

Моделирование межклеточных
контактных взаимодействий
на основе дифференциальных уравнений
с распределенным запаздыванием

ПЕРЦЕВ Н.В.

Москва, ИВМ РАН, октябрь 2025 г.

Работа выполнена в ОФИМ СО РАН и ИВМ РАН
в рамках проекта Российского научного фонда, № 23-11-00116

Введение

В задачах математической иммунологии часто возникает необходимость моделирования межклеточных контактных взаимодействий.

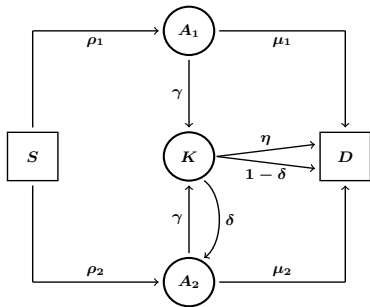
- Пример. В результате контактного цитолиза натуральные клетки-киллеры (NK-клетки) разрушают инфицированные вирусом клетки. Длительность контактного цитолиза составляет 1–2 часа (Ярилин А.А., 2010).

Цель работы – построение и исследование модели, описывающей динамику двух клеточных популяций с учетом:

- 1) контактного взаимодействия клеток,
- 2) формирования из пар клеток временно существующих комплексов.

Уравнения модели и свойства решений

Пусть A_1 , A_2 – клетки двух популяций, K – комплекс, образованный из пары клеток A_1 и A_2 в результате их контактного взаимодействия.



$\rho_1 = \rho_1(t) \geq 0$, $\rho_2 = \rho_2(t) \geq 0$ – непрерывные ф-ии или константы,
 $\mu_1 > 0$, $\mu_2 > 0$, $\gamma > 0$, $0 < \delta \leq 1$ – константы,
величина $\eta \sim R(s)$ распределена на $[0, \omega]$, $R(0) = 0$, $R(\omega) = 1$.
 S – внешний источник, D – погибшие клетки.

Пусть $A_1(t)$, $A_2(t)$, $K(t)$ численность популяций A_1 , A_2 и комплексов K в момент времени t . Уравнения модели:

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = \rho_1(t) - \mu_1 A_1(t) - \gamma A_1(t) A_2(t), \quad (1)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = \rho_2(t) - \mu_2 A_2(t) - \gamma A_1(t) A_2(t) + \delta \int_0^\omega \gamma A_1(t-s) A_2(t-s) dR(s), \quad (2)$$

$$\frac{dK(t)}{dt} = \gamma A_1(t) A_2(t) - \int_0^\omega \gamma A_1(t-s) A_2(t-s) dR(s), \quad t \geq 0, \quad (3)$$

$$A_1(\theta) = A_1^{(0)}(\theta) \geq 0, \quad A_2(\theta) = A_2^{(0)}(\theta) \geq 0, \quad \theta \in [-\omega, 0], \quad (4)$$

$$K(0) = \int_0^\omega (1 - R(s)) \gamma A_1^{(0)}(-s) A_2^{(0)}(-s) ds. \quad (5)$$

Начальные функции в (4) непрерывны. Модель имеет единственное решение на промежутке $t \in [0, \infty)$, компоненты решения неотрицательны.

Вычислительный эксперимент

Примем:

популяция A_1 – инфицированные вирусами клетки,

популяция A_2 – естественные клетки-киллеры (НК-клетки),

$[0, T_{mod}] = [0, 10]$ суток, шаг интегрирования $h = 0.0002$ (сутки),

величина $\eta \sim U[1/24, 1/12]$ – равномерное распределение (сутки),

параметр $\delta = 1$ – все НК-клетки, покидающие комплекс, возвращаются в свою популяцию (феномен рециклинга, Ярилин А.А., 2010),

$$\rho_1(t) = 75000 \exp(0.15 t), \rho_2(t) = \rho_2^* = 2500 \text{ (сутки}^{-1}\text{)},$$

$$\mu_1 = 0.05, \mu_2 = 0.12, \gamma = 0.025 \text{ (сутки}^{-1}\text{)},$$

$$A_1^{(0)}(s) \equiv 0, A_2^{(0)}(s) = \rho_2^*/\mu_2, K(0) = 0.$$

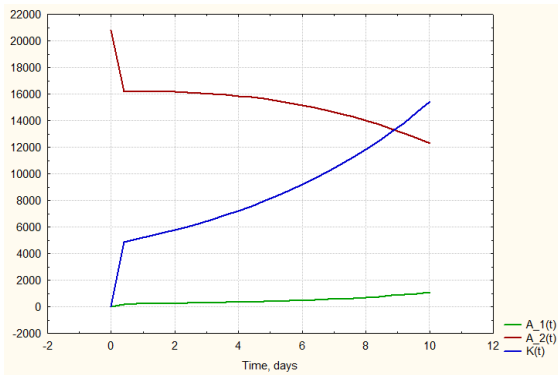


Рис. 1. Результаты вычислений для указанного набора параметров.

Сравнение построенной модели и модели без запаздывания

Если не учитывать запаздывания, то уравнения модели таковы:

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = \rho_1(t) - \mu_1 A_1(t) - \gamma A_1(t) A_2(t), \quad (10)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = \rho_2(t) - \mu_2 A_2(t) - \gamma A_1(t) A_2(t) + \delta r K(t), \quad (11)$$

$$\frac{dK(t)}{dt} = \gamma A_1(t) A_2(t) - r K(t), \quad t \geq 0. \quad (12)$$

Начальные данные возьмем из исходной модели.

Параметр $r > 0$ – интенсивность распада комплексов K . Примем, что r – параметр экспоненциальной функции распределения

$$F(s) = 1 - \exp(-rs), \quad s \in [0, \infty), \quad (13)$$

где $1/r$ – среднее время существования комплексов.

Полагая $K(0) = 0$ и интегрируя (12), получаем

$$\begin{aligned} K(t) &= \int_0^t e^{-rs} \gamma A_1(t-s) A_2(t-s) ds \\ &= \frac{1}{r} \int_0^t \gamma A_1(t-s) A_2(t-s) dF(s), \quad t \geq 0. \end{aligned}$$

Перепишем систему (10)–(12) в форме:

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = \rho_1 - \mu_1 A_1(t) - \gamma A_1(t) A_2(t), \quad (14)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = \rho_2 - \mu_2 A_2(t) - \gamma A_1(t) A_2(t) + \delta \int_0^t \gamma A_1(t-s) A_2(t-s) dF(s), \quad (15)$$

$$\frac{dK(t)}{dt} = \gamma A_1(t) A_2(t) - \int_0^t \gamma A_1(t-s) A_2(t-s) dF(s), \quad t \geq 0. \quad (16)$$

Система (14)–(16) внешне схожа с исходной системой (1)–(3).

На рис. 2 результаты вычислений для двух моделей; $1/r_* = 1.5/24$ (сутки)
 – средние длительности существования комплексов K одинаковы, $r = r_*$.

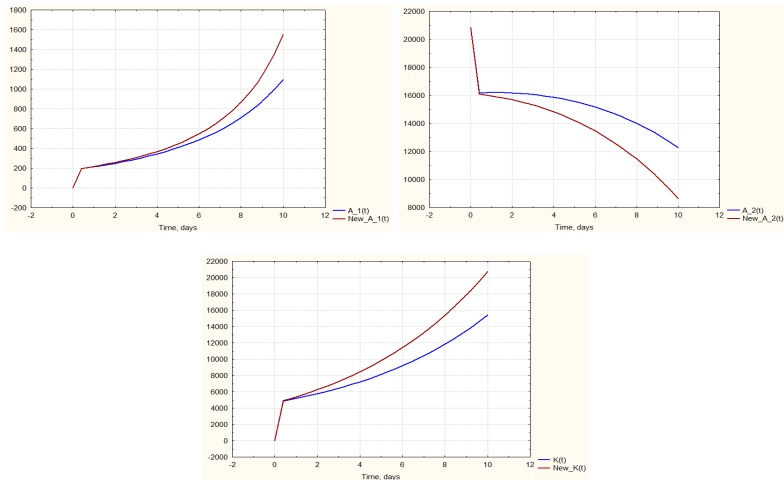


Рис. 2. Тенденции сохраняются, но имеются и заметные различия:
 синяя линия – исходная модель, бордовая – вторая модель.

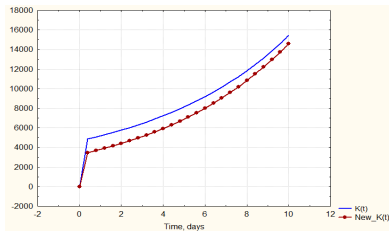
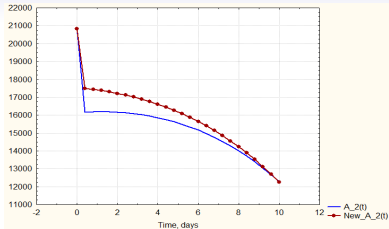
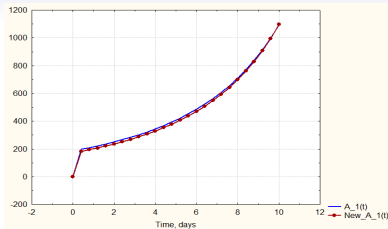


Рис. 3. Результаты вычислений для двух моделей при $r = 1.427 r_*$:
 синяя линия – исходная модель, бордовая – вторая модель.
 Видны совпадения по $A_1(t)$, но и различия по $A_2(t)$, $K(t)$.

Дополнение: алгоритм численного моделирования (частный случай)

Примем, что η – длительность существования комплексов K распределена равномерно на промежутке $[\omega_1, \omega_2]$, $0 < \omega_1 < \omega_2$.

Тогда в уравнениях (2) и (3):

$$\begin{aligned}\int_0^\omega A_1(t-s)A_2(t-s)dR(s) &= \frac{1}{\omega_2 - \omega_1} \int_{\omega_1}^{\omega_2} A_1(t-s)A_2(t-s)ds \\ &= \frac{1}{\omega_2 - \omega_1} \int_{t-\omega_2}^{t-\omega_1} A_1(\theta)A_2(\theta)d\theta = Z(t), \quad t \geq 0.\end{aligned}\quad (7)$$

От (7) приходим к дифф. ур-ю для $Z(t)$ при $t \geq 0$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \frac{1}{\omega_2 - \omega_1} (A_1(t - \omega_1)A_2(t - \omega_1) - A_1(t - \omega_2)A_2(t - \omega_2)), \quad (8)$$

$$Z(0) = \frac{1}{\omega_2 - \omega_1} \int_{-\omega_2}^{-\omega_1} A_1^{(0)}(\theta)A_2^{(0)}(\theta)d\theta. \quad (9)$$

Систему (1)–(3) можно переписать в форме ($t \geq 0$):

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = \rho_1(t) - \mu_1 A_1(t) - \gamma A_1(t) A_2(t), \quad (1*)$$

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = \rho_2(t) - \mu_2 A_2(t) - \gamma A_1(t) A_2(t) + \delta \gamma Z(t), \quad (2*)$$

$$\frac{dK(t)}{dt} = \gamma A_1(t) A_2(t) - \gamma Z(t), \quad (3*)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \frac{1}{\omega_2 - \omega_1} (A_1(t - \omega_1) A_2(t - \omega_1) - A_1(t - \omega_2) A_2(t - \omega_2)). \quad (8*)$$

Для численного решения системы (1*)–(3*), (8*), дополненной начальными данными, использован метод шагов в сочетании с полуневной схемой Эйлера в предположении, что шаг интегрирования h кратен ω_1 и ω_2 .