

Стохастическое моделирование
перехода клеток и вирусных частиц
между двумя лимфоузлами

Н.В. Перцев^{1),2)}

- 1) Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, Омский филиал
- 2) Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН

Работа выполнена при финансовой поддержке

- 1) Госзадания ИМ СО РАН, проект 0314-2019-0009,
- 2) Российского Научного Фонда, проект 18-11-00171

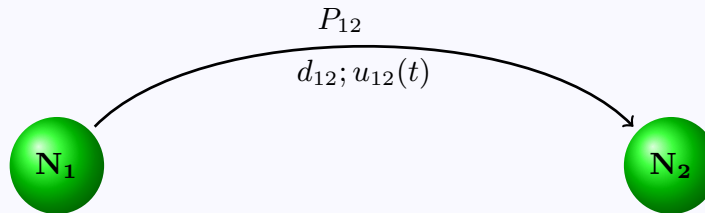
ИВМ РАН, РГ по биоматематике

Москва, 2–3 ноября 2020 г.

1. Введение.

Доклад посвящен задаче, связанной с разработкой стохастической компартментной модели динамики ВИЧ-1 инфекции в организме человека.

- Суть задачи состоит в описании процесса перехода вирусных частиц V и продуктивно-инфицированных клеток I между лимфатическими узлами N_1, N_2 по соединяющему их лимфатическому сосуду P_{12} .
- Сложность задачи обусловлена тем, что в процессе перехода по лимфатическому сосуду клетки I могут производить вирусные частицы W , причем I, V, W могут погибать в процессе перехода.



Здесь: d_{12} – длина сосуда P_{12} , $u_{12}(t)$ – скорость течения лимфы по сосуду P_{12} .

Использование гидродинамических моделей, описывающих динамику лимфы в организме человека, совместно со стохастическим подходом – практически «безнадежная затея». Нужно использовать какое-либо параметрическое описание.

2. Описание модели.

Пусть I – продуктивно-инфицированная клетка, которая в момент времени t начала переход из N_1 в N_2 по лимфатическому сосуду P_{12} .

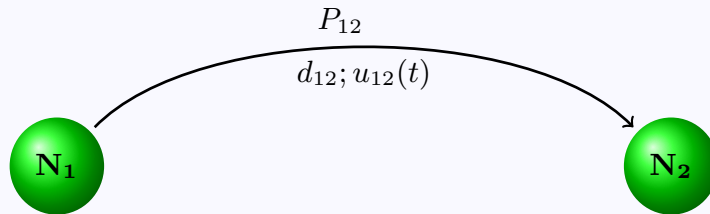
Обозначим: $\Delta(t)$ – продолжительность перехода клетки I по P_{12} . Тогда $t + \Delta(t)$ – момент завершения перехода, если клетка I не погибнет за время перехода.

Полагаем, что $\Delta(t)$ такова:

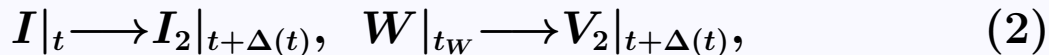
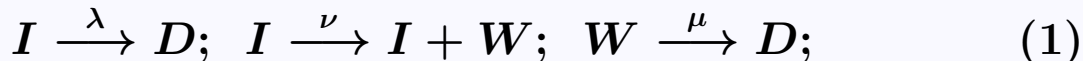
1) если $t_1 < t_2$, то $t_1 + \Delta(t_1) < t_2 + \Delta(t_2)$,

2) $\Delta_* \leq \Delta(t) \leq \Delta^{**}$,

где Δ_* , Δ^{**} – положительные константы.



Схематическое представление «судьбы» клетки I и произведенных ею вирусных частиц W таково:



D – погибшие вирусные частицы W и погибшая клетка I ,

t_W – момент появления вирусной частицы W , произведенной клеткой I за время ее перехода, $t < t_W < t + \Delta(t)$,

I_2, V_2 – продуктивно-инфицированная клетка и вирусная частица в лимфоузле N_2 .

В процессе перехода клетка I погибает с интенсивностью $\lambda > 0$.

В процессе перехода клетка I с интенсивностью $\nu > 0$ производит одну вирусную частицу W , которая перемещается «рядом» с клеткой I .

Каждая появившаяся вирусная частица W погибает с интенсивностью $\mu > 0$.

Если клетка I не погибла в процессе перехода, то в момент времени $t + \Delta(t)$ она становится клеткой I_2 .

Если вирусная частица W появилась в момент времени t_W и не погибла в процессе перехода, то в момент времени $t + \Delta(t)$ она становится вирусной частицей V_2 .

Соотношения (1)

$$I \xrightarrow{\lambda} D; \quad I \xrightarrow{\nu} I + W; \quad W \xrightarrow{\mu} D,$$

можно интерпретировать в терминах ветвящихся случайных процессов.

За промежуток времени $(t+s, t+s+h)$, $s \geq 0$, $h \rightarrow +0$, клетка I погибает с вероятностью $\lambda h + o(h)$, клетка I производит одну вирусную частицу W с вероятностью $\nu h + o(h)$.

За этот же промежуток времени вирусная частица W погибает с вероятностью $\mu h + o(h)$; указанные события не происходят с вероятностью $1 - (\nu + \lambda + \mu)h + o(h)$.

Соотношения (2)

$$I|_t \longrightarrow I_2|_{t+\Delta(t)}, \quad W|_{t_W} \longrightarrow V_2|_{t+\Delta(t)},$$

интерпретируются как описание клетки I и вирусных частиц W , которые завершают свои переходы в момент времени $t + \Delta(t)$, и превращаются соответственно в I_2 и V_2 .

Клетка I и все вирусные частицы W ведут себя независимо друг от друга и от предшествующих событий.

Пусть $0 \leq s \leq \Delta(t)$. Обозначим:

$I(t + s)$ – индикатор существования клетки I ($= 0$ или 1),
 $W(t + s)$ – численность вирусных частиц W в момент времени $t + s$.

По условию $I(t) = 1$, $W(t) = 0$.

Для момента времени $t + \Delta(t)$ получаем следующие выражения для численности продуктивно-инфицированных клеток I_2 и вирусных частиц V_2 в лимфоузле N_2 :

$$I_2(t + \Delta(t)) = I_2(t + \Delta(t) - 0) + I(t + \Delta(t)), \quad (3)$$

$$V_2(t + \Delta(t)) = V_2(t + \Delta(t) - 0) + W(t + \Delta(t)). \quad (4)$$

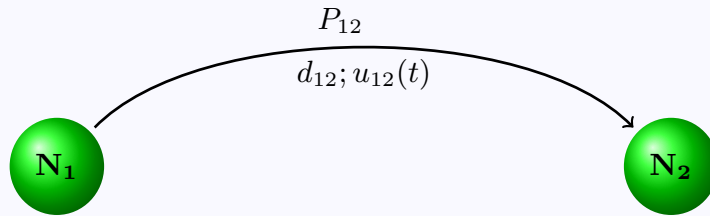
В формулах (3), (4) нужно знать совместный закон распределения пары $I(t + \Delta(t))$, $W(t + \Delta(t))$, а именно:

$$P(x, y) = P\{I(t + \Delta(t)) = x, W(t + \Delta(t)) = y\},$$
$$x = 0; 1; y = 0, 1, 2, \dots \quad (5)$$

Выражение для $P(x, y)$ находится с помощью производящих функций (см., например, Б.А. Севастьянов, *Ветвящиеся процессы*, М.: Наука, 1971).

Формула (5) для $P(x, y)$ имеет сложный вид и не очень удобна для применения.

Поэтому значения пары $I(t + \Delta(t))$, $W(t + \Delta(t))$ находятся с помощью метода Монте-Карло.



Пусть в момент времени t вирусная частица V начала переход из N_1 в N_2 по P_{12} :

$$V \xrightarrow{\mu} D, \quad V|_t \longrightarrow V_2|_{t+\Delta(t)}. \quad (6)$$

Тогда

$$V_2(t + \Delta(t)) = V_2(t + \Delta(t) - 0) + V(t + \Delta(t)), \quad (7)$$

где

$$V(t + \Delta(t)) = 1 \text{ с вероятностью } P_1 = e^{-\mu\Delta(t)},$$

$$V(t + \Delta(t)) = 0 \text{ с вероятностью } P_0 = 1 - e^{-\mu\Delta(t)},$$

μ – интенсивность гибели частицы V .

3. Некоторые аналитические и численные результаты.

Используя методы теории ветвящихся случайных процессов, можно получить выражения для математических ожиданий $EI(t + \Delta(t))$, $EW(t + \Delta(t))$, а именно:

$$EI(t + \Delta(t)) = e^{-\lambda\Delta(t)}, \quad (8)$$

$$EW(t + \Delta(t)) = \frac{\nu}{\mu - \lambda} (e^{-\lambda\Delta(t)} - e^{-\mu\Delta(t)}), \text{ если } \mu \neq \lambda, \quad (9)$$

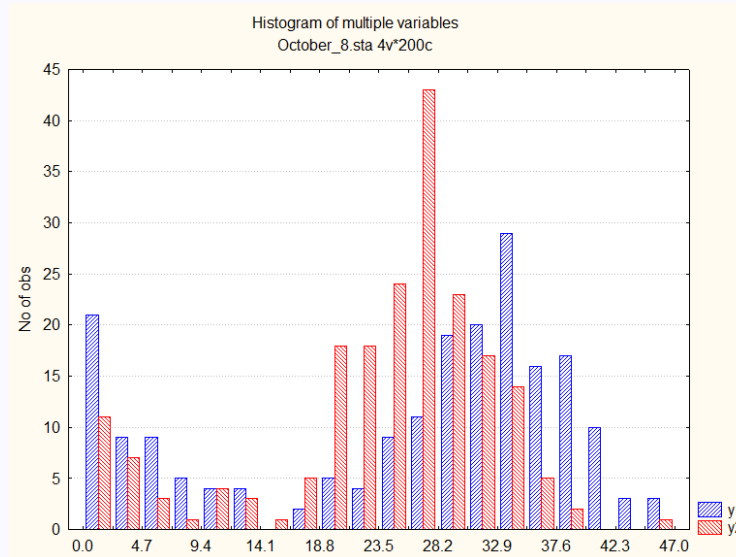
$$EW(t + \Delta(t)) = \nu \Delta(t) e^{-\mu\Delta(t)}, \text{ если } \mu = \lambda. \quad (10)$$

Из (9), (10) находим $\Delta(t)_{\max}$ – продолжительность перехода, при которой достигается максимум $EW(t + \Delta(t))$:

$$\Delta(t)_{\max} = \frac{1}{\lambda - \mu} \ln \frac{\lambda}{\mu}, \text{ если } \mu \neq \lambda, \quad (11)$$

$$\Delta(t)_{\max} = \frac{1}{\mu}, \text{ если } \mu = \lambda. \quad (12)$$

На рисунке приведены типичные гистограммы распределения $y = W(t + \Delta(t))$: 1) $\Delta(t) > \Delta(t)_{\max}$, 2) $\Delta(t) < \Delta(t)_{\max}$. Отклонения $\Delta(t)$ от $\Delta(t)_{\max}$ взяты не очень большими.



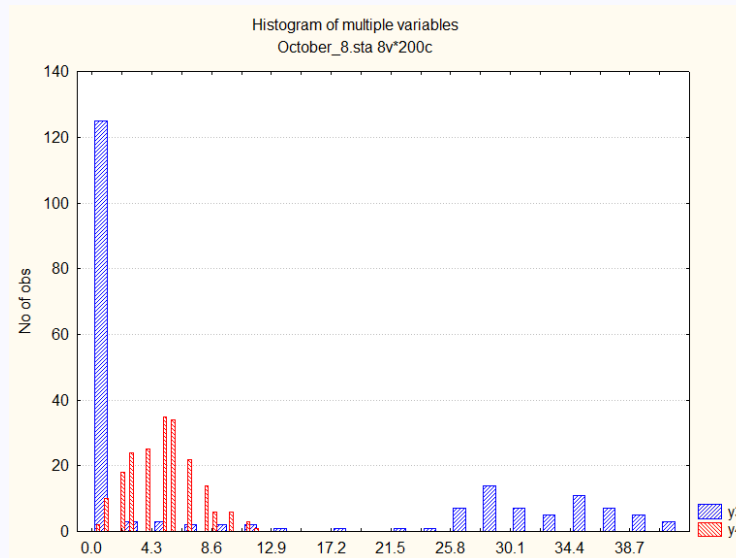
Здесь и далее для построения гистограмм и статистической обработки данных (критерий χ^2) использован пакет «Статистика», объем выборки $n = 200$.

Условное распределение y_1 (при условии $y_1 > 15$) пуассоновское, $p - level = 0.84$.

Условное распределение y_2 (при условии $y_2 > 10$) пуассоновское, $p - level = 0.85$.

Следующий рисунок содержит гистограммы распределения величины $y = W(t + \Delta(t))$ для случаев:

3) $\Delta(t) \gg \Delta(t)_{\max}$, 4) $\Delta(t) \ll \Delta(t)_{\max}$.



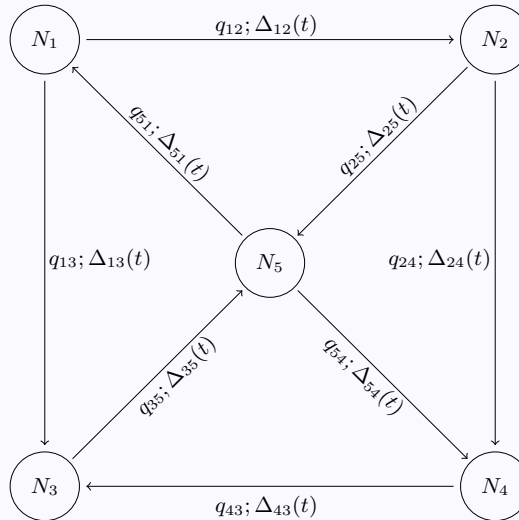
Видно, как на распределение $y = W(t + \Delta(t))$ существенно влияет значение $\Delta(t)$.

Закон распределения y_4 – пуассоновский, p – level = 0.42.

Закон распределения y_3 имеет довольно «экзотический» вид. Возникающее распределение может интерпретироваться как создание «депо» вирусных частиц.

4. Развитие модели и алгоритма.

Приведенные формулы «тиражируются» на случай нескольких лимфоузлов и нескольких лимфатических сосудов, например,



Здесь q_{ij} – вероятности перехода из N_i в N_j , $i \neq j$.

Вычисления по формулам типа (3), (4), (7) допускают естественное распараллеливание.