Секция 3:

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

РЕДУКЦИЯ НАЧАЛЬНО-КРАЕВОЙ ЗАДАЧИ В МОДЕЛИ ЭВОЛЮЦИИ ВИЧ

А.А. Арчибасов

Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С. П. Королёва (национальный исследовательский университет)

Рассматривается эволюционная модель ВИЧ, описывающая динамику популяции здоровых и заражённых вирусом клеток. Введение безразмерных переменных и параметров приводит к начально-краевой задаче для сингулярно возмущённой системы интегро-дифференциальных уравнений с частными производными. Построено асимптотическое решение с использованием метода пограничных функций Тихонова-Васильевой, аппроксимирующее с любой степенью точности решение исходной системы. Приведены результаты численного интегрирования полной и редуцированной систем.

Ключевые слова: сингулярные возмущения, асимптотические разложения, пограничный слой, пограничные функции

Введение

При моделировании процессов химической кинетики, биологии, физиологии и других областей естественных наук часто возникают сингулярно возмущенные уравнения. Для задач такого типа с успехом применяются методы построения асимптотических разложений по малому параметру [1]. Эти методы дают асимптотическое представление решения всюду в рассматриваемом промежутке изменения аргумента и, в частности, в окрестности начальной точки, где имеет место явление пограничного слоя. Применим метод пограничных функций для построения асимптотики решения сингулярно возмущенной системы с малым параметром при производной, моделирующей взаимодействие двух клеточных популяций: здоровых и инфицированных вирусом клеток.

1. Модель

Рассмотрим модель эволюции ВИЧ [2]:

$$\begin{aligned} u_t &= b - u\int_0^\infty \beta(s)v(t,s)ds - qu, \\ v_t &= \mu v_{ss} - mv + \beta uv \end{aligned} \qquad (1)$$

с начальными и граничными условиями:

$$u(0) = u^0, v(0,s) = v^0(s), v_s(t,0) = 0, v(t,\infty) = 0. \qquad (2)$$

где $u(t)$, $кл/мм^3$ - концентрация неинфицированных (восприимчивых к вирусу) клеток; b, $кл/(мм^3 \cdot сут)$ - постоянная скорость производства неинфицированных клеток; q, $1/сут$ - скорость естественной смерти здоровых клеток, $v(t,s)$, $кл/мм^3$ - плотность 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; $\beta(s) = as$, $мм^3/кл \cdot сут$, $a > 0$ - скорость инфицирования; μ, $1/сут$ - коэффициент дисперсии (в этой модели случайные мутации моделируются дисперсией).

Без ограничения общности для простоты будем считать, что только β зависит от s. Кроме того, хотя модель сформулирована для $s \in [0,+\infty)$, обычно s рассматривается принадлежащим конечному промежутку $[0,l]$ при данной нормировке, а условие $v(t,\infty) = 0$ заменяется на $v_s(t,l) = 0$.

После введения безразмерных переменных и параметров (подробнее см. [3]) получаем следующую начально-краевую задачу для сингулярно возмущённой системы ($0 < \varepsilon << 1$ - малый параметр):

$$\begin{aligned} \varepsilon u_t &= b - u\int_0^\ell \beta v ds - u, \\ v_t &= v_{ss} - mv + p\beta uv, \end{aligned} \qquad (3)$$

$$u(0) = u^0, v(0,s) = v^0(s), v_s(t,0) = 0, v_s(t,\ell) = 0. \qquad (4)$$

2. Редуцированная система

Зададимся целью найти решение задачи (3)-(4) в виде асимптотических разложений в ряд по степеням малого параметра. В соответствии с методом пограничных функций [4,5] такое решение можно искать в виде суммы регулярного и погранслойного рядов.

$$\begin{aligned} u(t,\varepsilon) &= \bar{u}(t,\varepsilon) + \Pi u(\tau,\varepsilon), \\ v(t,s,\varepsilon) &= \bar{v}(t,s,\varepsilon) + \Pi v(\tau,s,\varepsilon), \end{aligned} \qquad (5)$$

где $\bar{u}(t,\varepsilon) = \sum_{k=0}^\infty \varepsilon^k u_k(t)$, $\bar{v}(t,s,\varepsilon) = \sum_{k=0}^\infty \varepsilon^k v_k(t,s)$ - регулярные части асимптотик, $\Pi u(\tau,\varepsilon) = \sum_{k=0}^\infty \varepsilon^k \Pi_k u(\tau)$, $\Pi v(\tau,s,\varepsilon) = \sum_{k=0}^\infty \varepsilon^k \Pi_k v(\tau,s)$ - погранслойные части асимптотик, $\tau = t/\varepsilon$ - переменная пограничного слоя, так называемое «растянутое» время.

Подставляем формально ряды (5) в уравнения (3) и начальные и граничные условия (4) и приравниваем отдельно регулярные части и погранслойные части (учитывая, что $\varepsilon d/dt = d/d\tau$):

$$
\begin{aligned}
&\varepsilon u_t = 1 - \bar{u} - \bar{u}\int_0^{\ell} \beta \bar{v}\, ds,\\
&\Pi u_\tau = -\left(1 + \int_0^{\ell} \beta(\bar{v} + \Pi v)\, ds\right)\Pi u - \bar{u}\int_0^{\ell} \beta \Pi v\, ds,\\
&\bar{v}_t = -m\bar{v} + p\beta\bar{u}\bar{v} + \bar{v}_{ss},\\
&\Pi v_\tau = \left[-m\Pi v + p\beta(\bar{u}\Pi v + \bar{v}\Pi u + \Pi u \Pi v) + \Pi v_{ss}\right]\varepsilon,
\end{aligned}
\tag{6}
$$

$$
\begin{aligned}
&\bar{u}(0,\varepsilon) + \Pi u(0,\varepsilon) = u^0,\\
&\bar{v}(0,s,\varepsilon) + \Pi v(0,s,\varepsilon) = v^0(s),\\
&\bar{v}_s(t,0,\varepsilon) = 0, \quad \Pi v_s(\tau,0,\varepsilon) = 0,\\
&\bar{v}_s(t,\ell,\varepsilon) = 0, \quad \Pi v_s(\tau,\ell,\varepsilon) = 0.
\end{aligned}
\tag{7}
$$

Отметим, что регулярные функции в правых частях уравнений для пограничных функций в (6) вычисляются при $t = \varepsilon\tau$.

Регулярные члены $u_0(t)$, $v_0(t,s)$ - решения укороченной задачи

$$
\begin{aligned}
&\bar{v}_t = -m\bar{v} + p\beta\bar{u}\bar{v} + \bar{v}_{ss},\\
&\bar{u} = 1\Big/\left(1 + \int_0^{\ell} \beta\bar{v}\, ds\right),
\end{aligned}
\tag{8}
$$

$$
\bar{v}(0,s) = v^0(s), \bar{v}_s(t,0) = 0, \bar{v}_s(t,\ell) = 0. \tag{9}
$$

В работе [3] доказана допустимость предельного перехода:

$$
\begin{aligned}
&\lim_{\varepsilon\to 0} u(t,\varepsilon) = u_0(t), \quad 0 < t \le T,\\
&\lim_{\varepsilon\to 0} v(t,s,\varepsilon) = v_0(t,s), \quad 0 \le t \le T, \quad 0 \le s \le l.
\end{aligned}
\tag{9}
$$

Здесь через $u(t,\varepsilon)$, $v(t,s,\varepsilon)$ обозначено решение полной задачи (3)-(4).

$\Pi_0 u$ - решение задачи Коши:

$$
\begin{aligned}
&\Pi_0 u_\tau = -\left(1 + \int_0^{\ell} \beta v^0 ds\right)\Pi_0 u,\\
&\Pi_0 u(0) = u^0 - u_0(0),
\end{aligned}
$$

то есть $\Pi_0 u(\tau) = \left[u^0 - u_0(0)\right]\exp\left[-\left(1 + \int_0^{\ell} \beta v^0 ds\right)\tau\right]$.

$\Pi_0 v(\tau,s) = 0$ может быть найдена из соответствующего уравнения и условия малости этой функции при $\tau \to +\infty$ (это функция пограничного слоя), а граничные условия для нее выполняются автоматически.

На рис. 1 представлены результаты численного интегрирования полной системы (3) и редуцированной (8) (тонкая линия - графики, соответствующие полной системе, жирная линия – редуцированной). Из рисунков видно, что нулевое приближение достаточно хорошо аппроксимирует точное решение за исключением окрестности точки $t = 0$.

3. Асимптотические приближения

Для более точного приближения решения полной системы в окрестности нуля необходимо использовать асимптотики более высоких порядков. Раскладывая $\bar{u}(\tau\varepsilon,\varepsilon)$, $\bar{v}(\tau\varepsilon,s,\varepsilon)$ в ряд Тейлора в точке $\varepsilon = 0$

$$\bar{u}(\tau\varepsilon,\varepsilon)=\sum_{k=0}^{\infty}\varepsilon^k A_k(\tau),\quad \bar{v}(\tau\varepsilon,s,\varepsilon)=\sum_{k=0}^{\infty}\varepsilon^k B_k(\tau,s),$$
$$A_k(\tau)=\sum_{r=0}^{k}\tau^{k-r}u_r^{(k-r)}(0),\quad B_k(\tau,s)=\sum_{r=0}^{k}\tau^{k-r}\frac{\partial^{k-r}v_r}{\partial t^{k-r}}(0,s)$$

и подставляя затем полученные разложения в уравнения системы (6) и условия (7), приравниваем коэффициенты при одинаковых степенях ε, в результате чего можно найти k-ые ($k \geq 1$)члены асимптотик по следующей схеме:

I. Находим $\Pi_k v(\tau, s)$ из уравнения

$$\begin{aligned}\Pi_k v_\tau = \beta\sum_{l=0}^{k-1}\left(A_l\Pi_{k-l-1}v + B_{k-l-1}\Pi_l u + \Pi_l u\Pi_{k-l-1}v\right) - \\ - m\Pi_{k-1}v + \Pi_{k-1}v_{ss}\end{aligned}$$ и условия $\Pi_k v(\infty, s) = 0, \quad \forall s \in [0,\ell)$.

II. $u_k(t)$, $v_k(t,s)$ - решения системы

$$u_k = -\frac{u_{k-1t} + \sum_{l=0}^{k-1}u_l\int_0^\ell \beta v_{k-l}ds}{1+\int_0^\ell \beta v_0 ds},$$
$$v_{kt} = -mv_k + p\beta u_0 v_k + v_{kss} + p\beta\sum_{l=0}^{k-1}u_{k-l}v_l,$$

удовлетворяющие условиям $v_k(0,s) = -\Pi_k v(0,s)$, $v_{ks}(t,0) = 0$, $v_{kS}(t,\ell) = 0$.

III. $\Pi_k u(\tau)$ является решением задачи Коши

$$\begin{aligned}\Pi_k u_\tau = -\left(1+\int_0^\ell \beta v^0 ds\right)\Pi_k u - \sum_{l=0}^{k-1}\Big(A_l\int_0^\ell \beta\Pi_{k-l}v ds + \\ + \Pi_l u\int_0^\ell \beta\left(B_{k-l} + \Pi_{k-l}v\right)ds\Big),\end{aligned}$$

$$\Pi_k u(0) = -u_k(0).$$

Заметим, что решение задачи III всегда является пограничной функцией. Обоснование асимптотики проводится так же, как в работах [6],[7].

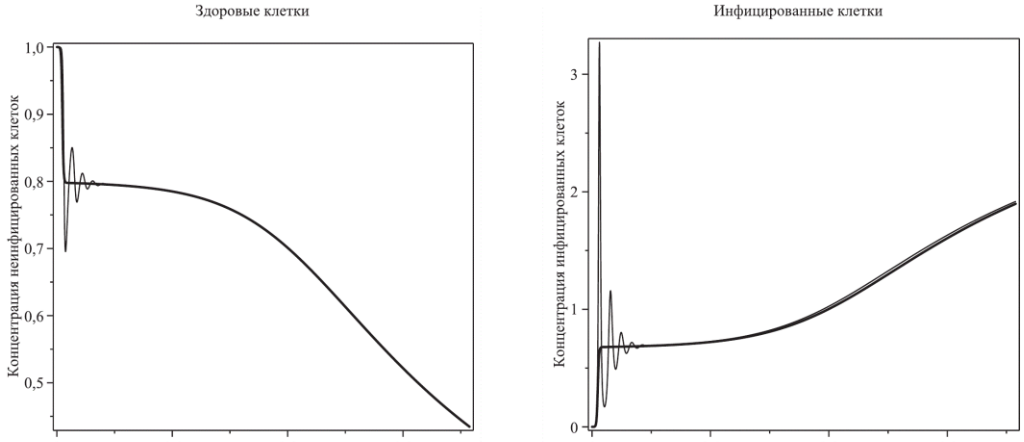

Рис.1. Решения полной (3) и редуцированной (8) систем с начально-краевыми условиями (4) и (9) соответственно

Заключение

Важной особенностью моделей биологической эволюции является то, что они включают в себя процессы, характерные временные шкалы которых отличаются на несколько порядков. Соответственно, такие модели формулируются в виде сингулярно возмущённых систем уравнений. Результаты, полученные для сравнительно простой модели, могут быть естественным образом распространены на значительно более сложные модели биологической эволюции.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-01-97018-а), Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания (проект № 204), в рамках Программы повышения конкурентоспособности СГАУ на 2013-2020 годы.

Литература

1. Дифференциальные уравнения с малым параметром и релаксационные колебания / Е. Ф. Мищенко, Н. Х. Розов. – М.: Наука, 1975. – 248 с.
2. Korobeinikov A., Dempsey C. A continuous strain-space model of viral evolution within a host / Korobeinikov A., Dempsey C. // Math. Biosci. Eng. V. 11. № 4. 2014. P. 919-927.
3. Арчибасов А. А. Предельный переход в сингулярно возмущённой интегро-дифференциальной системе с частными производными / Арчибасов А. А., коробейников А., Соболев В. А. // Дифференциальные уравнения (в печати).
4. Асимптотические методы в теории сингулярных возмущений. / Васильева А.Б., Бутузов В.Ф. –М.: Высшая школа, 1990. - 208 с.
5. The boundary function method for singular Perturbation problems. / Vasilieva A. B., Butuzov V. F., Kalachev L. V. - Philadelphia: SIAM, 1995. - 221 p.
6. Нефёдов Н. Н. Погранслойные решения в квазилинейных интегродифференциальных уравнениях второго порядка / Нефёдов Н. Н., Омельченко О. Е. // Журнал вычислительной математики и математической физики. – 2002. Т. 42, № 4. - С. 451-503.
7. Нефёдов Н. Н. Начально-краевая задача для нелокального сингулярно возмущенного уравнения реакция-диффузия / Нефёдов Н. Н., Никитин А. Г.// Журнал вычислительной математики и математической физики. - 2012. Т. 52, № 6. - С. 1042-1047.