



КОНКУРЕНЦИЯ В ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ МОДЕЛИ АНСАМБЛЯ ИММУННЫХ Т-КЛЕТОК

М.В. Иванченко

Исследован процесс конкурентного взаимодействия в двухкомпонентной модели ансамбля иммунных Т-клеток, лежащий в основе селекции наиболее эффективных семейств (клонотипов) Т-клеток. Показано отсутствие периодических колебаний, определены границы между режимами сосуществования, частичного и полного вымирания клонотипов в пространстве параметров модели. Указаны границы применимости приближения среднего поля. Обсуждается биологический смысл полученных результатов.

Ключевые слова: Конкуренция, бифуркации, иммунная система.

Введение

Изучение конкуренции и самоорганизации в больших ансамблях нелинейных элементов со сложными связями является одной из фундаментальных проблем современной теоретической физики. Полученные результаты находят широкое применение в различных прикладных областях: в оптике [1], нелинейных сетях синхронизации [2], химии [3], экологии, экономике и социологии [4, 5]. В последнее время методы исследования сложных радиофизических систем успешно распространяются на высоко актуальные биологические задачи, где явления конкуренции и самоорганизации присутствуют повсеместно. При этом преобладающая доля работ приходится на нейродинамику: одним из примеров является теория организации последовательной активности, механизмов памяти и распознавания на основе конкуренции в нейронных ансамблях [6, 7].

Проблема регуляции иммунной системы является одним из актуальных вопросов современной иммунологии [8], и в настоящее время интерес к применению методов нелинейной динамики и статистической радиофизики в этой области переживает бурный рост [9]. На фоне различных задач ярко выделяется проблема механизмов саморегуляции численного и видового состава популяции Т-клеток, лимфоцитов, отвечающих за функционирование приобретенного иммунитета. Экспериментальные данные свидетельствуют, что у взрослых людей число Т-клеток находится

вблизи некоторого равновесного значения (порядка 10^{11} – 10^{12} Т-клеток, формирующих порядка 10^7 – 10^8 различных клонотипов). Существуют теоретические и экспериментальные указания о характере такой регуляции: в отсутствие инфекции Т-клетки конкурируют за «стимулы выживания», получаемые от специализированных клеток; полное их число сохраняется вблизи равновесного состояния [10, 11]. Однако для надежной работы иммунной системы одного большого числа лимфоцитов недостаточно: необходимо, чтобы в ансамбле сосуществовали различные клонотипы Т-клеток, вызывающие специфическую иммунную реакцию на различные возможные патогены. Вопрос о том, какой механизм обеспечивает равномерное распределение защиты в пространстве патогенов, остается практически неисследованным.

Существенный прогресс был достигнут в [12], где была построена математическая модель, представляющая собой ансамбль взаимосвязанных стохастических процессов рождения и уничтожения Т-клеток различных клонотипов. Было показано, что равномерность покрытия пространства патогенов достигается за счет резкого ускорения вымирания тех клонотипов Т-клеток, которые интенсивно конкурируют за одни и те же области этого пространства.

Исследование многомерного марковского стохастического процесса рождения-уничтожения – исключительно сложная задача, по всей видимости, аналитически неразрешимая. Среди открытых принципиальных вопросов – существование (квази)стационарного распределения вероятности, его характеристики, время вымирания отдельных клонотипов. Результаты работы [12] получены в приближении среднего поля, с помощью которого задача сводится к одномерной модели, что, в свою очередь, существенно ограничивает область применения. В связи с этим особый интерес представляет исследование многомерных динамических и стохастических моделей конкуренции Т-клеток, анализ реализуемых динамических режимов, установление закономерностей различных сценариев конкуренции. Шагом к достижению этой цели является настоящая работа, где рассматривается двумерная динамическая модель конкуренции.

В разделе 1 обсуждается двухкомпонентная математическая модель ансамбля Т-клеток. В разделе 2 изучаются глобальные свойства фазового портрета. В разделе 3 исследуются существование и устойчивость состояний равновесия. В Заключении формулируются основные результаты исследования.

1. Математическая модель

Т-клетки, присутствующие в иммунной системе человека, представлены ансамблем различных семейств (клонотипов), каждый из которых характеризуется уникальным рецептором, активирующимся при контакте с определенным классом дендритных клеток. Клонотипы, имеющие общее подмножество активаторов, конкурируют таким образом за «стимулы выживания». Получившая «стимул выживания», Т-клетка делится; независимо от этого, клетка может погибнуть в некоторый момент времени. Простейшей стохастической моделью такого поведения ансамбля Т-клеток является марковский процесс рождения-уничтожения [12]. Конкуренция за доступ к

«стимулам выживания» описывается коэффициентами рождения (для одной клетки) следующим образом:

$$\lambda_i = \sum_{q \in Q_i} \frac{\gamma}{n_q} = \sum_{q \in Q_i} \frac{\gamma}{n_i + n_{iq}}, \quad (1)$$

где i – индекс клонотипа; Q_i – множество «стимулов выживания», активирующих клетки данного клонотипа; n_i – число клеток данного клонотипа; γ – коэффициент активации; n_{iq} – суммарное число клеток конкурирующих клонотипов; n_q – полное число клеток, конкурирующих за доступ к «стимулам выживания» с индексом q . Таким образом, коэффициент рождения тем больше, чем слабее конкуренция за «стимулы выживания». В данной модели предполагается, что вероятность гибели любой Т-клетки в единицу времени не зависит от числа клеток конкретного клонотипа, поэтому коэффициент уничтожения (для одной клетки) μ_i постоянен. Для i -го клонотипа как популяции коэффициенты рождения и уничтожения равны $n_i \lambda_i$ и $n_i \mu_i$, соответственно.

В приближении среднего поля коэффициент рождения (1) принимает вид [12]

$$\lambda_i \approx \frac{\gamma Q_i}{n_i + v_i \langle n \rangle}, \quad (2)$$

где $\langle n \rangle$ – средний размер клонотипа по ансамблю, а v_i – эффективный коэффициент конкуренции данного клонотипа с остальными. Динамика математического ожидания числа Т-клеток в этом клонотипе описывается нелинейным обыкновенным дифференциальным уравнением первого порядка [13]

$$\dot{n}_i = n_i \left(\frac{\gamma Q_i}{n_i + v_i \langle n \rangle} - \mu_i \right). \quad (3)$$

В зависимости от параметров уравнения, устойчивым может оказаться как нулевое состояние равновесия (отвечает вымиранию клонотипа), так и нетривиальное (выживание).

Недостатки приближения среднего поля очевидны уже из уравнения (3): величина среднего поля нечувствительна к вариациям n_i . Более того, условием справедливости данной аппроксимации является малость дисперсии размеров клонотипов и их эффективных коэффициентов конкуренции по отношению к соответствующим средним величинам [12]. Легко видеть, что это условие нарушается, когда, например, вымирает существенная часть клонотипов, либо когда коэффициенты конкуренции сильно варьируют.

Вопрос о грубости (структурной устойчивости) среднеполевого решения по отношению к подобным отклонениям, если они малы, и о характере режимов, если они велики, остается по-прежнему чрезвычайно сложным в рамках исходной многомерной модели. Как указано выше, в настоящей работе ставится более простая задача и ищется ответ на данные вопросы в рамках модели конкуренции двух неидентичных (в том числе, **сильно неидентичных**) клонотипов на фоне среднеполевого описания влияния остальных клонотипов.

Используя методику, аналогичную предложенной в [12], можно получить следующие выражения для коэффициентов рождения в двумерном марковском процессе [14]:

$$\begin{cases} \lambda_1 = \frac{\gamma Q_{12}}{n_1 + n_2 + \nu \langle n \rangle} + \frac{\gamma Q_1}{n_1 + \nu_1 \langle n \rangle}, \\ \lambda_2 = \frac{\gamma Q_{12}}{n_1 + n_2 + \nu \langle n \rangle} + \frac{\gamma Q_2}{n_2 + \nu_2 \langle n \rangle}, \end{cases} \quad (4)$$

где Q_{12} – размер подмножества «стимулов выживания», общих для двух клонотипов; $Q_{1,2}$ – размеры подмножеств «стимулов выживания», общих для каждого из двух клонотипов и остального ансамбля; ν, ν_1, ν_2 – коэффициенты конкуренции между первым и вторым, первым и остальными, вторым и остальными клонотипами, соответственно. Как указано выше, в отличие от среднеполевого описания, рассматривающего динамику только одного клонотипа в явном виде, данное приближение допускает сильную неидентичность между двумя клонотипами как в параметрах, так и в результирующих размерах.

В данной работе исследуется динамика математических ожиданий числа Т-клеток клонотипов. Соответствующие уравнения имеют вид [13]

$$\begin{cases} \dot{n}_1 = n_1 \left(-\mu_1 + \frac{\gamma Q_{12}}{n_1 + n_2 + \nu \langle n \rangle} + \frac{\gamma Q_1}{n_1 + \nu_1 \langle n \rangle} \right), \\ \dot{n}_2 = n_2 \left(-\mu_2 + \frac{\gamma Q_{12}}{n_1 + n_2 + \nu \langle n \rangle} + \frac{\gamma Q_2}{n_2 + \nu_2 \langle n \rangle} \right), \end{cases} \quad (5)$$

или после замены переменных $\tilde{t} = \mu_1 t$, $\mu = \mu_2/\mu_1$, $p_{1,2} = Q_{12}/(Q_{12} + Q_{1,2})$, $u_{1,2} = \mu_{1,2}/(\gamma(Q_{12} + Q_{1,2}))n_{1,2}$, $\alpha = p_1/(\mu p_2)$, $\tilde{\nu} = \nu\mu_1/(\gamma(Q_{12} + Q_1))\langle n \rangle$, $\tilde{\nu}_{1,2} = \nu_{1,2}\mu_1/(\gamma(Q_{12} + Q_1))\langle n \rangle$ (знак «тильда» в дальнейшем для краткости опускаем) получаем

$$\begin{cases} \dot{u}_1 = u_1 \left(-1 + \frac{p_1}{u_1 + u_2 + \tilde{\nu}} + \frac{1 - p_1}{u_1 + \tilde{\nu}_1} \right), \\ \dot{u}_2 = \mu u_2 \left(-1 + \frac{\alpha p_2}{u_1 + u_2 + \tilde{\nu}} + \frac{\alpha(1 - p_2)}{u_2 + \tilde{\nu}_2} \right). \end{cases} \quad (6)$$

Здесь все переменные и параметры являются безразмерными и неотрицательными: $u_{1,2} \geq 0$ – число Т-клеток каждого из клонотипов; μ – отношение коэффициента уничтожения для второго клонотипа к первому; $\mu\alpha$ – имеет смысл аналогичного отношения префакторов для коэффициентов рождения; $0 \leq p_{1,2} \leq 1$ – доля одновременно распознаваемых патогенов ($p_1 = \alpha p_2$); ν, ν_1, ν_2 – среднеполевой вклад остальной части популяции Т-клеток в конкуренцию за общие и собственные патогены, соответственно. Обозначим левую часть первого уравнения как $P(u_1, u_2)$, а второго – как $Q(u_1, u_2)$.

Поскольку система двумерная, квазипериодические и хаотические колебания отсутствуют. Как будет показано в дальнейшем, предельные циклы также не могут реализоваться. Легко видеть, что возможны следующие виды состояний равновесия: (а) тривиальное $u_{1,2} = 0$ (существует всегда); (б) частично тривиальные

$u_1 = 0, u_2 \neq 0$ и $u_1 \neq 0, u_2 = 0$; (в) нетривиальные $u_{1,2} \neq 0$. Таким образом, ключевым вопросом являются существование и устойчивость состояний равновесия, определяющие результат процесса конкуренции.

2. Глобальная динамика

Отсутствие предельных циклов вытекает из критерия Бендиксона–Дюлака. В самом деле, при выборе $B(u_1, u_2) = 1/(u_1 u_2)$ сумма $(BP)'_{u_1} + (BQ)'_{u_2}$ является строго отрицательной для всех $u_{1,2}$

$$\begin{cases} (BP)'_{u_1} = -\frac{1}{u_2} \left(\frac{p_1}{(u_1 + u_2 + v)^2} + \frac{1 - p_1}{(u_1 + v_1)^2} \right) < 0, \\ (BQ)'_{u_2} = -\frac{\mu\alpha}{u_1} \left(\frac{p_2}{(u_1 + u_2 + v)^2} + \frac{1 - p_2}{(u_2 + v_2)^2} \right) < 0. \end{cases} \quad (7)$$

Кроме того, удается сконструировать поглощающую область, которая гарантирует отсутствие траекторий, уходящих на бесконечность и наличие по крайней мере одного устойчивого состояния равновесия внутри.

Правые части уравнения (1) ограничены снизу

$$\begin{cases} -1 + \frac{p_1}{u_1 + u_2 + v} + \frac{1 - p_1}{u_1 + v_1} \geq -1 + \frac{1 - p_1}{u_1 + v_1} > 0 \text{ при } u_1 < 1 - p_1 - v_1, \\ -1 + \frac{\alpha p_2}{u_1 + u_2 + v} + \frac{\alpha(1 - p_2)}{u_2 + v_2} \geq -1 + \frac{\alpha(1 - p_2)}{u_2 + v_2} > 0 \text{ при } u_2 < \alpha(1 - p_2) - v_2. \end{cases} \quad (8)$$

Таким образом,

$$\begin{cases} \dot{u}_1 > 0 \text{ при } u_1 < 1 - p_1 - v_1, \\ \dot{u}_2 > 0 \text{ при } u_2 < \alpha(1 - p_2) - v_2. \end{cases} \quad (9)$$

Следовательно, нижние границы поглощающей области задаются уравнениями

$$\begin{cases} \mathcal{L}_1^+ : u_1 = \max\{1 - p_1 - v_1, 0\}, \\ \mathcal{L}_2^+ : u_2 = \max\{\alpha(1 - p_2) - v_2, 0\}. \end{cases} \quad (10)$$

Аналогично

$$\begin{cases} -1 + \frac{p_1}{u_1 + u_2 + v} + \frac{1 - p_1}{u_1 + v_1} \leq -1 + \frac{p_1}{u_1 + v} + \frac{1 - p_1}{u_1 + v_1} \leq -1 + \frac{1}{u_1 + \min\{v, v_1\}} < 0, \\ \text{при } u_1 > 1 - \min\{v, v_1\}, \\ -1 + \frac{\alpha p_2}{u_1 + u_2 + v} + \frac{\alpha(1 - p_2)}{u_2 + v_2} \leq -1 + \frac{\alpha p_2}{u_2 + v} + \frac{\alpha(1 - p_2)}{u_2 + v_2} \leq -1 + \frac{\alpha}{u_2 + \min\{v, v_2\}} < 0, \\ \text{при } u_2 > \alpha - \min\{v, v_2\}. \end{cases} \quad (11)$$

Отсюда

$$\begin{cases} \dot{u}_1 < 0 \text{ при } u_1 > 1 - \min\{v, v_1\}, \\ \dot{u}_2 < 0 \text{ при } u_2 > \alpha - \min\{v, v_2\}, \end{cases} \quad (12)$$

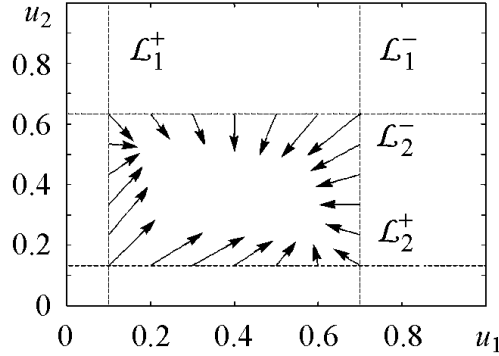


Рис. 1. Поглощающая область при $p_1 = 0.5$, $p_2 = 0.6$, $v = 0.3$, $v_1 = 0.4$, $v_2 = 0.2$, $\mu = 1$, $\alpha = 5/6$. Стрелки указывают направление потока

и верхние границы поглощающей области задаются формулами

$$\begin{cases} \mathcal{L}_1^- : u_1 = 1 - \min\{v, v_1\}, \\ \mathcal{L}_2^- : u_2 = \alpha - \min\{v, v_2\}. \end{cases} \quad (13)$$

Таким образом, поглощающая область ограничена линиями $\mathcal{L}_{1,2}^{+,-}$ (рис. 1), и все нетривиальные состояния равновесия находятся внутри нее. Если границы $\mathcal{L}_{1,2}^+$ лежат в первом квадрате и не совпадают с осями координат, в системе существует, по крайней мере, одно устойчивое нетривиальное состояние равновесия.

3. Локальная динамика

3.1. Тривиальное состояние равновесия. Тривиальное состояние равновесия $\mathcal{O}^{0,0} : \{u_{1,2} = 0\}$ существует при любых параметрах системы. Его устойчивость определяется характеристическими показателями

$$\begin{cases} \lambda_1 = -1 + \frac{p_1}{v} + \frac{1-p_1}{v_1} < 0 \text{ при } v_1 > v_1^*, \\ \lambda_2 = \mu \left(-1 + \alpha \frac{p_2}{v} + \alpha \frac{1-p_2}{v_2} \right) < 0 \text{ при } v_2 > v_2^*, \end{cases} \quad (14)$$

где $v_1^* = v(1-p_1)/(v-p_1)$, $v_2^* = v\alpha(1-p_2)/(v-\alpha p_2)$. Устойчивость $\mathcal{O}^{0,0}$ ($\lambda_{1,2} < 0$) соответствует вымиранию обоих клонотипов. При $v < p_1$ первый показатель заведомо положителен: $\lambda_1 > 0 \forall v_1$, а при $v < \alpha p_2$ заведомо положительным становится второй: $\lambda_2 > 0 \forall v_2$. Указанные ограничения сверху на v означают, что при

не слишком большой конкуренции с остальной популяцией один или оба клонотипа получают достаточно стимулов выживания от специфичных распознаваемых антигенов, и вымирания не происходит. Бифуркационная диаграмма для тривиального состояния равновесия в плоскости параметров $\{v_1, v_2\}$ представлена на рис. 2.

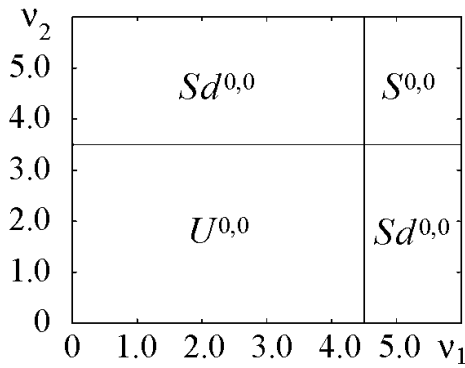


Рис. 2. Устойчивость $\mathcal{O}^{0,0}$ при $p_1 = 0.5$, $p_2 = 0.6$, $v = 0.3$, $\mu = 1$, $\alpha = 5/6$. $S^{0,0}$ – устойчивый узел, $Sd^{0,0}$ – седло, $U^{0,0}$ – неустойчивый узел

Система (1) обладает инвариантными многообразиями $\mathcal{M}_1 : \{u_1 = 0\}$ и $\mathcal{M}_2 : \{u_2 = 0\}$. Они глобально устойчивы при $P(u_1, u_2) < 0 \forall u_{1,2} > 0$ и $Q(u_1, u_2) < 0 \forall u_{1,2} > 0$,

соответственно. Это условие имеет вид

$$\begin{cases} -1 + \frac{p_1}{v} + \frac{1-p_1}{v_1} < 0, \\ -1 + \frac{\alpha p_2}{v} + \frac{\alpha(1-p_2)}{v_2} < 0, \end{cases} \quad (15)$$

что совпадает с условием отрицательности характеристических показателей для $\mathcal{O}^{0,0}$ (14). Когда одно из инвариантных многообразий становится устойчивым, траектории системы асимптотически приближаются к нему по соответствующей переменной. Когда они устойчивы одновременно, значения обеих переменных стремятся к нулю, и других состояний равновесия не существует. **Биологической интерпретацией этих режимов является вымирание одного или обоих клонотипов, соответственно.**

3.2. Частично тривиальные состояния равновесия. Исследуем существование и устойчивость частично тривиальных состояний равновесия $\mathcal{O}^{1,0} : \{u_1 = u_1^* \neq 0, u_2 = 0\}$ и $\mathcal{O}^{0,1} : \{u_1 = 0, u_2 = u_2^* \neq 0\}$.

Для $\mathcal{O}^{0,1}$ стационарное значение u_2^* удовлетворяет уравнению

$$-1 + \frac{\alpha p_2}{u_2^* + v} + \frac{\alpha(1-p_2)}{u_2^* + v_2} = 0, \quad (16)$$

откуда следует

$$(u_2^*)_{\pm} = \frac{1}{2} \left(\alpha - v - v_2 \pm \sqrt{(\alpha - v - v_2)^2 - 4vv_2(1 - \alpha \frac{1-p_2}{v_2} - \alpha \frac{p_2}{v})} \right). \quad (17)$$

Характеристические показатели имеют противоположные знаки, когда $1 - \frac{\alpha(1-p_2)}{v_2} - \alpha \frac{p_2}{v} < 0$ и одинаковые – в обратном случае. Предположим, что $\alpha - v - v_2 > 0$, тогда $\alpha > v + v_2$ и $1 - \alpha \frac{1-p_2}{v_2} - \alpha \frac{p_2}{v} < 1 - (1-p_2) \frac{v+v_2}{v_2} - p_2 \frac{v+v_2}{v} = -(1-p_2) \frac{v}{v_2} - p_2 \frac{v_2}{v} < 0$. Таким образом, $(u_2^*)_- \leq 0$, и только одно частично тривиальное состояние равновесия $\mathcal{O}^{0,1} : \{u_1 = 0, u_2 = (u_2^*)_+\}$ может существовать. Возьмем теперь $(u_2^*)_+$. Как показано выше, $\alpha - v - v_2$ становится отрицательным (например, при увеличении v_2) прежде чем $1 - \alpha \frac{1-p_2}{v_2} - \alpha \frac{p_2}{v}$ становится положительным. Это означает, что $(u_2^*)_+ > 0$ пока $1 - \alpha \frac{1-p_2}{v_2} - \alpha \frac{p_2}{v} < 0$. Следовательно,

$$\mathcal{P}_{ex}^{0,1} : \left\{ 1 - \alpha \frac{1-p_2}{v_2} - \alpha \frac{p_2}{v} = 0 \right\} \quad (18)$$

задает бифуркационное многообразие в пространстве параметров, соответствующее влипанию $\mathcal{O}^{0,1}$ в $\mathcal{O}^{0,0}$ (транскритическая бифуркация). По одну сторону существует единственное частично тривиальное состояние равновесия $\mathcal{O}^{0,1}$, по другую – ни

одного. Обратим внимание, что эта граница точно совпадает с изменением устойчивости многообразия \mathcal{M}_2 и знака λ_2 у $\mathcal{O}^{0,0}$ (14), (15). Аналогично, для $\mathcal{O}^{1,0}$ имеем

$$(u_1^*)_+ = \frac{1}{2} \left(1 - v - v_1 + \sqrt{(\alpha - v - v_1)^2 - 4vv_1 \left(1 - \frac{1-p_1}{v_1} - \frac{p_1}{v}\right)} \right) \quad (19)$$

и бифуркационное многообразие

$$\mathcal{P}_{ex}^{1,0} : \left\{ 1 - \frac{1-p_1}{v_1} - \frac{p_1}{v} = 0 \right\}. \quad (20)$$

Заметим, что $\mathcal{O}^{0,0}$ становится устойчивым после последовательного слияния с $\mathcal{O}^{1,0}$ и $\mathcal{O}^{0,1}$.

Исследуем теперь устойчивость частично тривиальных состояний равновесия. Характеристические показатели $\mathcal{O}^{0,1}$ задаются диагональными коэффициентами матрицы линеаризации

$$\begin{cases} \lambda_1 = P'_{u_1} = -1 + \frac{p_1}{u_2^* + v} + \frac{1-p_1}{v_1}, \\ \lambda_2 = Q'_{u_2} = \mu \left(-1 + \alpha \frac{p_2 v}{(u_2^* + v)^2} + \alpha \frac{(1-p_2)v_2}{(u_2^* + v_2)^2} \right) \leq \mu \left(-1 + \alpha \frac{p_2}{u_2^* + v} + \alpha \frac{1-p_2}{u_2^* + v_2} \right) = 0. \end{cases} \quad (21)$$

Легко видеть, что $\lambda_2 = 0$ в момент слияния с $\mathcal{O}^{0,0}$: $u_2^* = 0$. Поскольку $\lambda_1 = -1 + \frac{p_1}{u_2^* + v} + \frac{1-p_1}{v_1} \leq -1 + \frac{p_1}{v} + \frac{1-p_1}{v_1}$, его значение отрицательно в момент исчезновения $\mathcal{O}^{1,0}$ (20). Таким образом, $\mathcal{O}^{0,1}$ устойчиво при условии, что $\mathcal{O}^{1,0}$ не существует. Однако это условие лишь достаточное: бифуркация, приводящая к приобретению устойчивости, происходит до исчезновения $\mathcal{O}^{1,0}$. Решая систему уравнений

$$\begin{cases} Q(0, u_2^*) = -1 + \frac{\alpha p_2}{u_2^* + v} + \frac{\alpha(1-p_2)}{u_2^* + v_2} = 0, \\ \lambda_1 = -1 + \frac{p_1}{u_2^* + v} + \frac{1-p_1}{v_1} = 0. \end{cases} \quad (22)$$

можно получить точное выражение, отвечающее бифуркационному многообразию

$$\mathcal{P}_{st}^{0,1} : \left\{ v_2 = v + \frac{\frac{p_1 v_1}{v_1 - 1 + p_1} \left(\alpha - \frac{p_1 v_1}{v_1 - 1 + p_1} \right)}{\frac{p_1 v_1}{v_1 - 1 + p_1} - \alpha p_2} \right\}. \quad (23)$$

Устойчивость $\mathcal{O}^{1,0}$ определяется следующими характеристическими показателями:

$$\begin{cases} \lambda_1 = P'_{u_1} = -1 + \frac{p_1 v}{(u_1^* + v)^2} + \frac{(1-p_1)v_1}{(u_1^* + v_1)^2} \leq -1 + \frac{p_1}{u_1^* + v} + \frac{1-p_1}{u_1^* + v_1} = 0, \\ \lambda_2 = Q'_{u_2} = \mu \left(-1 + \alpha \frac{p_2}{u_1^* + v} + \alpha \frac{1-p_2}{v_2} \right) \leq \mu \left(-1 + \alpha \frac{p_2}{v} + \alpha \frac{1-p_2}{v_2} \right). \end{cases} \quad (24)$$

Аналогично предыдущему случаю, $\mathcal{O}^{1,0}$ устойчиво, если $\mathcal{O}^{0,1}$ не существует. Бифуркационное многообразие приобретения устойчивости задается выражением

$$\mathcal{P}_{st}^{1,0} : \left\{ v_1 = v + \frac{\frac{\alpha p_2 v_2}{v_2 - \alpha(1-p_2)} \left(1 - \frac{\alpha p_2 v_2}{v_2 - \alpha(1-p_2)} \right)}{\frac{\alpha p_2 v_2}{v_2 - \alpha(1-p_2)} - p_1} \right\}. \quad (25)$$

Итак, $\mathcal{O}^{1,0}$ и $\mathcal{O}^{0,1}$ меняют устойчивость в области своего существования (см. пример бифуркационной диаграммы на рис. 3). В частности, они становятся устойчивыми при увеличении v_2 и v_1 , соответственно (при дальнейшем увеличении происходит влипание в тривиальное состояние равновесия). Особо следует обратить внимание на тот факт, что отсутствие одного из состояний гарантирует устойчивость другого (в области существования). Биологическая интерпретация данного эффекта такова: когда один из клонотипов испытывает слишком большую конкуренцию, он вымирает, и выживает только другой.

Обратимся наконец к вопросу о существовании и устойчивости нетривиальных состояний равновесия $\mathcal{O}^{1,1} : \{u_{1,2} \neq 0\}$ системы (1). Они удовлетворяют системе уравнений

$$\begin{cases} -1 + \frac{p_1}{u_1 + u_2 + v} + \frac{1-p_1}{u_1 + v_1} = 0, \\ -1 + \frac{\alpha p_2}{u_1 + u_2 + v} + \frac{\alpha(1-p_2)}{u_2 + v_2} = 0. \end{cases} \quad (26)$$

Решения отвечают точкам пересечения кривых $u_2 = \mathcal{F}_1(u_1)$ и $u_1 = \mathcal{F}_2(u_2)$, задаваемых соответственно первым и вторым уравнениями,

$$\begin{cases} u_2 = \mathcal{F}_1(u_1) = -u_1 - v + \frac{p_1(u_1 + v_1)}{-1 + p_1 + u_1 + v_1}, \\ u_1 = \mathcal{F}_2(u_2) = -u_2 + p_2 \alpha - v + \frac{(1-p_2)p_2 \alpha^2}{(-1 + p_2)\alpha + u_2 + v_2}. \end{cases} \quad (27)$$

Функции $\mathcal{F}_{1,2}(u_{1,2})$ являются непрерывными внутри поглощающей области, то есть над прямыми $\mathcal{L}_{1,2}^+$ (6). Поскольку все нетривиальные состояния равновесия принадлежат этой области, ограничимся исследованием этих функций в ней. Пусть $u_{1,2}^*$ являются решением системы

$$\begin{cases} u_2^* = \mathcal{F}_1(u_1^*), \\ u_1^* = \mathcal{F}_2(u_2^*). \end{cases} \quad (28)$$

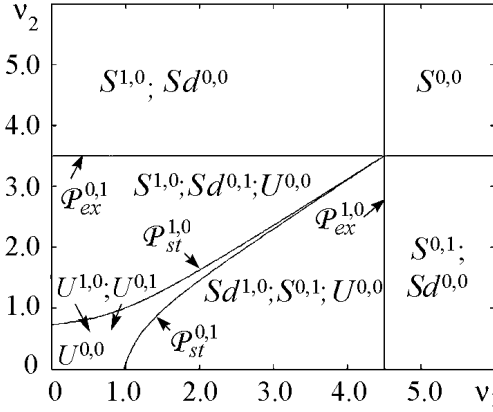


Рис. 3. Устойчивость частично тривиальных состояний равновесия в плоскости параметров $\{v_1, v_2\}$ при $p_1 = 0.5$, $p_2 = 0.6$, $v = 0.3$, $\mu = 1$, $\alpha = 5/6$. $S^{1,0}$ и $S^{0,1}$ – устойчивые узлы, $Sd^{1,0}$ и $Sd^{0,1}$ – седла, $U^{1,0}$ и $U^{0,1}$ – неустойчивые узлы

Тогда u_1^* является решением уравнения

$$\mathcal{F}_{21}(u_1) = \mathcal{F}_2(\mathcal{F}_1(u_1)) - u_1 = 0, \quad (29)$$

и $[\mathcal{F}_{21}(u_1)]'_{u_1} = [\mathcal{F}_2(u_2)]'_{u_2} [\mathcal{F}_1(u_1)]'_{u_1} - 1$. Подстановка (27) дает

$$\begin{cases} [\mathcal{F}_1(u_1)]'_{u_1} = -1 - \frac{(1-p_1)p_1}{(-1+p_1+u_1+v_1)^2} < -1, \\ [\mathcal{F}_2(u_2)]'_{u_2} = -1 - \frac{(1-p_2)p_2\alpha^2}{(-(1-p_2)\alpha+u_2+v_2)^2} < -1. \end{cases} \quad (30)$$

Таким образом, $[\mathcal{F}_{21}(u_1)]'_{u_1} > 0$ и (29) имеет не более одного решения. Аналогичные рассуждения могут быть проведены по отношению к $\mathcal{F}_{12}(u_2) = \mathcal{F}_1(\mathcal{F}_2(u_2)) - u_2 = 0$.

Итак, система (1) не может иметь более одного нетривиального состояния равновесия. Если $\mathcal{L}_{1,2}^+$ лежат в первом квадранте и не совпадают с осями координат (то есть $1-p_1-v_1 > 0$, $\alpha(1-p_2)-v_2 > 0$), то $\mathcal{O}^{1,1}$ существует, единственно и устойчиво. В противном случае, ни существование, ни стабильность не гарантированы (устойчивыми могут быть частично тривиальное или тривиальное состояния равновесия). Наконец, когда инвариантные многообразия $\mathcal{M}_{1,2}$ становятся глобально устойчивыми (28) (одновременно с приобретением устойчивости $\mathcal{O}^{0,0}$), никаких иных состояний равновесия существовать не может.

Какая бифуркация приводит к устойчивости $\mathcal{O}^{0,1}$? (Пока оно неустойчиво, $\mathcal{O}^{1,1}$ обязательно существует и устойчиво. Здесь мы предполагаем, что $\mathcal{O}^{1,0}$ либо неустойчиво, либо не существует, поскольку устойчивость $\mathcal{O}^{1,0}$ и $\mathcal{O}^{0,1}$ взаимоисключающи. Аналогичный анализ можно провести в предположении устойчивости $\mathcal{O}^{1,0}$.)

Покажем, что $\mathcal{O}^{1,1}$ сливается с $\mathcal{O}^{0,1}$ как раз в тот момент, когда $\mathcal{O}^{0,1}$ приобретает устойчивость (23). В самом деле, предполагая $u_1 = 0$ в (26)

$$\begin{cases} -1 + \frac{p_1}{u_1+u_2+v} + \frac{1-p_1}{u_1+v_1} = 0, \\ -1 + \frac{\alpha p_2}{u_1+u_2+v} + \frac{\alpha(1-p_2)}{u_2+v_2} = 0, \\ u_1 = 0, \end{cases} \quad (31)$$

получаем

$$\begin{cases} -1 + \frac{p_1}{u_2+v} + \frac{1-p_1}{v_1} = 0, \\ -1 + \frac{\alpha p_2}{u_2+v} + \frac{\alpha(1-p_2)}{u_2+v_2} = 0, \end{cases} \quad (32)$$

что идентично (22). Таким образом, $\mathcal{O}^{0,1}$ становится устойчивым в результате транскритической бифуркации с устойчивым узлом $\mathcal{O}^{1,1}$.

Убедимся, что после бифуркации формальное решение $\mathcal{O}^{1,1}$ имеет $u_1^* < 0$ и не существует в области неотрицательных размеров клонотипов. Вследствие большого числа параметров, переход между $(1-p_1)/v_1 = 1$ (влипание \mathcal{L}_1^+ в ось y) и $(1-p_1)/v_1 = 1-p_1/v$ (\mathcal{M}_1 становится устойчивым) можно осуществить бесконечным числом путей (как и в ситуации с \mathcal{L}_2^+ и \mathcal{M}_2). Тем не менее, каждый из них содержит транскритическую бифуркацию $\mathcal{O}^{1,1}$ и $\mathcal{O}^{0,1}$. Будем, для определенности,

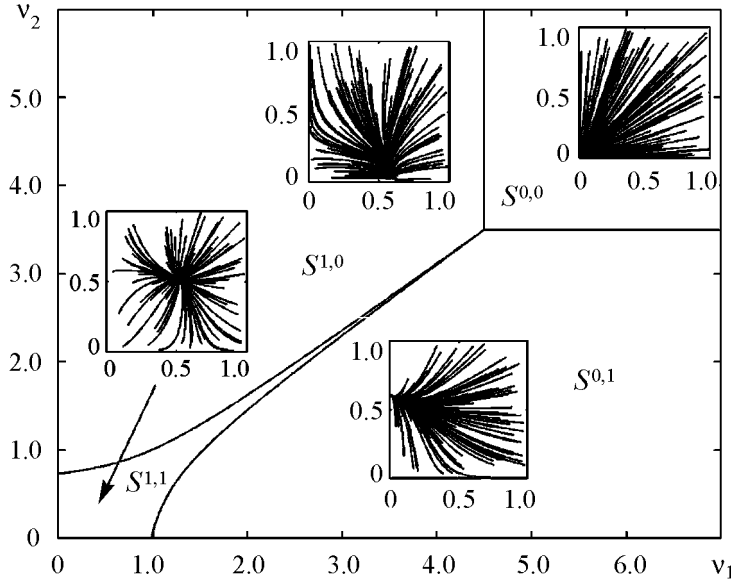


Рис. 4. Устойчивые состояния равновесия в плоскости параметров $\{v_1, v_2\}$ при $p_1 = 0.5$, $p_2 = 0.6$, $v = 0.3$, $\mu = 1$, $\alpha = 5/6$. Вставки: примеры локальных фазовых портретов, по горизонтали – u_1 , по вертикали – u_2

увеличивать v_1 при постоянных значениях остальных параметров. Тогда u_1^* является функцией переменной v_1 .

Легко показать, что $\partial_{v_1} u_1^* < 0$ и, следовательно, $u_1^* < 0$ и $\mathcal{O}^{1,1}$ не существует после бифуркации. Координаты состояния равновесия удовлетворяют уравнению (29)

$$\mathcal{F}_{21}(u_1^*, v_1) = \mathcal{F}_2(\mathcal{F}_1(u_1^*, v_1)) - u_1^* = 0. \quad (33)$$

Частные производные по v_1 равны

$$\begin{aligned} \partial_{v_1} [\mathcal{F}_2(\mathcal{F}_1(u_1^*, v_1)) - u_1^*] &= \partial_{u_2^*} \mathcal{F}_2 [\partial_{u_1^*} \mathcal{F}_1 \partial_{v_1} u_1^* + \partial_{v_1} \mathcal{F}_1] - \partial_{v_1} u_1^* = \\ &= \partial_{v_1} u_1^* [\partial_{u_2^*} \mathcal{F}_2 \partial_{u_1^*} \mathcal{F}_1 - 1] + \partial_{u_2^*} \mathcal{F}_2 \partial_{v_1^*} \mathcal{F}_1 = 0. \end{aligned} \quad (34)$$

Отсюда

$$\partial_{v_1} u_1^* = \frac{\partial_{u_2^*} \mathcal{F}_2 \partial_{v_1^*} \mathcal{F}_1}{1 - \partial_{u_2^*} \mathcal{F}_2 \partial_{u_1^*} \mathcal{F}_1}. \quad (35)$$

Из (30) и $\partial_{v_1^*} \mathcal{F}_1 = -p_1(1 - p_1)/(u_1 + v_1 + p_1 - 1)^2 < 0$ следует $1 - \partial_{u_2^*} \mathcal{F}_2 \partial_{u_1^*} \mathcal{F}_1 < 0$, $\partial_{u_2^*} \mathcal{F}_2 \partial_{v_1^*} \mathcal{F}_1 > 0$ и, окончательно, $\partial_{v_1} u_1^* < 0$, что завершает доказательство.

В результате, типичное разбиение плоскости параметров $v_{1,2}$ на области устойчивости различных состояний равновесия имеет вид, представленный на рис. 4.

Заключение

В работе исследована динамика двухкомпонентной модели популяции Т-клеток. Показано, что периодические колебания в системе невозможны, и траектории асимптотически приближаются к состоянию равновесия. Определены области существования и устойчивости различных состояний равновесия. Установлено, что для всех

значений параметров лишь одно из них является устойчивым. В зависимости от конкретных значений, определяющих конкурентное преимущество одного из клонотипов над другим, или остальной части популяции (описываемой в среднеполевом приближении) над обоими, возможны: (1) сосуществование двух клонотипов, (2) вымирание одного из них, (3) вымирание обоих. **Таким образом, среднеполевое приближение неприменимо при больших вариациях характеристик клонотипов (режимы вымирания одного или обоих), однако обладает свойством грубости по крайней мере относительно небольших вариаций характеристик второго клонотипа, выделенного из среднеполевого описания (режим сосуществования).**

Полученные результаты дают представление о динамике многомерной стохастической модели в частности и регуляции численности и состава в популяции иммунных Т-клеток в целом: отсутствие периодических колебаний моментов случайных величин – размеров клонотипов, единственность и устойчивость (квази)стационарного распределения вероятности размеров, границы областей вымирания отдельных клонотипов. **Они поддерживают гипотезу о природе механизма регуляции численности и видового разнообразия Т-клеток, воспроизводят экспериментально наблюдаемые отсутствие периодических колебаний в составе ансамбля Т-клеток и быстрое возвращение к прежнему равновесному состоянию в постинфекционный период.**

Представленный анализ, будучи ограниченным случаем двух клонотипов, складывается, вместе с тем, основу для развития теории конкуренции в многокомпонентных моделях иммунной системы. Предварительные аналитические и численные результаты для трех- и N -компонентных моделей (последние уже не используют приближение среднего поля) указывают на то, что автоколебания не возникают и в таких системах, а состояние равновесия (будь то нетривиальное, тривиальное или одно из $2^N - 2$ частично тривиальных состояний) всегда существует и, по-видимому, единственно.

Автор благодарит К. Молина-Парис (С. Molina-Paris), Г. Лайт (G. Lythe) и Э. Стирк (E. Stirk) за плодотворные дискуссии, а также рецензента за конструктивные замечания и предложения, которые позволили существенно улучшить статью.

Библиографический список

1. *Arecchi F.T. et al.* Pattern formation and competition in nonlinear optics // *Physics Reports*. 1999. Vol. 318. P. 1.
2. *Afraimovich V.S., Nekorkin V.I., Osipov G.V., Shalfeev V.D.* Stability, Structures and Chaos in Nonlinear Synchronization Networks. Singapore: World Scientific, 1994.
3. *Kuramoto Y.* Chemical oscillations and turbulence. Tokio: Springer, 1984.
4. *Короновский А.А., Трубецков Д.И.* Нелинейная динамика в действии. Саратов: Изд-во ГосУНЦ «Колледж», 2002.
5. *Murray J.D.* Mathematical Biology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2002.
6. *Rabinovich M.I., Varona P., Selverston A.I. et al.* Dynamical principles in neuroscience // *Rev. Mod. Phys.* 2006. Vol. 78. P. 1213.

7. *Nekorkin V.I., Shapin D.S., Dmitrichev A.S. et al.* Heteroclinic contours and self-replicated solitary waves in a reaction-diffusion lattice with complex threshold excitation // *Physica D.* 2008. Vol. 237. P. 2463.
8. *Jameson S.C.* Maintaining the norm: T-cell homeostasis // *Nature Reviews Immunology.* 2002. Vol. 2. P. 547.
9. *Perelson A. and Weisbuch G.* Immunology for physicists // *Reviews of Modern Physics.* 1997. Vol. 69. P. 1219.
10. *Freitas A.A. and Rocha B.B.* Lymphocyte lifespans: homeostasis, selection and competition // *Immun. Today.* 1993. Vol. 14. P. 25.
11. *de Boer R. and Perelson A.* Competitive control of the self-renewing T cell repertoire // *International Immunology.* 1997. Vol. 9. P. 779.
12. *Stirk E.R., Molina-Paris C., and van den Berg H.* Stochastic niche structure and diversity maintenance in the T cell repertoire // *J. Theor. Biol.* 2008. Vol. 255. P. 237.
13. *Gillespie D.T.* Stochastic simulation of chemical kinetics // *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2007. Vol. 58. P. 35.
14. *Stirk E., Lythe G., van den Berg H., Hurst G. and Molina-Paris C.* The limiting conditional distribution in a stochastic model of T cell repertoire maintenance // *Math. Biosciences*, 2010 (in print).

*University of Leeds
United Kingdom*

*Поступила в редакцию 3.12.2009
После доработки 24.02.2010*

COMPETITION IN THE TWO-COMPONENT MODEL OF THE IMMUNE T-CELL ENSEMBLE

M.V. Ivanchenko

We study the process of competition in the two-component model of the immune T-cells ensemble that underpins the selection mechanism of the most efficient T-cell species (clonotypes). We demonstrate the absence of periodic oscillations, determine the regions of coexistence, partial and mutual extinction of clonotypes. Applicability of the mean field approximation is analyzed. The biological implications of the results are discussed.

Keywords: Competition, bifurcations, immune system.



Иванченко Михаил Васильевич – родился в 1981 году. Окончил радиофизический факультет Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (2004), там же защитил кандидатскую диссертацию (2007). В настоящее время является сотрудником кафедры прикладной математики университета Лидса (Великобритания). Область научных интересов – нелинейная динамика, математическая иммунология, локализация энергии в нелинейных решеточных системах, синхронизация, нейродинамика. Имеет около 35 печатных работ по данной тематике. Был удостоен медали Российской академии наук в конкурсе 2004 года на лучшие научные работы по направлению «Общая физика и астрономия».

Leeds, United Kingdom, LS2 9JT
University of Leeds, Department of Applied Mathematics
E-mail: M.Ivanchenko@leeds.ac.uk