

ЭВОЛЮЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ВИЧ

© 2013 А.А. Арчибасов¹

В работе представлены результаты численного интегрирования модели А. Коробейникова эволюции ВИЧ, а также получено первое приближение решения системы на основе метода пограничных функций Тихонова—Васильевой.

Ключевые слова: сингулярные возмущения, асимптотическое разложение, пограничный слой.

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) инфицирует клетки иммунной системы, разрушая или нарушая ее функции. Он поражает в первую очередь белые кровяные тельца, или лимфоциты, называемые CD4-клетками. Инфицирование вирусом приводит к прогрессирующей деградации иммунной системы и в результате к иммунодефициту — СПИДу.

Были разработаны многочисленные модели, детерминированные и стохастические, для описания иммунной системы и ее взаимодействия с ВИЧ ([1]). Стохастические модели учитывают ранние стадии болезни, когда есть небольшое количество инфицированных клеток и вирусов. Детерминированные модели, которые пытаются отразить динамику среднего количества клеток, применимы к более поздним стадиям, когда популяция вирусов велика. Эти модели, как правило, рассматривают динамику CD4-клеток, инфицированных вирусом клеток и свободных вирусов.

1. Модель Коробейникова

А. Коробейниковым ([2]) была предложена модель со штаммами (штамм — чистая культура вирусов, бактерий, других микроорганизмов или культура клеток, изолированная в определенное время и в определенном месте). Подобные модели широко распространены в изучении вирусной эволюции. Они явно предполагают существование дискретного или непрерывного множества вирусных штаммов, которые образуют дискретное или непрерывное пространство штаммов (известное также как пространство фенотипов). Возникновение новых штаммов происходит

¹Арчибасов Алексей Алексеевич (aarchibasov@gmail.com), кафедра дифференциальных уравнений и теории управления Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

благодаря случайным мутациям, которые могут быть смоделированы диффузией ([2]) или ее разностным аналогом, а также стохастическими процессами ([3], [4]).

Соответствующая математическая модель имеет вид

$$\begin{aligned}\frac{du(t)}{dt} &= b - u(t) \int_0^\infty \beta(s) v(t, s) ds - q u(t), \\ \frac{\partial v(t, s)}{\partial t} &= \beta(s) u(t) v(t, s) - m v(t, s) + \mu \frac{\partial^2 v(t, s)}{\partial s^2},\end{aligned}\quad (1.1)$$

где u — концентрация неинфицированных клеток, b — постоянная скорость производства неинфицированных клеток, q — скорость естественной смерти здоровых клеток, v — плотность инфицированных клеток в пространстве штаммов, m — скорость, с которой умирают инфицированные клетки, s — одномерное пространство штаммов, $\beta(s) = as$ (где $a > 0$), βuv характеризует скорость распространения инфекции.

Поскольку $v(t, s)$ представляет собой распределение (плотность) инфицированной популяции, то концентрация последней есть $V(t) = \int_0^\infty v(t, s) ds$. Естественное граничное условие для $v(t, s)$: $\lim_{s \rightarrow \infty} v(t, s) = 0$. Выбор условия в точке $s = 0$ не является очевидным; для удобства используется условие $\frac{\partial v}{\partial s}(t, 0) = 0$. Кроме того, систему (1.1) следует дополнить неотрицательными начальными условиями $u(0) = u^0$ и $v(0, s) = v^0(s)$.

Начальная вирусная нагрузка низка и состоит из очень узкой полосы штаммов:

$$v^0(s) = \begin{cases} 8(s - 0.9975), & 0.9975 \leq s < 1, \\ 0.02, & 1 \leq s < 1.005, \\ 8(1.0075 - s), & 1.005 \leq s \leq 1.0075, \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}\quad (1.2)$$

Ниже (рис. 1–2) приведены результаты численного интегрирования системы (1.1) при значениях параметров: $a = 0.001$, $b = 20$, $m = 0.8$, $q = 0.02$, $u^0 = \frac{b}{q}$ (реальные величины, взятые у конкретного пациента [2]).

2. Первое приближение

Следуя подходу, изложенному в [5], рассмотрим порождающую задачу, для чего в системе (1.1) положим $\mu = 0$:

$$\begin{aligned}\frac{du_0(t)}{dt} &= b - u_0(t) \int_0^\infty \beta(s) v_0(t, s) ds - q u_0(t), \\ \frac{\partial v_0(t, s)}{\partial t} &= \beta(s) u_0(t) v_0(t, s) - m v_0(t, s).\end{aligned}\quad (2.1)$$

Начальные условия: $u_0(0) = u^0$, $v_0(0, s) = v^0(s)$.

Из второго уравнения вырожденной системы выразим $v_0(t, s)$ и, учитывая начальное условие, получим (см. рис. 1 и рис. 2).

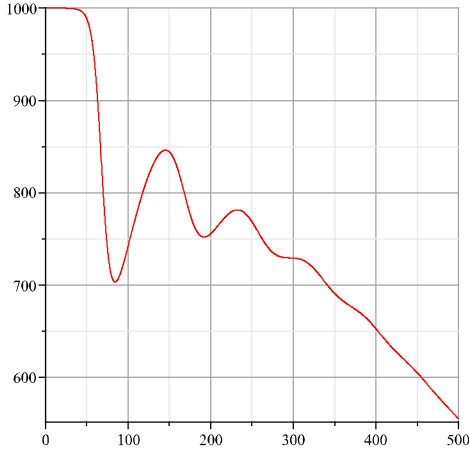


Рис. 1. Интегральная кривая $(t, u(t))$ системы (1.1) при $\mu = 10^{-6}$

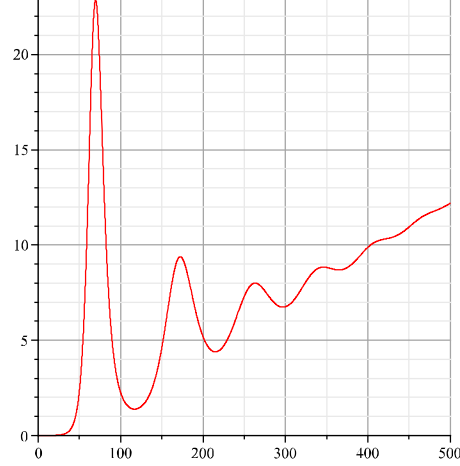


Рис. 2. Интегральная кривая $(t, V(t))$ системы (1.1) при $\mu = 10^{-6}$

$$v_0(t, s) = v^0(s) e^{-mt} e^{\beta(s) w_0(t)}, \quad w_0(t) = \int_0^t u_0(\tau) d\tau.$$

Нетрудно убедиться, что функция $v_0(t, s)$ удовлетворяет граничному условию $\frac{\partial v_0}{\partial s}(t, 0) = 0$, поэтому пограничного слоя в окрестности $s = 0$ не будет, т. е. погранслоинная часть асимптотики в данном случае отсутствует, следовательно, решение исходной задачи будем искать в виде асимптотического ряда, содержащего только регулярную часть:

$$u(t, \mu) = u_0(t) + \mu u_1(t) + \mu^2 \dots,$$

$$v(t, s, \mu) = v_0(t, s) + \mu v_1(t, s) + \mu^2 \dots,$$

$$V(t, \mu) = V_0(t) + \mu V_1(t) + \mu^2 \dots$$

Подставляя ряды формально в систему (1.1) и начальные условия и приравнявая коэффициенты при одинаковых степенях μ , для нахождения k -х членов асимптотического разложения получаем уравнения:

$$\frac{du_k(t)}{dt} = -q u_k(t) - \sum_{l=0}^k u_l(t) \int_0^\infty \beta(s) v_{k-l}(t, s) ds, \quad u_k(0) = 0, \quad k \geq 1,$$

$$\frac{\partial v_k(t, s)}{\partial t} = -m v_k(t, s) + \beta(s) \sum_{l=0}^k u_l(t) v_{k-l}(t, s) + \frac{\partial^2 v_{k-1}}{\partial s^2}, \quad v_k(0, s) = 0, \quad k \geq 1,$$

$$V_k(t) = \int_0^\infty v_k(t, s) ds.$$

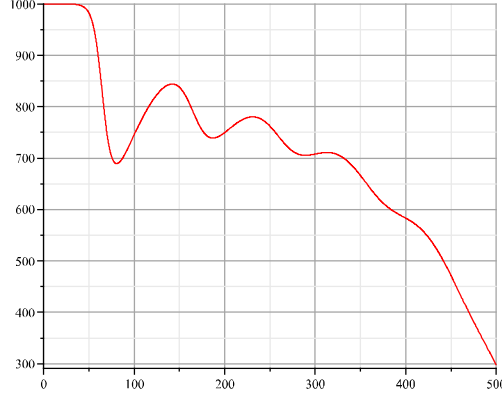


Рис. 3. График первого приближения $u(t, \mu)$ при $\mu = 10^{-6}$

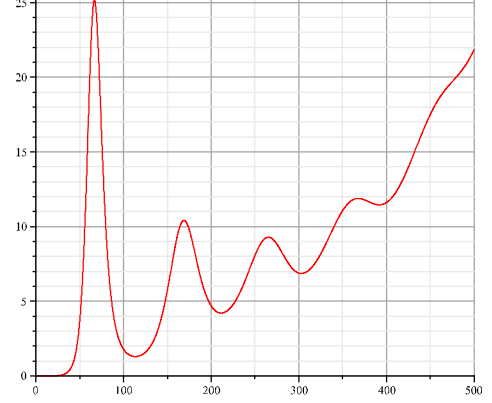


Рис. 4. График первого приближения $V(t, \mu)$ при $\mu = 10^{-6}$

Было найдено численными методами первое приближение системы (1.1) (см. рис. 3 и рис. 4).

Как видим, построенные асимптотики достаточно хорошо согласуются с точным решением на конечном интервале времени. Автором ранее были получены формулы, описывающие в первом приближении поведение решений системы (1.1), но при этом вводился малый параметр ε , связанный определенным образом с коэффициентом диффузии и остальными параметрами модели. Недостатком такой асимптотики является относительно небольшой промежуток времени, на котором наблюдается соответствие с точным решением исходной системы.

3. Обоснование асимптотики

Обозначим через $\Phi(t, \mu)$, $\Psi(t, s, \mu)$ остаточные члены асимптотики:

$$\Phi(t, \mu) = u(t, \mu) - \bar{u}(t, \mu) = u(t, \mu) - \sum_{k=0}^n u_k(t) \mu^k,$$

$$\Psi(t, s, \mu) = v(t, s, \mu) - \bar{v}(t, s, \mu) = v(t, s, \mu) - \sum_{k=0}^n v_k(s, t) \mu^k.$$

Рассмотрим ограниченную область $\Omega = \{(t, s) : 0 \leq t \leq T, \quad 0 \leq s \leq S\}$. Для остаточных членов получаем задачу:

$$\begin{aligned} \frac{d\Phi}{dt} &= -q\Phi + h_1(\Phi, \Psi, \mu), \\ \frac{\partial \Psi}{\partial t} &= -m\Psi + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial s^2} + h_2(\Phi, \Psi, s, \mu), \end{aligned} \quad (3.1)$$

$$\Phi(0, \mu) = 0, \quad \Psi(0, s, \mu) = 0, \quad \frac{\partial \Psi}{\partial s}(t, 0, \mu) = 0. \quad (3.2)$$

$$h_1(\Phi, \Psi, \mu) = -q \bar{u} + q - \frac{d\bar{u}}{dt} - (\bar{u} + \Phi) \int_0^s \beta(s) (\bar{v} + \Psi) ds,$$

$$h_2(\Phi, \Psi, s, \mu) = \beta(s) (\bar{u} + \Phi) (\bar{v} + \Psi) - m \bar{v} - \frac{\partial \bar{v}}{\partial t} + \mu^2 \frac{\partial^2 \bar{v}}{\partial s^2}.$$

Функции h_1 , h_2 обладают следующими двумя свойствами:

I. $h_1(0, 0, \mu) = O(\mu^{n+1})$, $h_2(0, 0, s, \mu) = O(\mu^{n+1})$.

II. Если $\|\Phi_i(t, \mu)\| \leq c_1 \mu$, $\|\Psi_i(t, s, \mu)\| \leq c_1 \mu$, $i = 1, 2$, то найдутся числа $c_2 > 0$, $\mu_0 > 0$, такие, что при $0 < \mu \leq \mu_0$ справедливы неравенства:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} |h_1(\Phi_2, \Psi_2, \mu) - h_1(\Phi_1, \Psi_1, \mu)| \leq c_2 \mu \left(\sup_{0 \leq t \leq T} |\Phi_2 - \Phi_1| + \sup_{(t,s) \in \Omega} |\Psi_2 - \Psi_1| \right),$$

$$\sup_{(t,s) \in \Omega} |h_2(\Phi_2, \Psi_2, s, \mu) - h_2(\Phi_1, \Psi_1, s, \mu)| \leq c_2 \mu \left(\sup_{0 \leq t \leq T} |\Phi_2 - \Phi_1| + \sup_{(t,s) \in \Omega} |\Psi_2 - \Psi_1| \right).$$

Первое свойство показывает, что h_1 , h_2 являются величинами порядка $O(\mu^{n+1})$ при $\Phi = 0$, $\Psi = 0$, а значит, и при $\Phi = O(\mu^{n+1})$, $\Psi = O(\mu^{n+1})$.

От задачи (3.1)—(3.2) перейдем к эквивалентной системе интегральных уравнений:

$$\Phi(t, \mu) = \int_0^t e^{-q(\tau-t)} h_1(\Phi, \Psi, \mu) d\tau,$$

$$\Psi(t, s, \mu) = \frac{1}{2\mu\sqrt{\pi}} \int_0^t \frac{e^{-m(\tau-t)}}{\sqrt{t-\tau}} \int_0^\infty \left[e^{-\frac{(s-\xi)^2}{4\mu^2(t-\tau)}} + e^{-\frac{(s+\xi)^2}{4\mu^2(t-\tau)}} \right] h_2(\Phi, \Psi, \xi, \mu) d\xi d\tau$$

Интегральные операторы, стоящие в правых частях последней системы, обладают теми же двумя свойствами, что и функции h_1 , h_2 . Из свойства II следует, что при достаточно малых $\|\Phi\|$, $\|\Psi\|$ и μ операторы являются сжимающими. Применяя теперь к интегральным уравнениям метод последовательных приближений и используя свойства I-II, получаем, что при достаточно малых μ решение задачи (3.1)—(3.2) существует, единственно и имеет оценку $\sup_{0 \leq t \leq T} |\Phi(t, \mu)| = O(\mu^{n+1})$,

$$\sup_{(t,s) \in \Omega} |\Psi(t, s, \mu)| = O(\mu^{n+1}).$$

Литература

- [1] Murray J.D. Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition. Springer, 2002. 576 p.
- [2] Korobeinikov A., Dempsey C. A continuous strain-space model of viral evolution within a host. CRM Preprint, 2012. 13 p.
- [3] Sardanyes Josep, Santiago F. Elena. Quasispecies Spatial Models for RNA Viruses with Different Replication Modes and Infection Strategies // PloS ONE | www.plosone.org. September 2011. V. 6. Is. 9. e24884.

- [4] Братусь А.С., Новожилов А.С., Платонов А.П. Динамические системы и модели биологии. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. 400 с.
- [5] Vasilieva A.B., Butuzov V.F., Kalachev L.V. The boundary function method for singular perturbation problems // Ser. in Applied Mathematics. V. 14. Philadelphia: SIAM, 1995.

Поступила в редакцию 18/*XI*/2013;
в окончательном варианте — 19/*XII*/2013.

HIV EVOLUTION MODEL

© 2013 А.А. Archibasov²

In the paper the results of numerical simulations for Korobeinikov's model of HIV evolution are presented. Based on Tikhonov—Vasilieva method of boundary function the first approximation of the system solutions is realized.

Key words: singular perturbations, asymptotic expansion, boundary layer.

Paper received 18/*XI*/2013.
Paper accepted 19/*XII*/2013.

²Archibasov Alexei Alexeevich (aarchibasov@gmail.com), the Dept. of Differential Equations and Management Theory, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.