nem tud elterjedni, de egy ennél fertőzőképesebb vírus már igen. Amennyiben a HIV₁-nek nincs kialakulva a stabil fertőzési szintje, akkor már azonos erősségű HIV₂ is elérhet makroszkopikus (1%-nál nagyobb) fertőzöttségi szintet.

Az elterjedés időskálájára vonatkozóan csak óvatos becsléssel élhetünk. Ami egyértelmű, hogy az összes fertőzött száma (mind a két vírus fertőzötteit összeadva) lényegesen hamarabb kezd el megnőni, mint hogy a HIV₂ kiszorítaná a HIV₁-et. Ez az össz-növekedés agresszívabb vírus esetén durván egy évtized után már láthatóvá válik a szimulációinkban, míg a dominánssá válása a HIV₂-nek csak több évtized után következik be. Az óvatos becslést úgy fogalmazzuk meg, hogy amennyiben csak az általunk vizsgált mértékben nagyobb fertőzőképességű mutánsok jelennek meg, úgy az új mutáns térnyerése csak évek alatt tud bekövetkezni, így meglepetést

nem fog tudni okozni. Ezek az eredmények természetesen nem nagyságrendekkel fertőzőképesebb HIV₂ esetén állják meg a helyüket, hanem csak néhány 10%-kal fertőzőképesebb esetekben.

Eredményeink segítenek megmagyarázni a HIV globális változatosságának jellegzetes mintázatát, azaz hogy a vírus géncentrumát (Közép-Afrika) kivéve erős alapító hatás érvényesült, vagyis egy-egy területen egy-egy vírusváltozat tudott elterjedni. Az eredményeink bizonyos korlátok között megmagyarázzák, hogy az első vírusváltozat elterjedése után miért nem volt képes egy később érkező változat hasonló eredményességgel elterjedni. Ebből arra következtethetünk, hogy a HIV-változatok közötti kompetíciós dinamika jelentősen hozzájárulhatott a vírus filogenetikai szerkezetének kialakulásához.

Hivatkozások

- [1] D. H. Barouch and B. Korber. *HIV-1 vaccine development after STEP*. Annu Rev Med, 61:153–167, 2010
- [2] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *2006 Report on the Global AIDS Epidemic: A UNAIDS 10th Anniversary Special Edition*. UNAIDS, 2006
- [3] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *UNAIDS World Aids Day Report 2011*. UNAIDS, 2011
- [4] S. Cassels, S. J. Clark, and M. Morris. *Mathematical models for HIV transmission dynamics, tools for social and behavioral science research*. Acquir Immune Defic Syndr, 47:S34–S39, 2008
- [5] M. Worobey. *Global HIV/AIDS medicine*. Elsevier, 2008
- [6] D. L. Robertson, J. P. Anderson, J. A. Bradac, J. K. Carr, B. Foley, R. K. Funkhouser, F. Gao, B. H. Hahn, M. L. Kalish, C. Kuiken, G. H. Learn, T. Leitner, F. McCutchan, S. Osmanov, M. Peeters, D. Pieniazek, M. Salminen, P. M. Sharp, S. Wolinsky, and B. Korber. *HIV-1 nomenclature proposal*. Science, 288(5463):55, 2000
- [7] Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiologic notes and reports possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – California*. Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly, 31(48):665–667, 1982
- [8] Müller Viktor. *A HIV-járvány eredete. Balszerencse vagy szükségszerűség?*. Élet és tudomány, 1:8–11, 2012
- [9] M. S. Gottlieb, R. Schroff, H. M. Schanker, J. D. Weisman, P. T. Fan, R. A. Wolf, and A. Saxon. *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men – evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. N Engl J Med, 305:1425–1431, 1981
- [10] H. Masur, M. A. Michelis, J. B. Greene, I. Onorato, R. A. Stouwe, R. S. Holzman, G. Wormser, L. Brettman, M. Lange, H. W. Murray, and

- S. Cunningham-Rundles. *An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction..* N Engl J Med, 305(24):1431–1438, 1981
- [11] Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Current trends update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – United States*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 31(37):507–508, 1982
- [12] R. C. Gallo, P. S. Sarin, E. P. Gelmann, M. Robert-Guroff, E. Richardson, V. S. Kalyanaraman, D. Mann, G. D. Sidhu, R. E. Stahl, S. Zolla-Pazner, J. Leibowitch, and M. Popovic. *Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 220(4599):865–867, 1983
- [13] F. Barre-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dautet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, and L. Montagnier. *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 220(4599):868–871, 1983
- [14] Müller Viktor. *Vírusok és emberek*. Természet Világa, 140(1), 2009
- [15] D. M. Tebit and E. J. Arts. *Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease*. Lancet Infect Dis, 1:45–56, 2011
- [16] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *2010 Report on the Global AIDS Epidemic*. UNAIDS, 2010
- [17] M. Peeters, V. Courgnaud, and B. Abela. *Genetic diversity of lentiviruses in non-human primates*. AIDS Rev, 3:3–10, 2001
- [18] F. Gao, E. Bailes, D. L. Robertson, Y. Chen, C. M. Rodenburg, S. F. Michael, L. B. Cummins, L. O. Arthur, M. Peeters, G. M. Shaw, P. M. Sharp, and B. H. Hahn. *Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes*. Nature, 397:436–441, 1999
- [19] P. M. Sharp and B. H. Hahn. *Origins of HIV and AIDS pandemic*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011

- [20] M. L. Kalish, N. D. Wolfe, C. B. Ndongmo, J. McNicholl, K. E. Robbins, M. Aidoo, P. N. Fonjungo, G. Alemnji, C. Zeh, C. F. Djoko, E. Mpoudi-Ngole, D. S. Burke, and T. M. Folks. *Central african hunters exposed to simian immunodeficiency virus*. Emerg Infect Dis, 12(11):1928–1930, 2005
- [21] M. Worobey, P. Telfer, S. Souquiere, M. Hunter, C. A. Coleman, M. J. Metzger, P. Reed, M. Makuwa, G. Hearn, S. Honarvar, P. Roques, C. Apetrei, M. Kazanji, and P. A. Marx. *Island biogeography reveals the deep history of SIV*. Science, 329(5998):1487, 2010
- [22] J. Pépin. *The expansion of HIV-1 in colonial Léopoldville, 1950s: driven by STDs or STD control?*. Sex Transm Infect, 2012
- [23] Kovács János. *Sejttan*. ELTE Eötvös Kiadó, 2008
- [24] J. D. de Sousa, V. Müller, P. Lemey, and A-M. Vandamme. *High GUD incidence in the early 20th century created a particularly permissive time window for the origin and initial spread of epidemic HIV strains*. PLoS One, 5:e9936, 2010
- [25] M. Stevenson. *HIV-1 pathogenesis*. Nature Medicine, 9(7):853–860, 2003
- [26] J. A. Levy. *HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges*. AIDS, 23(2):147–160, 2003
- [27] A. Barrat, M. Barthélemy, and A. Vespignani. *Dynamic Processes on Complex Networks*. Cambridge University Press, 2008
- [28] G. Palla, I. Derényi, I. Farkas, and T. Vicsek. *Uncovering the overlapping community structure of complex networks in nature and society*. Nature, 435:814–818, 2005
- [29] P. Erdős and A. Rényi. *On random graphs*. Publ Math, 6:290–297, 1959
- [30] E. N. Gilbert. *Random graphs*. Ann Math Stat, 306:1141–1144, 1959
- [31] D. J. Watts and S. H. Strogatz. *Collective dynamics of „small world” networks*. Nature, 393:440–442, 1998
- [32] A.-L. Barabási and R. Albert. *Emergence of scaling in random networks*. Science, 286:509–512, 1999

- [33] M. Morris and M. Kretzschmar. *Concurrent partnerships and the spread of HIV*. AIDS, 11:641–648, 1997
- [34] J. W. Eaton, T. B. Hallet, and G. P. Garnet. *Concurrent sexual partnerships and primary HIV infection: a critical interaction*. AIDS Behav, 15(4):687–692, 2011
- [35] Náray-Szabó Gábor and Sztáray Bálint. *Tizedesvessző vagy tizedespont?*. Magyar Tudomány, 5, 2001
- [36] V. Latora, A. Nyamba, J. Simpoire, B. Sylvette, S. Diane, B. Sylvere, , and S. Musumeci. *Network of sexual contacts and sexually transmitted hiv infection in Burkina Faso*. J Med Virol, 78:724–729, 2006
- [37] T. D. Hollingsworth, R. M. Anderson, and C. Fraser. *HIV-1 transmission, by stage of infection..* J Infect Dis, 198(5):687–693, 2008
- [38] K. A. Powers, C. Poole, A. E. Pettifor, and M. S. Cohen. *Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 8(9):553–563, 2008
- [39] Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survivalincluding the CASCADE EU Concerted Action. *Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis*. Lancet, 355(9210):1131–1137, 2000
- [40] S. P. Buchbinder, M. H. Katz, N. A. Hessel, P. M. Omalley, and S. D. Holmberg. *Long-term HIV-1 infection without immunological progression*. AIDS, 8(8):1123–1128, 1994
- [41] A. Clauset, C. R. Shalizi, and M. E. J. Newman. *Power-law distributions in empirical data*. In ISSN 00361445. doi: 10.1137/ 070710111.. 2009
- [42] A. Buvé, E. Lagarde, M. Caraël, N. Rutenberg, B. Ferry, J. R. Glynn, M. Laourou, E. Akam, J. Chege, and T. Sukwa. *Interpreting sexual behaviour data: validity issues in the multicentre study on factors determining the differential spread of HIV in four African cities*. AIDS, 15:S117–S126, 2001

- [43] M. J. Wawer, R. H. Gray, N. K. Sewankambo, D. Serwadda, X. Li, O. Laeyendecker, N. Kiwanuka, G. Kigozi, M. Kiddugavu, T. Lutalo, F. Nalugoda, F. Wabwire-Mangen, M. P. Meehan, and T. C. Quinn. *Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda.* J Infect Dis, 191(9):1403–1409, 2005
- [44] M. Centlivrea, M. Salab, S. Wain-Hobsonb, and B. Berkhouta. *In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection.* AIDS, 21:1–11, 2007
- [45] M. P. Davenport, R. M Ribeiro, L. Zhang, D. P. Wilson, and A. S. Perelson. *Understanding the mechanisms and limitations of immune control of HIV.* Immunol Rev, 216:164–175, 2007
- [46] M. W. Carter, J. Marie Kraft, T. Koppenhaver, C. Galavotti, T. H. Roels, P. H. Kilmarx, and B. Fidzani. „A bull cannot be contained in a single kraal”: *Concurrent sexual partnerships in Botswana.* AIDS Behav, 11:822–830, 2007
- [47] C. Rao, A. D. Lopez, and Y. Hemed. *Causes of death.* In *Disease and mortality in Sub-Saharan Africa*, edited by R. G. Feachem D. T. Jamison, M. W. Makgoba, E. R. Bos, F. K. Baingana, K. J. Hofman, and K. O. Rogo. The World Bank, 2006
- [48] Rodolfo A. Bulatao. *Population and mortality after AIDS.* In *Disease and mortality in Sub-Saharan Africa*, edited by R. G. Feachem D. T. Jamison, M. W. Makgoba, E. R. Bos, F. K. Baingana, K. J. Hofman, and K. O. Rogo. The World Bank, 2006
- [49] S. Lankoandé, N. Meda, L. Sangaré, I. P Compaoré, J. Catraye, P. T. Sanou, E. van Dyck, M. Cartoux, O. Sankara, V. Curtis, and R. B. Soudré. *Prevalence and risk of HIV infection among female sex workers in Burkina Faso.* Int J STD AIDS, 9(3):146–150, 2003
- [50] D. Ilboudo, A. Sawadogo, and J. Simpoire. *Hepatitis C and HIV coinfection in pregnant women, Ouagadougou, Burkina Faso.* Med Mal Infect, 33:276–279, 2003

NYILATKOZAT

Név: Ferdinandy Bence

ELTE Természettudományi Kar, szak: Fizikus mesterszak

ETR azonosító: FEBPABT.ELTE

Diplomamunka címe:

A HIV kompetíciós dinamikájának vizsgálata szexuális hálózatokon.

A **diplomamunka** szerzőjeként fegyelmi felelősségem tudatában kijelentem, hogy a dolgozatom önálló munkám eredménye, saját szellemi termékem, abban a hivatkozások és idézések standard szabályait következetesen alkalmaztam, mások által írt részeket a megfelelő idézés nélkül nem használtam fel.

Budapest, 2012. június 11.

a hallgató aláírása