Модели вирусной динамики со случайными мутациями

А.А. Арчибасов[1], **А. Коробейников**[2]

[1]Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Московское шоссе 34А, Самара, Россия, 443086

[2]Centre de Recerca Matemàtica, Campus de Bellaterra, Edi ici C, 08193 Bellaterra (Barcelona)

Аннотация. В работе рассматриваются отображающие различные механизмы возникновения мутаций модели вирусной динамики, которые могут быть записаны в виде сингулярно возмущенных систем интегро-дифференциальных уравнений с частными производными. Для исследуемых моделей обосновывается возможность предельного перехода от решения полной системы к решению редуцированной системы. Также исследуется вопрос об эквивалентности рассматриваемых моделей.

1. Введение

Математическое моделирование биологических процессов, как правило, приводит к возникновению сингулярно возмущенных уравнений. Причина тому - чрезвычайная сложность биологических систем. Кроме того, такие модели должны учитывать процессы, протекающие на несоизмеримых временных шкалах. Например, процесс биологической эволюции является крайне медленным, в то время как сопровождающие его взаимодействия различной природы протекают значительно быстрее.

В данной работе рассматриваются три модели вирусной динамики с различными механизмами вирусной мутации. Эти модели описывают динамику популяций здоровых, инфицированных клеток и свободных вирусных частиц (вирионов). В связи со значительным различием в продолжительности жизненного цикла упомянутых популяций модели могут быть записаны в форме сингулярно возмущенных систем интегро-дифференциальных уравнений в частных производных. Для сингулярно возмущенных систем обыкновенных дифференциальных уравнений справедива теорема Тихонова [1], позволяющая свести исходную систему к одному уравнению. Некоторые типы сингулярно возмущенных интегро-дифференциальных уравнений рассматривались в работах [2], [3]. Ниже проводится редукция (понижение размерности) моделей вирусной динамики, что позволяет при исследовании ограничиться рассмотрением одного уравнения вместо трех.

2. Модели

Рассмотрим следующие модели вирусной динамики со случайными мутациями.

Модель 1:

$$
\begin{aligned}
\frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \int_\Omega \alpha(s)x(t)v(t,s)ds,\\
\frac{\partial y(t,s)}{\partial t} &= \int_\Omega p_1(s,r)\alpha(r)x(t)v(t,r)\,dr - m(s)y(t,s),\\
\frac{\partial v(t,s)}{\partial t} &= k(s)y(t,s) - c(s)v(t,s).
\end{aligned}
$$

Модель 2:

$$
\begin{aligned}
\frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \int_\Omega \alpha(s)x(t)v(t,s)ds,\\
\frac{\partial y(t,s)}{\partial t} &= \alpha(s)x(t)v(t,s) - m(s)y(t,s),\\
\frac{\partial v(t,s)}{\partial t} &= \int_\Omega p_2(s,r)k(r)y(t,r)\,dr - c(s)v(t,s).
\end{aligned}
$$

Модель 3:

$$
\begin{aligned}
\frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \int_\Omega \alpha(s)x(t)v(t,s)ds,\\
\frac{\partial y(t,s)}{\partial t} &= \alpha(s)x(t)v(t,s) - m(s)y(t,s) - \gamma\left(y(t,s) - \int_\Omega p_3(s,r)y(t,r)\,dr\right),\\
\frac{\partial v(t,s)}{\partial t} &= k(s)y(t,s) - c(s)v(t,s).
\end{aligned}
$$

В этих моделях $x(t)$ - концентрация неинфицированных (восприимчивых к вирусу) клеток в момент времени t, $y(t,s)$, $v(t,s)$ - плотности распределения инфицированных клеток и свободных вирусных частиц соответственно в одномерном пространстве фенотипов $s \in \Omega$ в момент времени t.

При этом в рамках модели 1 предполагается, что мутации возникают в процессе инфицирования клетки. Функция $p_1(r,s)$ характеризует вероятность, с которой клетка, зараженная вирусом с фенотипом r, производит вирус фенотипа s. Модель 2 постулирует, что мутации возникают в процессе производства вирусов. Функция $p_2(r,s)$ характеризует вероятность того, что вирион, произведенный клеткой, зараженной вирусом фенотипа r, относится к фенотипу s. Наконец, в модели 3 предполагается, что инфицированная вирусом фенотипа r клетка через некоторое время переключается на производство вируса с фенотипом s.

Если интегральное ядро $p(s,r)$ является функцией Гаусса $p(s,r) = \frac{1}{\mu\sqrt{\pi}}\exp(-\frac{(s-r)^2}{\mu^2})$ с малой дисперсией μ, то

$$
\int_\Omega p(s,r)u(t,r)\,dr \approx u(t,s) + \mu\frac{\partial^2 u(t,s)}{\partial s^2}. \tag{1}
$$

Тогда модели можно записать в форме систем интегро-дифференциальных уравнений с частными производными.

Модель 1:

$$
\begin{aligned}
\frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \int_{\Omega} \alpha(s)x(t)v(t,s)ds, \\
\frac{\partial y(t,s)}{\partial t} &= \alpha(s)x(t)v(t,s) - m(s)y(t,s) + \mu x(t)\frac{\partial^2 \alpha(s)v(t,s)}{\partial s^2}, \\
\frac{\partial v(t,s)}{\partial t} &= k(s)y(t,s) - c(s)v(t,s).
\end{aligned}
$$

Модель 2:

$$
\begin{aligned}
\frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \int_{\Omega} \alpha(s)x(t)v(t,s)ds, \\
\frac{\partial y(t,s)}{\partial t} &= \alpha(s)x(t)v(t,s) - m(s)y(t,s), \\
\frac{\partial v(t,s)}{\partial t} &= k(s)y(t,s) - c(s)v(t,s) + \mu\frac{\partial^2 k(s)y(t,s)}{\partial s^2}.
\end{aligned}
$$

Модель 3:

$$
\begin{aligned}
\frac{dx(t)}{dt} &= b - \sigma x(t) - \int_{\Omega} \alpha(s)x(t)v(t,s)ds, \\
\frac{\partial y(t,s)}{\partial t} &= \alpha(s)x(t)v(t,s) - m(s)y(t,s) + \mu\gamma\frac{\partial^2 y(t,s)}{\partial s^2}, \\
\frac{\partial v(t,s)}{\partial t} &= k(s)y(t,s) - c(s)v(t,s).
\end{aligned}
$$

3. Понижение размерности

Введем безразмерные переменные и параметры:

$$
t = T\bar{t},\ x(t) = X\bar{x}(\bar{t}),\ y(t,s) = Y(\bar{s})\bar{y}(\bar{t},\bar{s}),\ v(t,s) = V(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s}), \tag{2}
$$

$$
T = \frac{1}{\mu m_0},\ S = 1,\ X = \frac{b}{\sigma},\ V = \frac{k_0}{c_0}Y = \frac{k_0}{c_0}\frac{b}{m_0},\ Y = \frac{b}{m_0}, \tag{3}
$$

где m_0, k_0, c_0 - коэффициенты дикого фенотипа (наиболее часто встречающегося в природе фенотипа) для $m(s)$, $k(s)$, $c(s)$ соответственно.

Подставляя (2) и (3) в модель 1, получим:

$$
\begin{aligned}
\mu\frac{m_0}{\sigma}\frac{d\bar{x}(\bar{t})}{d\bar{t}} &= 1 - \bar{x}(\bar{t}) - \int_{\Omega} R_0(\bar{s})\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\,d\bar{s}, \\
\mu\frac{m_0}{m(\bar{s})}\frac{\partial \bar{y}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{t}} &= \int_{\Omega} p_1(\bar{s},\bar{r})R_0(\bar{r})\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r} - \bar{y}(\bar{t},\bar{s}), \\
\mu\frac{m_0}{c(\bar{s})}\frac{\partial \bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{t}} &= \bar{y}(\bar{t},\bar{s}) - \bar{v}(\bar{t},\bar{s}),
\end{aligned}
$$

где $R_0(\bar{s}) = b\alpha(s)k(s)/(\sigma m(s)c(s))$ - основное репродуктивное число.

Обозначим $\bar{m}(\bar{s}) = m(s)/m_0$, $\varepsilon = \mu m_0/\sigma$ и $\nu = \sigma/c_0$, тогда модель 1 примет вид сингулярно возмущенной системы с двумя малыми параметрами:

$$
\begin{aligned}
\varepsilon\frac{d\bar{x}(\bar{t})}{d\bar{t}} &= 1-\bar{x}(\bar{t})-\int_{\Omega} R_0(\bar{s})\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\,d\bar{s},\\
\frac{\partial\bar{y}(\bar{t},\bar{s})}{\partial\bar{t}} &= \frac{\bar{m}(\bar{s})}{\mu}\left(\int_{\Omega} p_1(\bar{s},\bar{r})R_0(\bar{r})\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}-\bar{y}(\bar{t},\bar{s})\right),\\
\varepsilon\nu\frac{\partial\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial\bar{t}} &= \frac{c(\bar{s})}{c_0}\left(\bar{y}(\bar{t},\bar{s})-\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\right).
\end{aligned}
$$

Положим $\nu=0$ и $\varepsilon=0$:

$$
\bar{y}(\bar{t},\bar{s})=\bar{v}(\bar{t},\bar{s}),\qquad \bar{x}(\bar{t})=\frac{1}{1+\int_{\Omega} R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\,d\bar{s}}.
$$

Подставляя эти равенства в безразмерную систему, получим одно интегро-дифференциальное уравнение:

$$
\frac{\partial\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial\bar{t}}=\frac{\bar{m}(\bar{s})}{\mu}\left(\frac{\int_{\Omega} p_1(\bar{s},\bar{r})R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}{1+\int_{\Omega} R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}-\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\right).
$$

Если ядро $p_1(s,r)$ является функцией Гаусса нормального распределения с малой дисперсией, то в соответствии с (1) последнее уравнение принимает вид:

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial\bar{t}} &= \frac{\bar{m}(\bar{s})}{\mu}\frac{(R_0(\bar{s})-1)\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{1+\int_{\Omega} R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}\left(1-\frac{\int_{\Omega} R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}{R_0(\bar{s})-1}\right)\\
&\quad+\frac{\bar{m}(\bar{s})}{1+\int_{\Omega} R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}\frac{\partial^2 R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial\bar{s}^2}.
\end{aligned}
$$

Модель 2 с безразмерными переменными и параметрами также представляет собой сингулярно возмущенную систему с двумя малыми параметрами:

$$
\begin{aligned}
\varepsilon\frac{d\bar{x}(\bar{t})}{d\bar{t}} &= 1-\bar{x}(\bar{t})-\int_{\Omega} R_0(\bar{s})\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})d\bar{s},\\
\varepsilon\nu\frac{\partial\bar{y}(\bar{t},\bar{s})}{\partial\bar{t}} &= \bar{m}(\bar{s})\left(R_0(\bar{s})\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})-\bar{y}(\bar{t},\bar{s})\right),\\
\frac{\partial\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial\bar{t}} &= \frac{\bar{c}(\bar{s})}{\mu}\left(\int_{\Omega}\bar{p}_2(\bar{s},\bar{r})\bar{y}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}-\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\right),
\end{aligned}
$$

где $\bar{c}(\bar{s})=c(s)/m_0$, $\bar{p}_2(\bar{s},\bar{r})=p_2(\bar{s},\bar{r})m(\bar{s})k(\bar{r})/(k(\bar{s})m(\bar{r}))$.

При $\nu=0$ и $\varepsilon=0$

$$
\bar{x}(\bar{t})=\frac{1}{1+\int_{\Omega} R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\,d\bar{s}},\qquad R_0(\bar{s})\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})=\bar{y}(\bar{t},\bar{s}).
$$

Следовательно,

$$
\bar{y}(\bar{t},\bar{s})=\frac{R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{1+\int_{\Omega} R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\,d\bar{s}}.
$$

Подставляя полученное равенство в третье уравнение системы, получим интегро-дифференциальное уравнение:

$$\frac{\partial \bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{t}} = \frac{\bar{c}(\bar{s})}{\mu}\left(\frac{\int_\Omega \bar{p}_2(\bar{s},\bar{r})R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}{1+\int_\Omega R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}} - \bar{v}(\bar{t},\bar{s})\right),$$

или, в случае нормального распределения,

$$\begin{aligned}\frac{\partial \bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{t}} &= \frac{\bar{c}(\bar{s})}{\mu}\frac{(R_0(\bar{s})-1)\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{1+\int_\Omega R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}\left(1-\frac{\int_\Omega R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}{R_0(\bar{s})-1}\right)\\ &+\frac{\bar{c}(\bar{s})}{1+\int_\Omega R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}\frac{\partial^2 R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{s}^2}.\end{aligned}$$

Модель 3 с безразмерными переменными и параметрами имеет вид:

$$\begin{aligned}\varepsilon\frac{d\bar{x}(\bar{t})}{d\bar{t}} &= 1-\bar{x}(\bar{t})-\int_\Omega R_0(s)\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})d\bar{s},\\ \frac{\partial \bar{y}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{t}} &= \frac{\bar{m}(\bar{s})}{\mu}\left(R_0(\bar{s})\bar{x}(\bar{t})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})-\bar{y}(\bar{t},\bar{s})\right)-\frac{\bar{\gamma}}{\mu}\left(\bar{y}(\bar{t},\bar{s})-\int_\Omega \bar{p}_3(\bar{s},\bar{r})\bar{y}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}\right),\\ \varepsilon\nu\frac{\partial \bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{t}} &= \frac{c(\bar{s})}{c_0}\left(\bar{y}(\bar{t},\bar{s})-\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\right).\end{aligned}$$

Здесь $\bar{p}_3(\bar{s},\bar{r}) = p_3(\bar{s},\bar{r})m(\bar{s})/m(\bar{r})$, $\bar{\gamma}=\gamma/m_0$.

Полагая $\nu=0$ и $\varepsilon=0$, приходим к равенствам:

$$\bar{y}(\bar{t},\bar{s}) = \bar{v}(\bar{t},\bar{s}), \qquad \bar{x}(\bar{t}) = \frac{1}{1+\int_\Omega R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\,d\bar{s}}.$$

Таким образом, модель 3 сводится к одному интегро-дифференциальному уравнению:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{t}} &= \frac{\bar{m}(\bar{s})}{\mu}\frac{(R_0(\bar{s})-1)\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{1+\int_\Omega R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\,d\bar{s}}\left(1-\frac{\int_\Omega R_0(\bar{s})\bar{v}(\bar{t},\bar{s})\,d\bar{s}}{R_0(\bar{s})-1}\right)\\ &-\frac{\bar{\gamma}}{\mu}\left(\bar{v}(\bar{t},\bar{s})-\int_\Omega \bar{p}_3(\bar{s},\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,dr\right).\end{aligned}$$

Если ядро $\bar{p}_3(\bar{s},\bar{r})$ является функцией нормального распределения, используя (1), получим уравнение:

$$\frac{\partial \bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{t}} = \frac{\bar{m}(\bar{s})}{\mu}\frac{(R_0(\bar{s})-1)\bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{1+\int_\Omega R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}\left(1-\frac{\int_\Omega R_0(\bar{r})\bar{v}(\bar{t},\bar{r})\,d\bar{r}}{R_0(\bar{s})-1}\right)+\bar{\gamma}\frac{\partial^2 \bar{v}(\bar{t},\bar{s})}{\partial \bar{s}^2}.$$

В работе обосновывается допустимость предельного перехода при $\varepsilon \to +0$, $\nu \to +0$ от решений полной системы к решению редуцированной системы для моделей с интегральным оператором и в форме уравнений с частными производными и исследуется вопрос об эквивалентности рассматриваемых моделей. Полученные результаты сравниваются с результатами, полученными ранее для других моделей вирусной динамики [4], [5].

4. Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта №16-41-630529 и Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках программы повышения конкурентоспособности Самарского университета (2013-2020).

5. Литература

[1] Тихонов, А.Н. Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных / А.Н. Тихонов // Математический сборник. — 1952. — Т. 31 (73), №3. — С. 575–586.
[2] Нефедов, Н.Н. Задача Коши для сингулярно возмущенного интегродифференциального уравнения Фредгольма / Н.Н. Нефедов, А.Г. Никитин // Журнал вычислительной математики и математической физики. - 2007. - Т. 47, № 4. - С. 655-664.
[3] Нефедов Н.Н. Начально-краевая задача для нелокального сингулярно возмущенного уравнения реакция-диффузия / Н.Н. Нефедов, А.Г. Никитин // Журнал вычислительной математики и математической физики. - 2012. - Т. 52, № 6. - С. 1042-1047.
[4] Арчибасов, А.А. Асимптотические разложения решений в сингулярно возмущенной модели вирусной эволюции / А.А. Арчибасов, А. Коробейников, В.А. Соболев // Журнал вычислительной математики и математической физики. - 2015. - Т. 55, № 2. - С. 242-252. DOI: 10.7868/S0044466915020039.
[5] Арчибасов, А.А. Предельный переход в сингулярно возмущенной интегро-дифференциальной системе с частными производными / А.А. Арчибасов, А. Коробейников, В.А. Соболев // Дифференциальные уравнения. - 2016. - Т. 52, № 9. - С. 1160-1167. DOI: 10.1134/S037406411609003X.

Models of viral dynamics with random mutation

A.A. Archibasov[1], **A. Korobeinikov**[2]

[1]Samara National Research University, Moskovskoe Shosse 34A, Samara, Russia, 443086
[2]Centre de Recerca Matemàtica, Campus de Bellaterra, Edifici C, 08193 Bellaterra (Barcelona)

Abstract. Model of viral dynamics are considered in this paper. These models describe different mechanisms of mutations and are formulated in the form of the singularly perturbed integro-differential systems with PDE. The possibility of the passage to the limit is justified. The equivalence of the models is also investigated.

Keywords: random mutation, virus, singular perturbations.