Модели вирусной эволюции с несколькими временными масштабами

А.А. Арчибасов[a]

[a] *Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королёва, 443086, Московское шоссе, 34, Самара, Россия*

Аннотация

В работе рассматривается модель вирусной динамики с иммунным ответом. Данная модель при переходе к безразмерным переменным и параметрам описывается сингулярно возмущенной системой, состоящей из трех интегро-дифференциальных уравнений с частными производными с двумя малыми параметрами при части производных. Переход от начально-краевой задачи исходной системы к порождающей задаче позволяет понизить размерность системы и, как следствие, уменьшить объём вычислений.

Ключевые слова: вирусная динамика; иммунный ответ; сингулярные возмущения; начально-краевая задача; вырожденная система; предельный переход

1. Введение

При моделировании биологических явлений необходимо учитывать ряд процессов, протекающих на несоизмеримых временных шкалах, отличающихся на несколько порядков. Для моделирования таких процессов с несколькими временными масштабами обычно используются системы дифференциальных уравнений с малым параметром при части производных - сингулярно возмущённые системы дифференциальных уравнений. Численный анализ подобных систем сопряжен с большим объёмом вычислений из-за наличия переменных, изменяющихся с существенно отличающимися скоростями. Поэтому актуальным становится построение упрощённых (редуцированных) моделей меньшей размерности, но при этом с высокой степенью точности отражающих поведение исходных процессов.

Одним из методов редукции для сингулярно возмущённых систем является предельный переход к решению порождающей задачи. При этом размерность рассматриваемых систем понижается. Ниже этот подход применяется для понижения размерности в начально-краевой задаче для системы, описывающей динамику популяций здоровых и инфицированных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов.

2. Описание модели

Рассмотрим модель вирусной динамики с иммунным ответом [1]:

$$\frac{du(t)}{dt} = b - u(t)\int_0^\infty \beta(s)v(t,s)ds - cu(t),$$

$$\frac{\partial v(t,s)}{\partial t} = \mu\frac{\partial^2 v(t,s)}{\partial s^2} - mv(t,s) + \beta(s)u(t)v(t,s) - \xi v(t,s)z(t,s), \tag{1}$$

$$\frac{\partial z(t,s)}{\partial t} = qv(t,s) + \gamma z(t,s)\left(1 - \frac{z(t,s)}{p}\right)$$

с начальными и граничными условиями:

$$u(0) = u^0,\ v(0,s) = v^0(s),\ \frac{\partial v}{\partial s}(t,0) = 0,\ v(t,\infty) = 0,\ z(0) = z^0(s), \tag{2}$$

где $u(t)$, $кл/мм^3$ - концентрация неинфицированных (восприимчивых к вирусу) клеток; b, $кл/(мм^3 \cdot сут)$ - постоянная скорость воспроизводства неинфицированных клеток; c, $1/сут$ - скорость естественной смерти здоровых клеток, $v(t,s)$, $кл/мм^3$ - плотность распределения инфицированных вирусом клеток в одномерном пространстве фенотипов $s \in [0,+\infty)$ (s - величина безразмерная), соответственно, $V(t) = \int_0^\infty v(t,s)ds$ - концентрация инфицированных клеток, $m = m(s)$ - скорость, с которой умирают инфицированные клетки; $\beta = \beta(s)$, $мм^3/кл \cdot сут$ - скорость инфицирования; μ, $1/сут$ - коэффициент дисперсии (в этой модели случайные мутации моделируются дисперсией), $\xi = \xi(s)$, $кл/(мм^3 \cdot сут)$ - скорость, с которой цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры, Т-клетки) убивают инфицированные клетки, $z(t,s)$, $кл/мм^3$ - плотность распределения Т-клеток, способных устранять инфицированные клетки с фенотипом s, $Z(t)=\int_0^\infty z(t,s)ds$ - концентрация Т-клеток.

Без ограничения общности для простоты будем считать, что только параметр β зависит от s. Кроме того, хотя модель сформулирована для $s\in[0,+\infty)$, обычно s рассматривается принадлежащим конечному промежутку $[0,\ell]$ при данной нормировке, а одно из граничных условий $v(t,\infty)=0$ заменяется условием $\dfrac{\partial v}{\partial s}(t,\ell)=0$.

3. Переход к безразмерным переменным

Введем следующие обозначения: $t=T\bar{t}$, $s=S\bar{s}$, $u(T\bar{t})=\tilde{U}\bar{u}(\bar{t})$, $v(T\bar{t},S\bar{s})=\tilde{V}\bar{v}(\bar{t},\bar{s})$, $z(T\bar{t},S\bar{s})=\tilde{Z}\bar{z}(\bar{t},\bar{s})$ - и предположим, что $\mu T/S^2=1$, $\tilde{U}=b/c$, $\tilde{V}=(\gamma/q)\cdot\tilde{Z}$, $\tilde{Z}=p$. В этих обозначениях начально-краевая задача (1), (2) принимает вид:

$$\varepsilon\frac{d\bar{u}}{d\bar{t}}=1-\bar{u}\int_0^\ell\bar{\beta}\bar{v}d\bar{s}-\bar{u},$$

$$\frac{\partial\bar{v}}{\partial\bar{t}}=\frac{\partial^2\bar{v}}{\partial\bar{s}^2}-\bar{m}\bar{v}+\bar{d}\bar{\beta}\bar{u}\bar{v}-\bar{\xi}\bar{v}\bar{z}, \tag{3}$$

$$\varepsilon\theta\frac{\partial\bar{z}}{\partial\bar{t}}=\bar{v}+\bar{z}(1-\bar{z}),$$

$$\bar{u}(0)=\bar{u}^0,\ \bar{v}(0,\bar{s})=\bar{v}^0(\bar{s}),\ \frac{\partial\bar{v}}{\partial\bar{s}}(\bar{t},0)=0,\ v(\bar{t},\infty)=0,\ \bar{z}(0,\bar{s})=\bar{z}^0(\bar{s}), \tag{4}$$

где $\varepsilon=1/(cT)$, $\theta=c/\gamma$, $\bar{\beta}=\bar{\beta}(\bar{s})=pS\gamma/(cq)\cdot\beta(S\bar{s})$, $\bar{m}=mT$, $\bar{d}=bqS/(p\gamma\mu)$, $\bar{\xi}=pT\xi$, $\bar{u}^0=cu^0/b$, $\bar{v}(0,\bar{s})=$ $=q/(p\gamma)\cdot v^0(S\bar{s}),\bar{z}(0,\bar{s})=z^0(S\bar{s})/p$.

Параметр T необходимо выбирать так, чтобы $\varepsilon=1/(cT)\ll 1$, тогда S определяется из равенства $\mu T/S^2=1$. Например, если положить $T=1/\mu$, то $S=1$. Параметр μ пропорционален вероятности мутации и, например, для ВИЧ его значение не превышает $10^{-7}-10^{-9}$ сут$^{-1}$. Так как $c\ll\gamma$, то $\theta\ll 1$. Таким образом, система (3) представляет собой сингулярно возмущённую систему с двумя малыми параметрами и, как следствие, имеет три временных масштаба. В дальнейшем для простоты знак черты в обозначениях переменных и параметров системы (3) и условий (4) будет опущен.

4. Предельный переход

Положим в (3) $\theta=0$. Придем к вырожденной системе первого порядка [2]:

$$\varepsilon\frac{du}{dt}=1-u\int_0^\ell\beta v ds-u,$$

$$\frac{\partial v}{\partial t}=\frac{\partial^2 v}{\partial s^2}-mv+d\beta uv-\xi vz, \tag{5}$$

$$v+z(1-z)=0.$$

Последнее уравнение системы (алгебраическое) имеет два корня $z_{1,2}=\left(1\pm\sqrt{1+4v}\right)/2$. Для присоединённой системы первого порядка

$$\frac{\partial\hat{z}}{\partial\tau}=\hat{z}(1-\hat{z})+v, \tag{6}$$

в которую v входит как параметр, только один из корней, а именно $z = \varphi(v) = \left(1 + \sqrt{1 + 4v}\right)/2$, является асимптотически устойчивой по Ляпунову точкой покоя, поскольку $\frac{\partial}{\partial \hat{z}}\left(\hat{z}(1 - \hat{z})\right)\Big|_{\hat{z}=\varphi(v)} = -\sqrt{1 + 4v} < 0$.

При начальном значении параметра $v = v^0(s)$ система (6) с начальным условием $\hat{z}(0, s) = z^0(s)$ имеет единственное решение $\hat{z}(\tau, s)$ при $\tau \geq 0$, причем $\lim_{\tau\to+\infty} \hat{z}(\tau, s) = \varphi\left(v^0(s)\right)$ $\forall s \in \left[0, \ell\right]$ (см. приложение), т. е. начальная точка $z^0(s)$ присоединённой системы первого порядка (6) принадлежит области влияния устойчивого корня. Значит, при достаточно малых θ задача (3), (4) имеет единственное решение и справедливы предельные равенства [3] для некоторого t_1:

$$
\begin{aligned}
&lim_{\theta\to+0}\, u(t, \varepsilon, \theta) = u_0(t, \varepsilon) \text{ при } 0 \leq t \leq t_1,\\
&lim_{\theta\to+0}\, v(t, s, \varepsilon, \theta) = v_0(t, s, \varepsilon) \text{ при } 0 \leq t \leq t_1,\ 0 \leq s \leq \ell,\\
&lim_{\theta\to+0}\, z(t, s, \varepsilon, \theta) = \varphi\left(v_0(t, s, \varepsilon)\right) \text{ при } 0 < t \leq t_1,\ 0 \leq s \leq \ell
\end{aligned}
\tag{7}
$$

где $u(t, \varepsilon, \theta)$, $v(t, s, \varepsilon, \theta)$, $z(t, s, \varepsilon, \theta)$ – решения системы (3), $u_0(t, \varepsilon)$, $v_0(t, s, \varepsilon)$ – решения системы (5). Заметим, что для переменной z предельный переход имеет место при $t \neq 0$, поскольку решение вырожденной системы $z = \varphi(v)$, вообще говоря, не удовлетворяет начальному условию для этой переменной. Возникает явление так называемого пограничного слоя. Естественно, что пограничный слой практически отсутствует, если начальная точка попадает на медленную поверхность [4, 5]. Система (5) по сравнению с (3) имеет размерность на единицу меньше.

Теперь в (5) положим $\varepsilon = 0$. Придем к вырожденной системе второго порядка:

$$
\begin{aligned}
&1 - u\int_0^{\ell} \beta v\, ds - u = 0,\\
&\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} - mv + d\beta uv - \xi vz,\\
&v + z(1 - z) = 0,
\end{aligned}
\tag{8}
$$

первое уравнение которой является алгебраическим и имеет корень $u = \psi(v) = 1/\left(1 + \int_0^{\ell} \beta v ds\right)$. Этот корень – асимптотически устойчивая точка покоя присоединённой системы второго порядка:

$$
\frac{\partial \hat{v}}{\partial \tau} = -\left(1 + \int_0^{\ell} \beta v ds\right)\hat{u} + 1 \tag{9}
$$

Уравнение (9) совместно с начальным условием $\hat{u}(0) = u^0$ при начальном значении параметра v имеет единственное решение $\hat{u}(\tau) = (u^0 - 1/f)e^{-f\tau} + 1/f$, $f = \psi\left(v^0(s)\right) = 1 + \int_0^{\ell} \beta(s) v^0 ds$, для всех $\tau \geq 0$, причем $lim_{\tau\to+\infty}\, \hat{u}(\tau) = 1/f$, т. е. начальное значение u^0 принадлежит области влияния устойчивого корня $u = \psi(v)$. Следовательно,

$$
\begin{aligned}
&lim_{\varepsilon\to+0}\, u_0(t, \varepsilon) = \psi\,(v_{00}(t, s)) \text{ при } 0 < t \leq t_1,\\
&lim_{\varepsilon\to+0}\, v_0(t, s, \varepsilon) = v_{00}(t, s) \text{ при } 0 \leq t \leq t_1,\ 0 \leq s \leq \ell,\\
&lim_{\varepsilon\to+0}\, z_0(t, s, \varepsilon) = \varphi\left(v_{00}(t, s)\right) \text{ при } 0 < t \leq t_1,\ 0 \leq s \leq \ell,
\end{aligned}
\tag{10}
$$

где $v_{00}(t, s)$ – решение второго уравнения системы (8), размерность которой на единицу меньше по сравнению с (5). Предельный переход для переменной u_0 не имеет места при $t = 0$, так как уравнение для переменной u в системе (8) алгебраическое и в общем случае не может удовлетворить начальному условию $u(0) = u^0$.

5. Заключение

Таким образом, решение начально-краевой задачи для сингулярно возмущенной системы трех дифференциальных уравнений (3) может быть сведено к нахождению решения одного дифференциального уравнения в (8). Предельные переходы для быстрых переменных u, z верны для некоторого отрезка $[\delta, t_1]$, $\delta > 0$, отделённого от нуля. Для построения приближенного решения полной системы (3) в окрестности точки $t = 0$ может быть применен метод пограничных функций Васильевой-Тихонова. В работе [6] были получены асимптотические разложения по степеням малых параметров решений в системе уравнений такого же класса, что и рассмотренная в данной работе, но описывающей модель вирусной эволюции без иммунного ответа.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта № 16-41-630529.

Приложение

Решим задачу Коши:

$$\frac{\partial \hat{\mathrm{z}}}{\partial \tau} = \hat{\mathrm{z}}(1 - \hat{\mathrm{z}}) + \mathrm{v}^0(\mathrm{s}),$$
$$\hat{\mathrm{z}}(0, \mathrm{s}) = \mathrm{z}^0(\mathrm{s}),$$

где $\hat{z} = \hat{z}(\tau, s)$ – искомая функция. Данное уравнение является уравнением Риккати. Выполняя последовательно в уравнении замены переменных $\hat{z} = \hat{z}_1 + \sqrt{1 + v^0(s)}/2$, $y = 1/\hat{z}_1$, приведем его сначала к уравнению Бернулли, а затем к линейному неоднородному уравнению первого порядка:

$$\frac{\partial \mathrm{y}}{\partial \tau} = \mathrm{y}\sqrt{1 + 4\mathrm{v}^0(\mathrm{s})} + 1$$

с начальным условием $y(0, s) = 1/\left(z^0(s) - \varphi\left(v^0(s)\right)\right)$, где $\varphi(v) = \left(1 + \sqrt{1 + 4v}\right)/2$. Решая полученное линейное уравнение методом вариации, найдем, что $y(\tau, s) = \frac{1}{2\varphi^0 - 1}\left(e^{(2\varphi^0 - 1)\tau} - 1\right) + \frac{1}{z^0 - \varphi^0}$, $\varphi^0 = \varphi\left(v^0(s)\right)$, $z^0 = z^0(s)$, тогда $\hat{z}(\tau, s) = \varphi^0 + 1/y(\tau, s) \xrightarrow{\tau \to +\infty} \varphi^0$.

Литература

[1] Narani van Laarhoven, Andrei korobeinikov Within-Host Viral Evolution Model with Cross-Immunity // Extended Abstracts Spring 2014. – 2015. – P. 119-124. DOI: 10.1007/978-3-319-22129-8_21.

[2] Тихонов, А.Н. Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных // Математический сборник. – 1952. – Т. 31 (73), № 3. – С. 575-586.

[3] Арчибасов, А.А. Предельный переход в сингулярно возмущённой 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.

[4] Щепакина, Е.А. Интегральные поверхности со сменой устойчивости и траектории-утки / Е.А. Щепакина, В.А. Соболев, // Известия РАЕН. Сер. МММИУ. – 1997. – Т. 1, № 3. – С. 151-175.

[5] Щепакина, Е.А. Притягивающе-отталкивающие интегральные поверхности в задачах горения // Математическое моделирование. – 2002. – Т. 14, № 3. – С. 30-42.

[6] Арчибасов, А.А. Асимптотические разложения решений в сингулярно возмущённой 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.