

Математические технологии моделирования вирусной динамики

Выполнила Вербицкая Алина Александровна, группа 4ММ

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, доцент

Павлова Алла Владимировна

Актуальность

- Проблема высокой генетической изменчивости ВИЧ.
- Необходимость в улучшении эффективности противовирусной терапии и в разработке оптимальных стратегий лечения.
- Необходимость понять закономерности развития популяции вируса в организме человека.

Цели

- Изучение разных подходов к построению моделей вирусной динамики
- Построение стохастической и дифференциальной моделей динамики квазивидов ВИЧ, учитывающей действия протекающих в популяции вируса процессов.
- Анализ воздействия применения противовирусного препарата на вирусную динамику

Стохастическая модель

- **Четырехбуквенный алфавит**, каждая буква соответствует нуклеотиду
- **Виртуальный геном** (строка длины 1800)
- **Квазитипы** (всего 8, определяются 121-123 и 643-645 позициями)
- **Популяция** (массив геномов, количество остается постоянным)

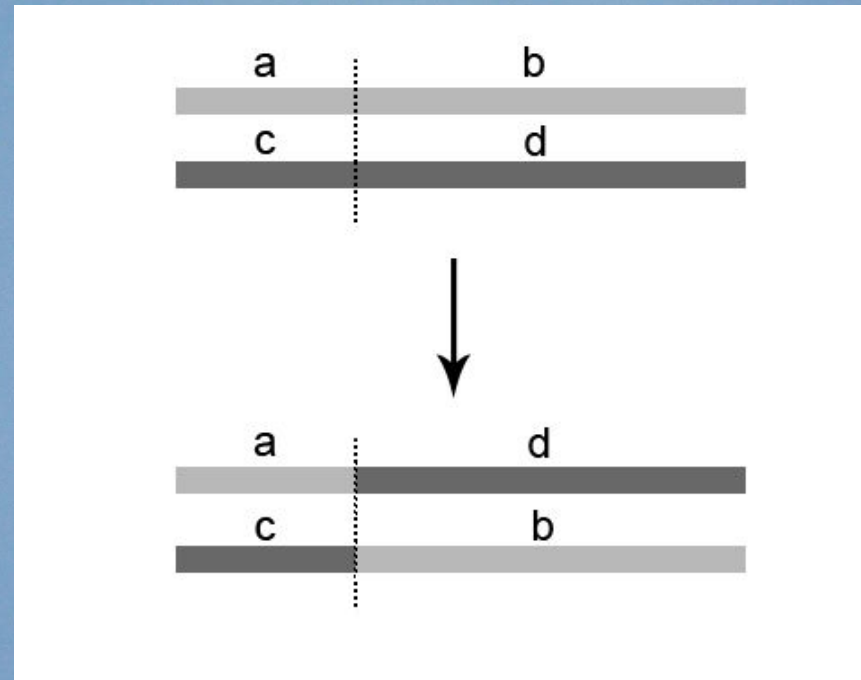
Были изучены принципы работы генетических алгоритмов, которые включают в себя процессы:

- рекомбинации
- мутации
- репликации вирусных геномов
- отбора потомков в зависимости от функции приспособленности



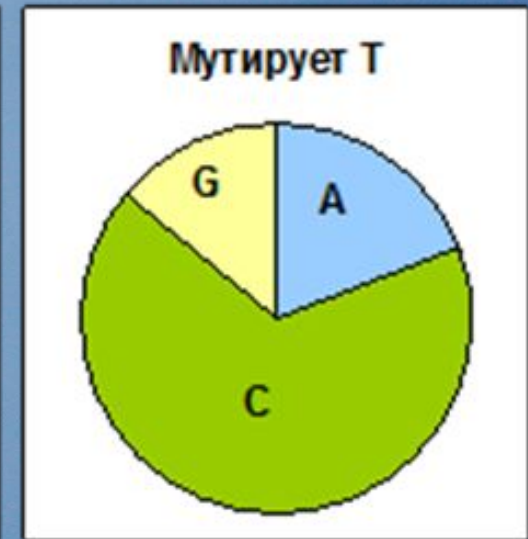
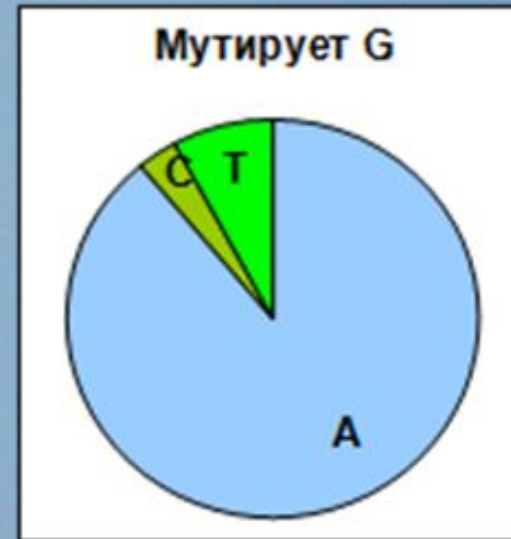
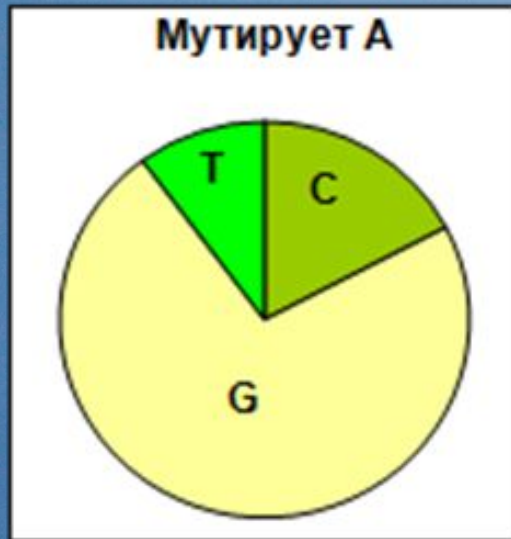
Рекомбинация

Вероятность рекомбинации: 0.5



Мутация

Вероятность мутации: 0.2



Репликация

- Реализована как умножение количества генов всех типов на число (20)

Отбор

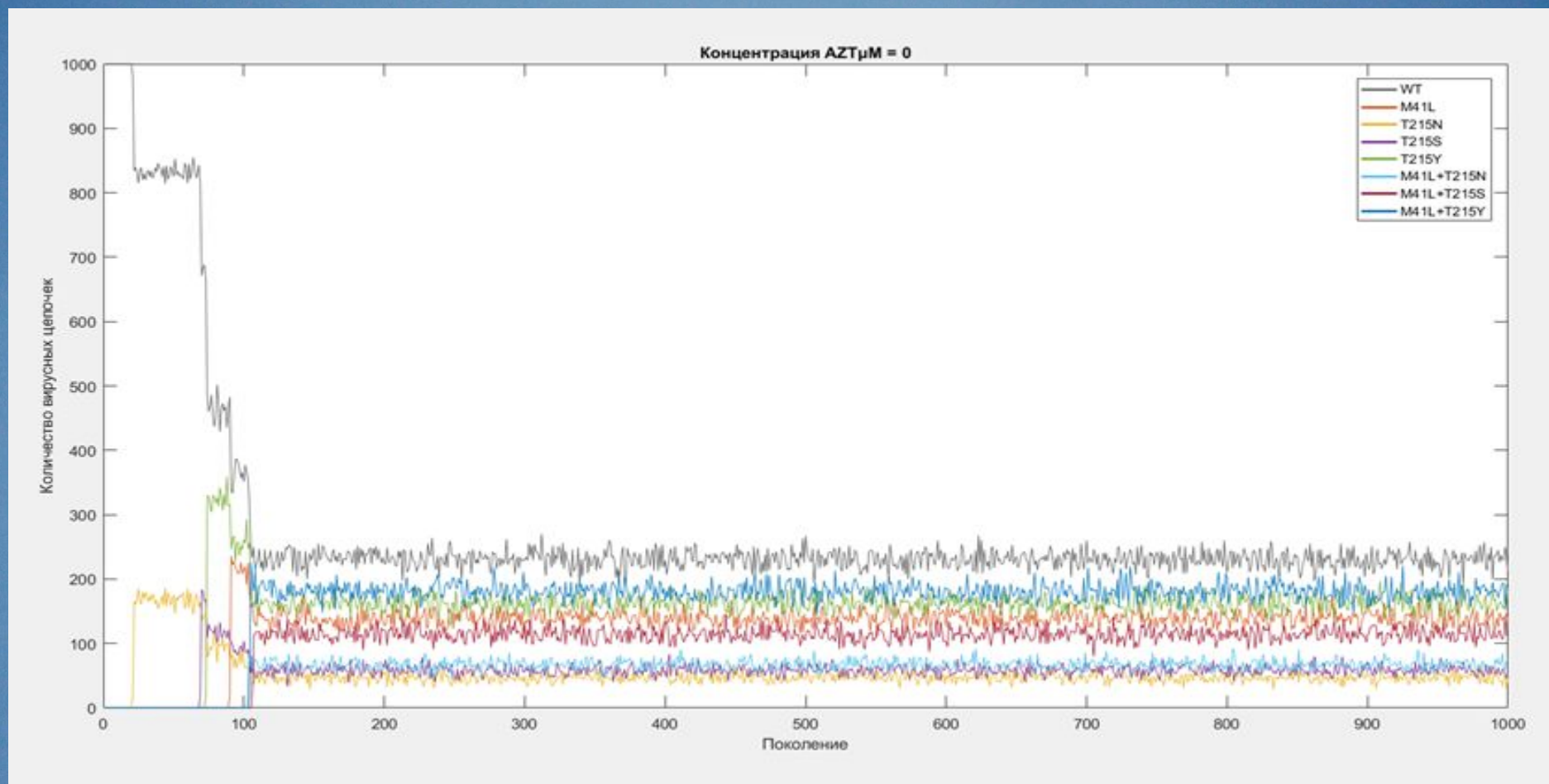
Концентрация <u>AZT</u> μ M	дикий тип WT	Мутация вида M41L	Мутация вида T215N	Мутация вида T215S	Мутация вида T215Y	Мутация вида M41L+ T215N	Мутация вида M41L+ T215S	Мутация вида M41L+ T215Y
0	1	0,60398	0,20344	0,25286	0,70386	0,29144	0,49304	0,78211
0,03	0,56022	0,50883	0,095828	0,10023	0,60567	0,12426	0,39282	0,61736
0,3	0,16226	0,16627	0,011927	0,01554	0,29251	0,038069	0,11565	0,38495
2	0,042648	0,023637	0,00092379	0,0038235	0,11608	0,020068	0,00923	0,18732
5	0,0052242	0,011629	0	0	0,02723	0,0011425	0,0029013	0,097714
10,000	0	0,0010917	0	0	0,010589	0	0	0,020544

Написана программа в MATLAB, проведены расчеты с параметрами:

- Размер популяции – 1000
- Длина генома – 1800
- Вероятность точечной мутации – 0,2
- Вероятность рекомбинации – 0,5
- Количество поколений – 1000

Результаты приведены в виде графиков, демонстрирующих количественное соотношение частиц рассмотренных квазитипов в популяции для разных значений концентрации AZT μ M

Результаты работы программы для $AZT_{\mu M} = 0$



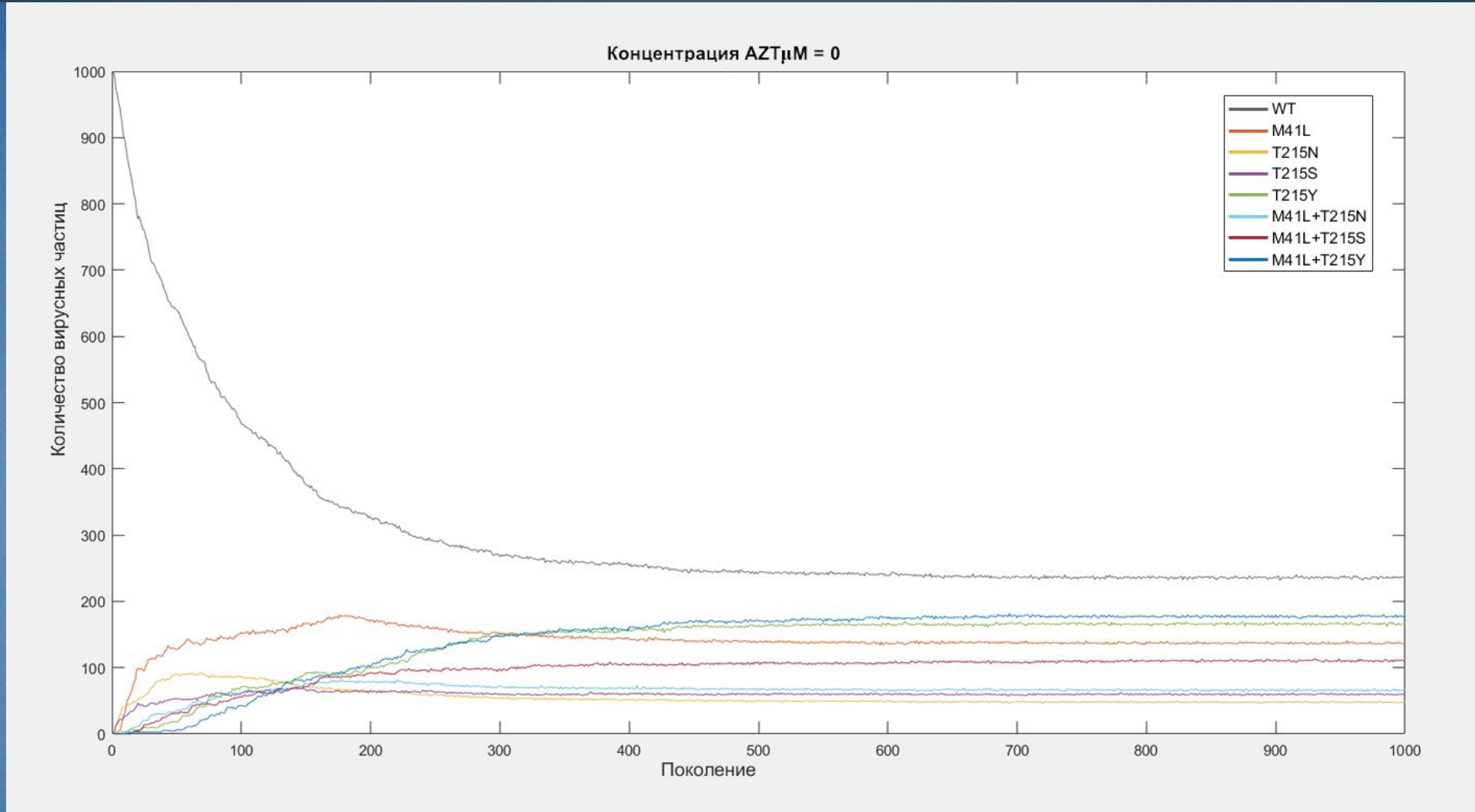
Количество вирусных частиц рассмотренных квазитипов при концентрации $AZT_{\mu M} = 0$

Результаты работы программы для $AZT_{\mu M} = 0,3$



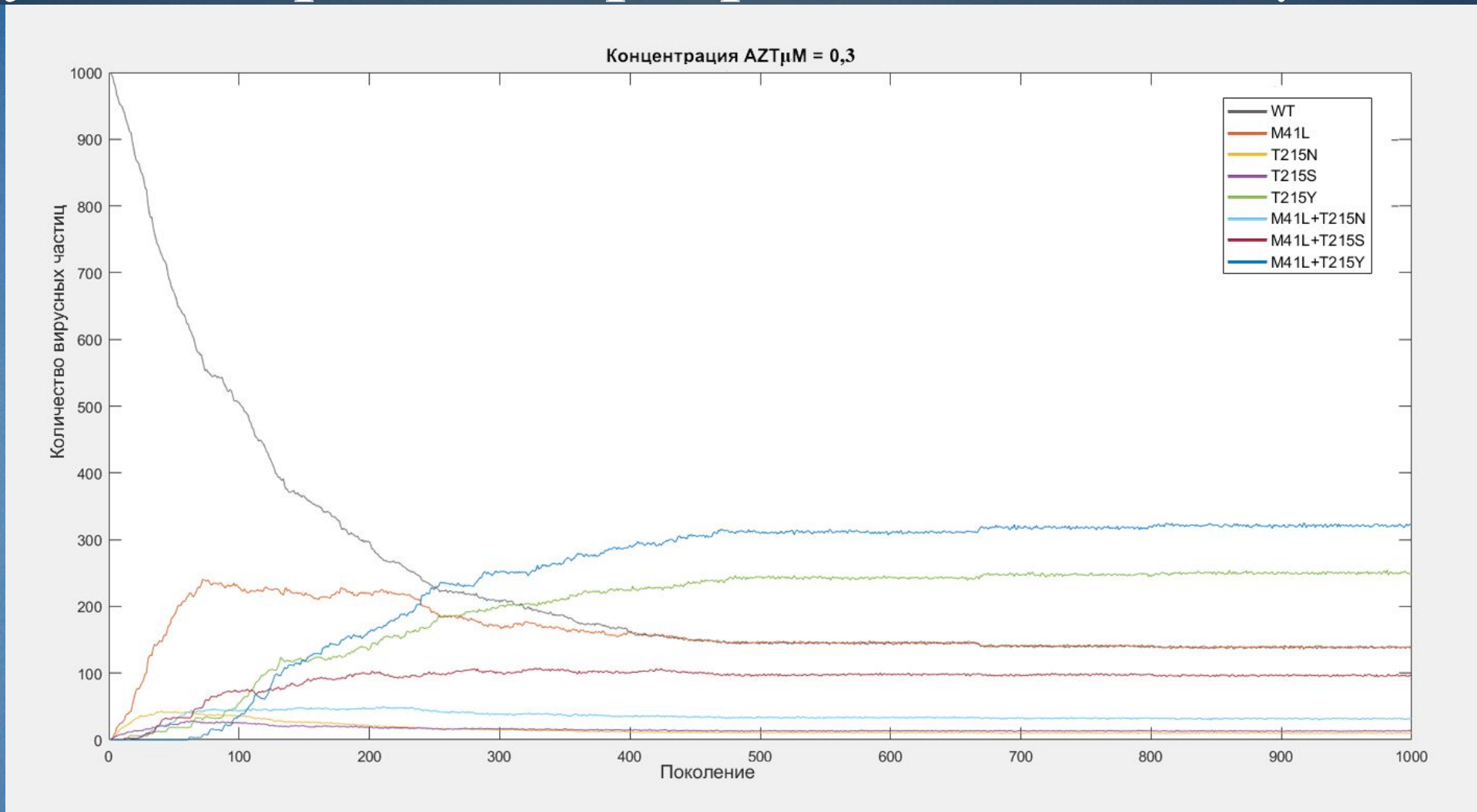
Количество вирусных частиц рассмотренных квазитипов при концентрации $AZT_{\mu M} = 0,3$

Результаты работы программы для $AZT_{\mu M} = 0$



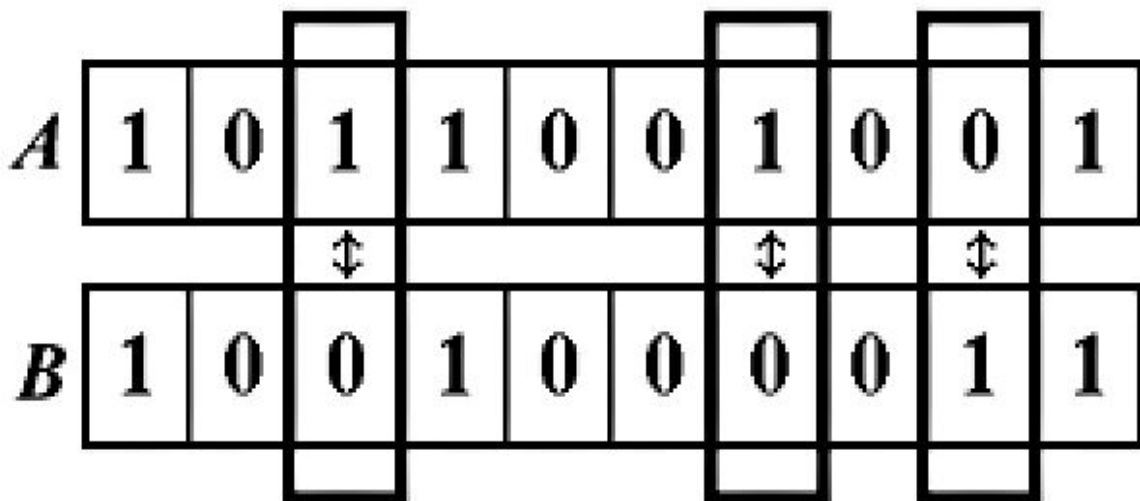
Усредненное количество вирусных частиц рассмотренных квазитипов при концентрации $AZT_{\mu M} = 0$

Результаты работы программы для $AZT_{\mu M} = 0,3$



Усредненное количество вирусных частиц рассмотренных квазитипов при концентрации $AZT_{\mu M} = 0,3$

Анализ степени генетического разнообразия

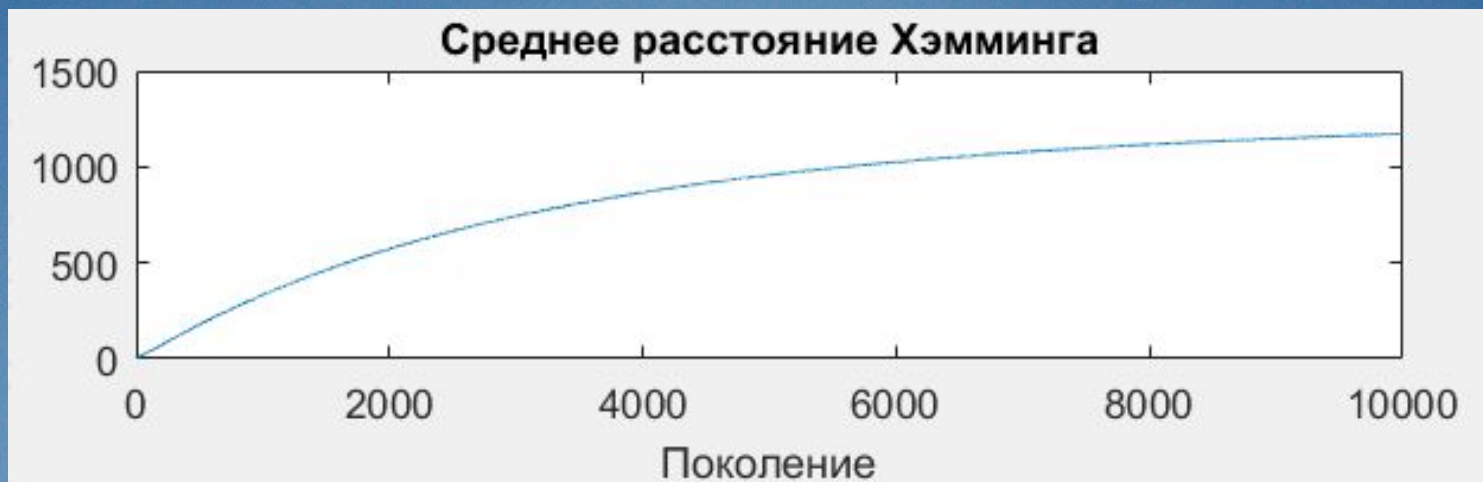


Расстояние Хэмминга = 3

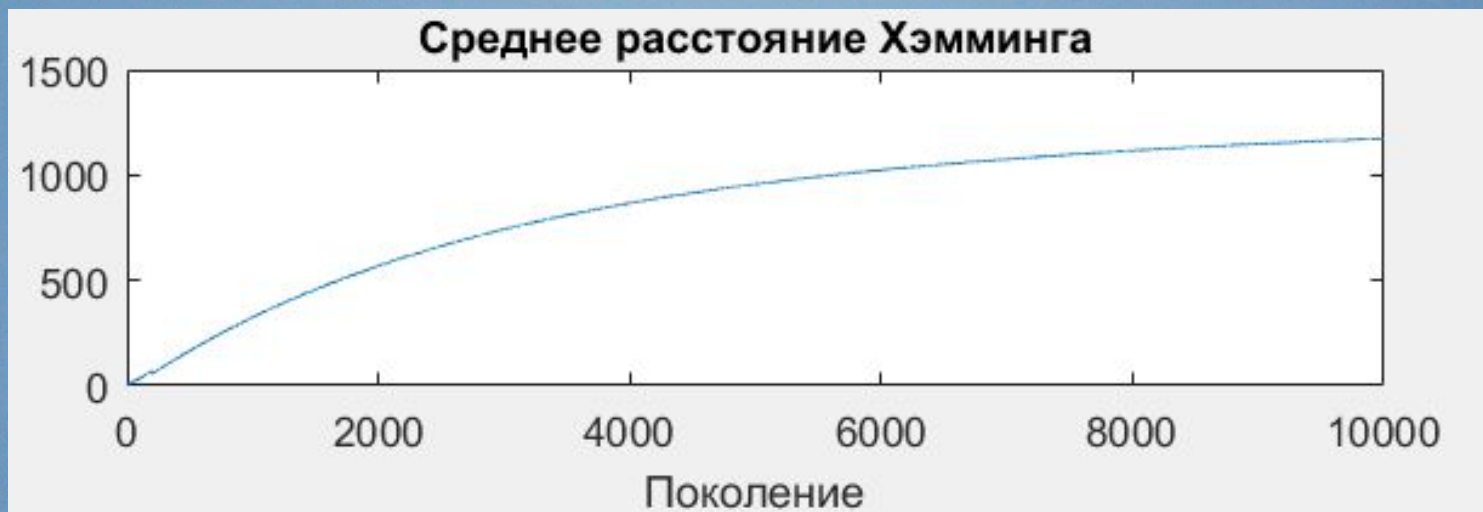
Определяется как число позиций, в которых соответствующие символы двух строк A и B одинаковой длины различны.

Алгоритм

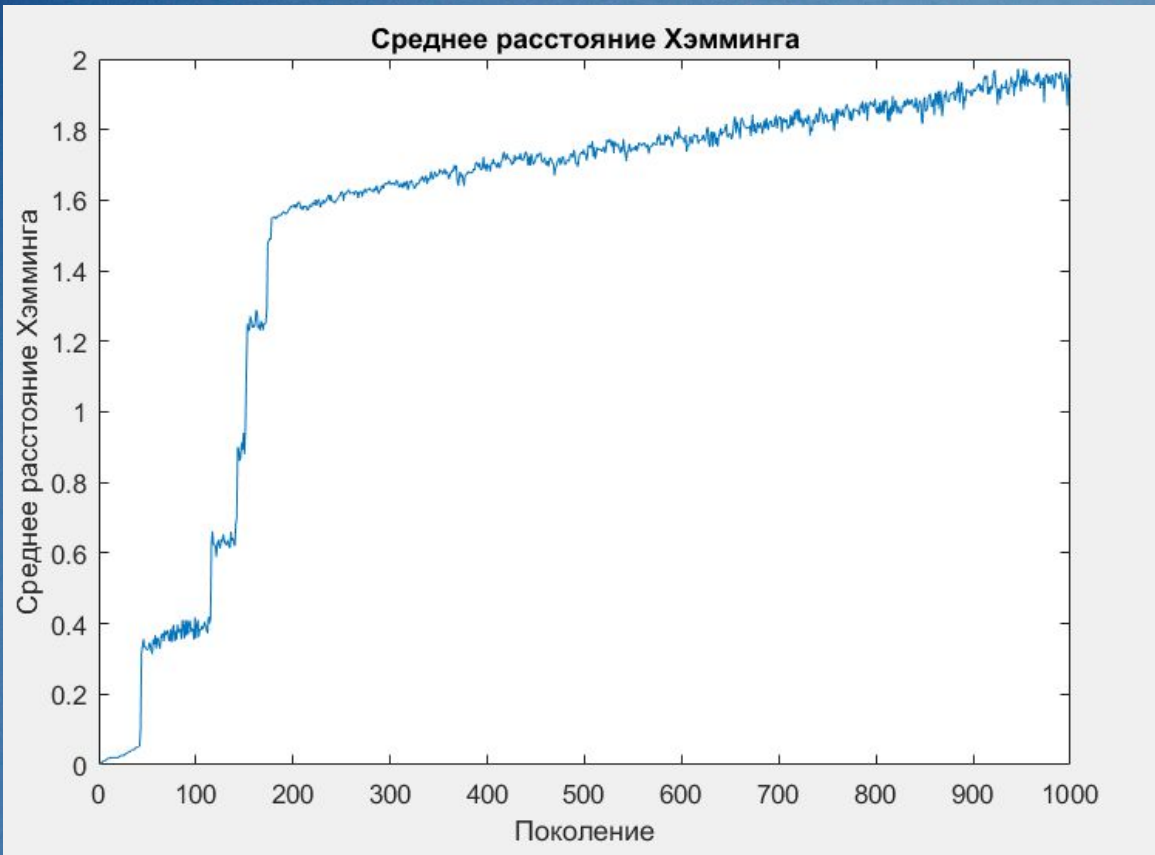
- Сравним все первые гены цепочек во всей популяции, просуммируем количества разных нуклеотидов
- Затем по формуле числа сочетаний из N по 2 посчитаем количество пар геномов с одинаковыми нуклеотидами
- Сложим
- Вычтем из общего количества возможных пар геномов
- Получим количество пар геномов с различными нуклеотидами в паре для первой позиции в геноме.
- Повторим для остальных позиций, просуммируем. Разделим на количество пар геномов в популяции. Получим среднее расстояние Хэмминга на популяцию.



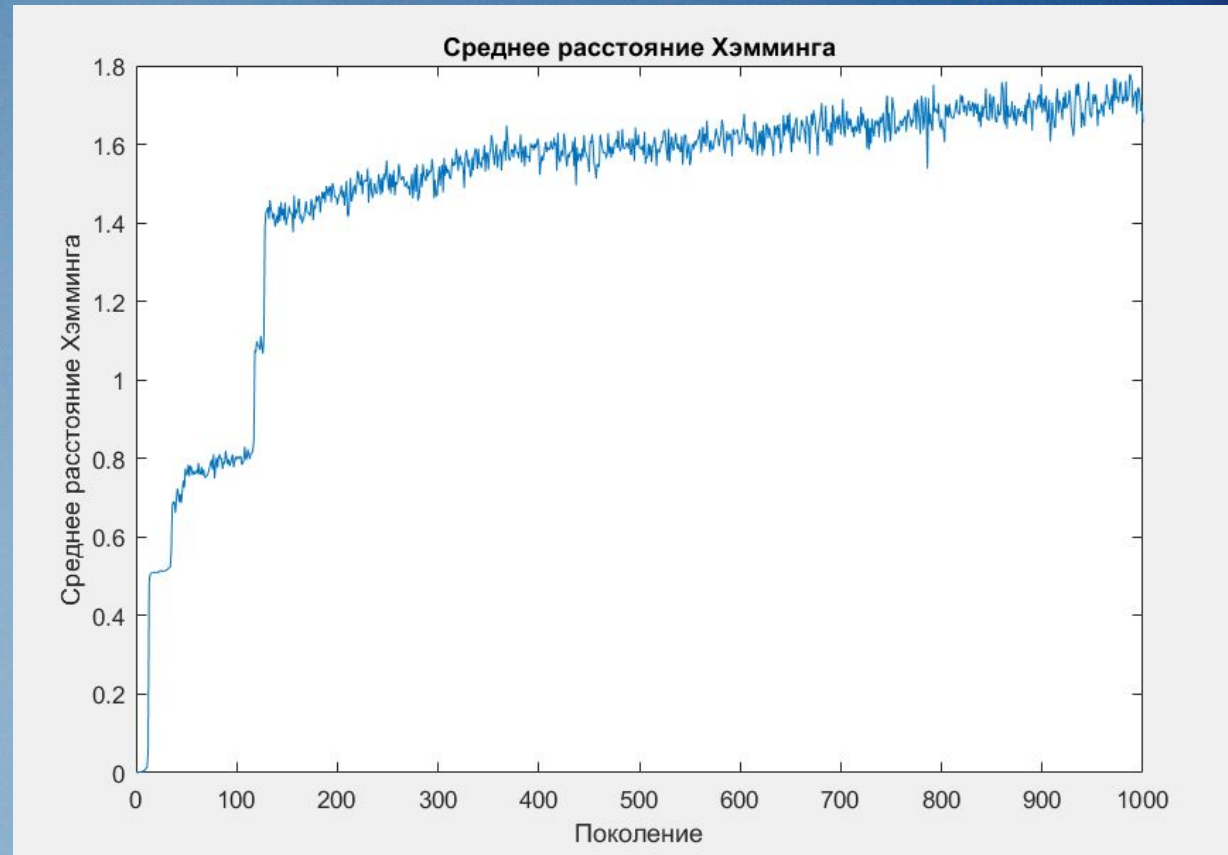
При концентрации $AZT_{\mu M} = 0$



При концентрации $AZT_{\mu M} = 0,3$



При концентрации $AZT_{\mu M} = 0$



При концентрации $AZT_{\mu M} = 0,3$

Дифференциальная модель

- Если численность популяции велика, эволюция может рассматриваться как детерминированный процесс.
- В этом случае эволюционная динамика популяции может быть описана системой обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ).
- Решением системы будут функции, описывающие динамику численности квазивидов в популяции с течением времени

- Предположим, что существует n различных разновидностей нуклеиновых кислот v_1, \dots, v_n , каждая характеризуется определенной последовательностью нуклеотидов, которая определяет скорость репликации данной разновидности.
- Скорости репликации A_1, \dots, A_n
- Q_{ij} – вероятности того, что при репликации цепочка вида v_j в результате мутации станет цепочкой вида v_i

$$\frac{d\mathbf{v}}{dt} = \mathbf{W}\mathbf{v} - d(\mathbf{v})\mathbf{v}$$

$$\mathbf{v} = \{v_1, v_1, \dots, v_n\}$$

$$\mathbf{W} = \begin{pmatrix} a_1 Q_{11} & a_2 Q_{12} & \boxtimes & a_n Q_{1n} \\ a_1 Q_{21} & a_2 Q_{22} & \boxtimes & a_n Q_{2n} \\ \boxtimes & \boxtimes & \boxtimes & \boxtimes \\ a_1 Q_{n1} & a_2 Q_{n2} & \boxtimes & a_n Q_{nn} \end{pmatrix}$$

$$d(\mathbf{v}) = \frac{\sum_{i=1}^n a_i v_i}{\sum_{i=1}^n v_i}$$

Примеры начальных условий

$$(1) \quad v_1(0) = 10000 \quad v_i = 0 \quad i = \overline{2,8}$$

$$(2) \quad v_i(0) = 1250 \quad i = \overline{1,8}$$

Значения a_j

Концентрация <u>AZTμM</u>	дикий тип WT	Мутация вида M41L	Мутация вида T215N	Мутация вида T215S	Мутация вида T215Y	Мутация вида M41L+ T215N	Мутация вида M41L+ T215S	Мутация вида M41L+ T215Y
0	1	0,60398	0,20344	0,25286	0,70386	0,29144	0,49304	0,78211
0,03	0,56022	0,50883	0,095828	0,10023	0,60567	0,12426	0,39282	0,61736
0,3	0,16226	0,16627	0,011927	0,01554	0,29251	0,038069	0,11565	0,38495
2	0,042648	0,023637	0,00092379	0,0038235	0,11608	0,020068	0,00923	0,18732
5	0,0052242	0,011629	0	0	0,02723	0,0011425	0,0029013	0,097714
10,000	0	0,0010917	0	0	0,010589	0	0	0,020544

Можно считать, что:

- Вероятность замены одного основания на другое в конкретной позиции: $p = 2 \cdot 10^{-5}$
- Вероятность того, что ни в одной из позиций (121-123 или 643-645) ни одно из кодирующих оснований не изменится:
 $Q_{ii} = (1-3p)^6$
- Вероятность конкретной мутации в одном из шести рассматриваемых оснований: $Q_{ij} = p(1-3p)^5$
- Если для перехода от одного мутанта к другому необходимо более двух мутаций, считается, что вероятность такого перехода равна нулю

$$v_i = F_i(\mathbf{v}), \quad i = \overline{1,8},$$

$$F_1(\mathbf{v}) = a_1 Q_{11} v_1 + a_2 Q_{21} v_2 + a_3 Q_{31} v_3 + a_4 Q_{41} v_4 - v_1 d(\mathbf{v}),$$

$$F_2(\mathbf{v}) = a_1 Q_{12} v_1 + a_2 Q_{22} v_2 + a_6 Q_{62} v_6 + a_7 Q_{72} v_7 - v_2 d(\mathbf{v}),$$

$$F_3(\mathbf{v}) = a_1 Q_{13} v_1 + a_3 Q_{33} v_3 + a_5 Q_{53} v_5 + a_6 Q_{63} v_3 - v_3 d(\mathbf{v}),$$

$$F_4(\mathbf{v}) = a_1 Q_{41} v_1 + a_4 Q_{44} v_4 + a_5 Q_{54} v_5 + a_7 Q_{74} v_7 - v_4 d(\mathbf{v}),$$

$$F_5(\mathbf{v}) = a_3 Q_{35} v_3 + a_4 Q_{45} v_4 + a_5 Q_{55} v_5 + a_8 Q_{85} v_8 - v_5 d(\mathbf{v}),$$

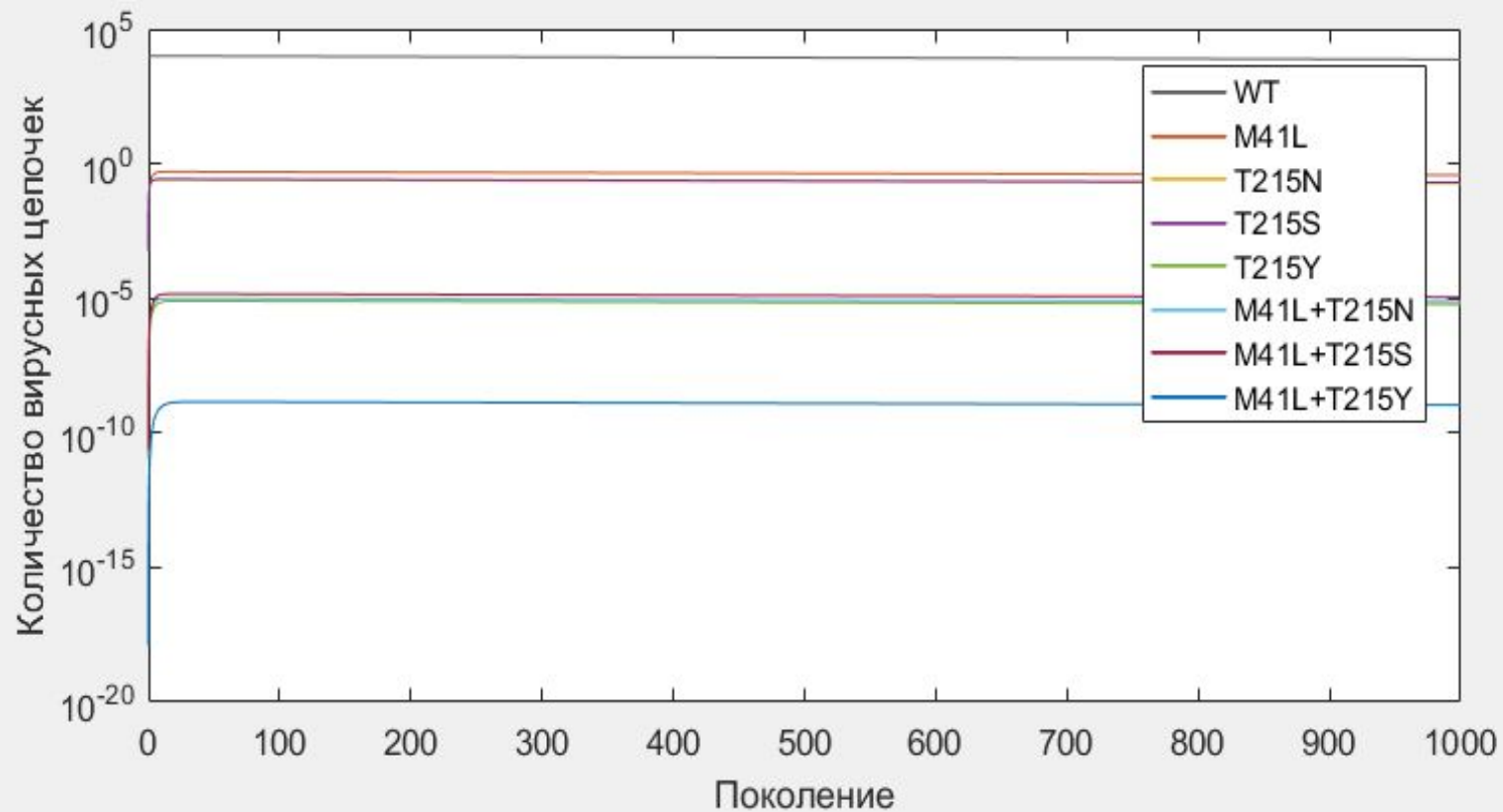
$$F_6(\mathbf{v}) = a_2 Q_{26} v_2 + a_3 Q_{36} v_3 + a_6 Q_{66} v_6 + a_8 Q_{86} v_8 - v_6 d(\mathbf{v}),$$

$$F_7(\mathbf{v}) = a_2 Q_{27} v_2 + a_4 Q_{47} v_4 + a_7 Q_{77} v_7 + a_8 Q_{87} v_8 - v_7 d(\mathbf{v}),$$

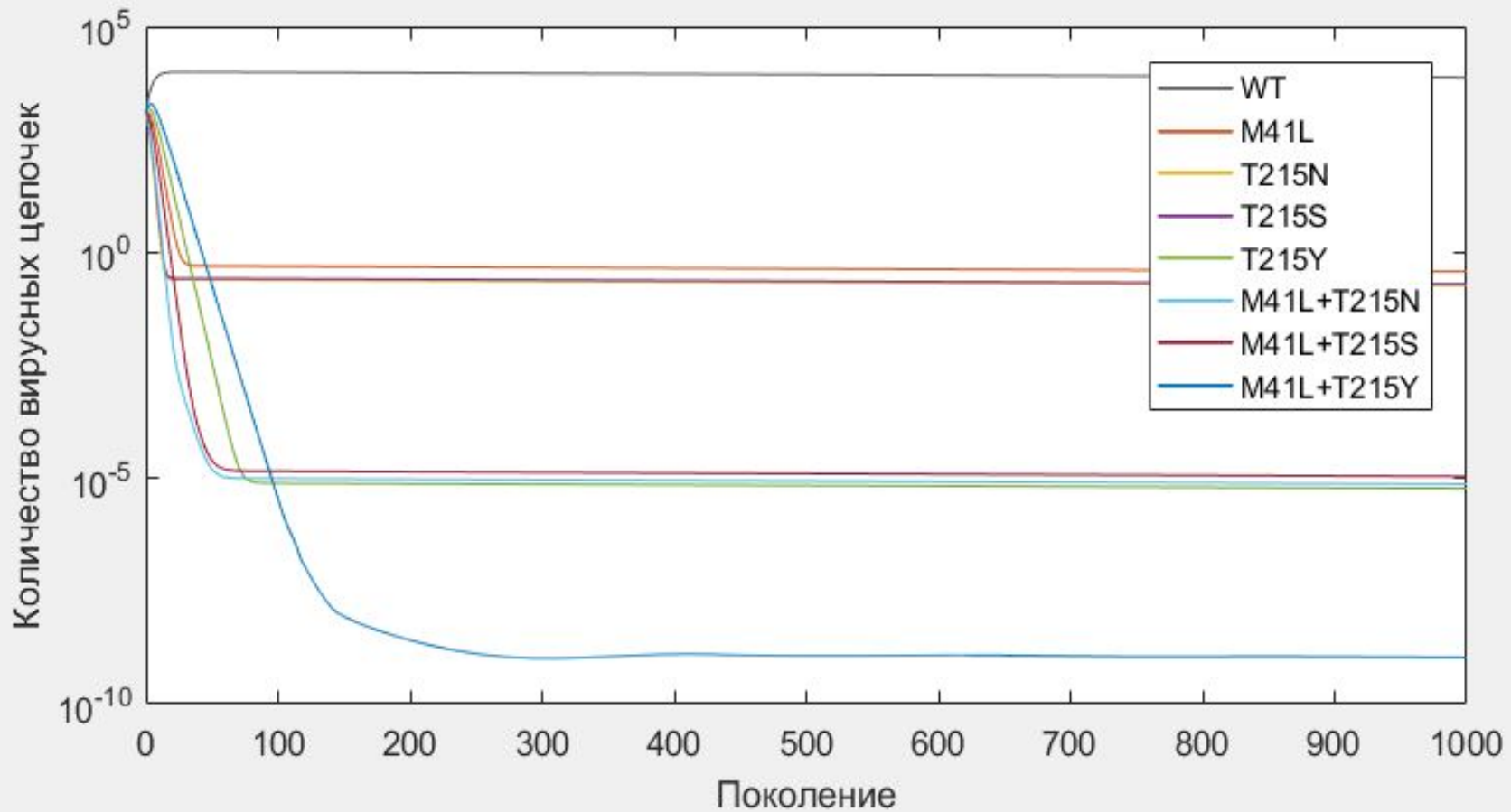
$$F_8(\mathbf{v}) = a_5 Q_{58} v_5 + a_6 Q_{68} v_6 + a_7 Q_{78} v_7 + a_8 Q_{88} v_8 - v_8 d(\mathbf{v}).$$

- Если считать концентрацию противовирусного препарата в организме пациента постоянной, система является системой ОДУ с постоянными коэффициентами.
- Для исследования динамики популяции следует задать начальные условия – размеры субпопуляций (численности каждого квазивида) до начала терапии.
- Для численного решения системы уравнений использовался алгоритм `ode15s` для решения жёстких систем ОДУ, реализованный в пакете MATLAB.

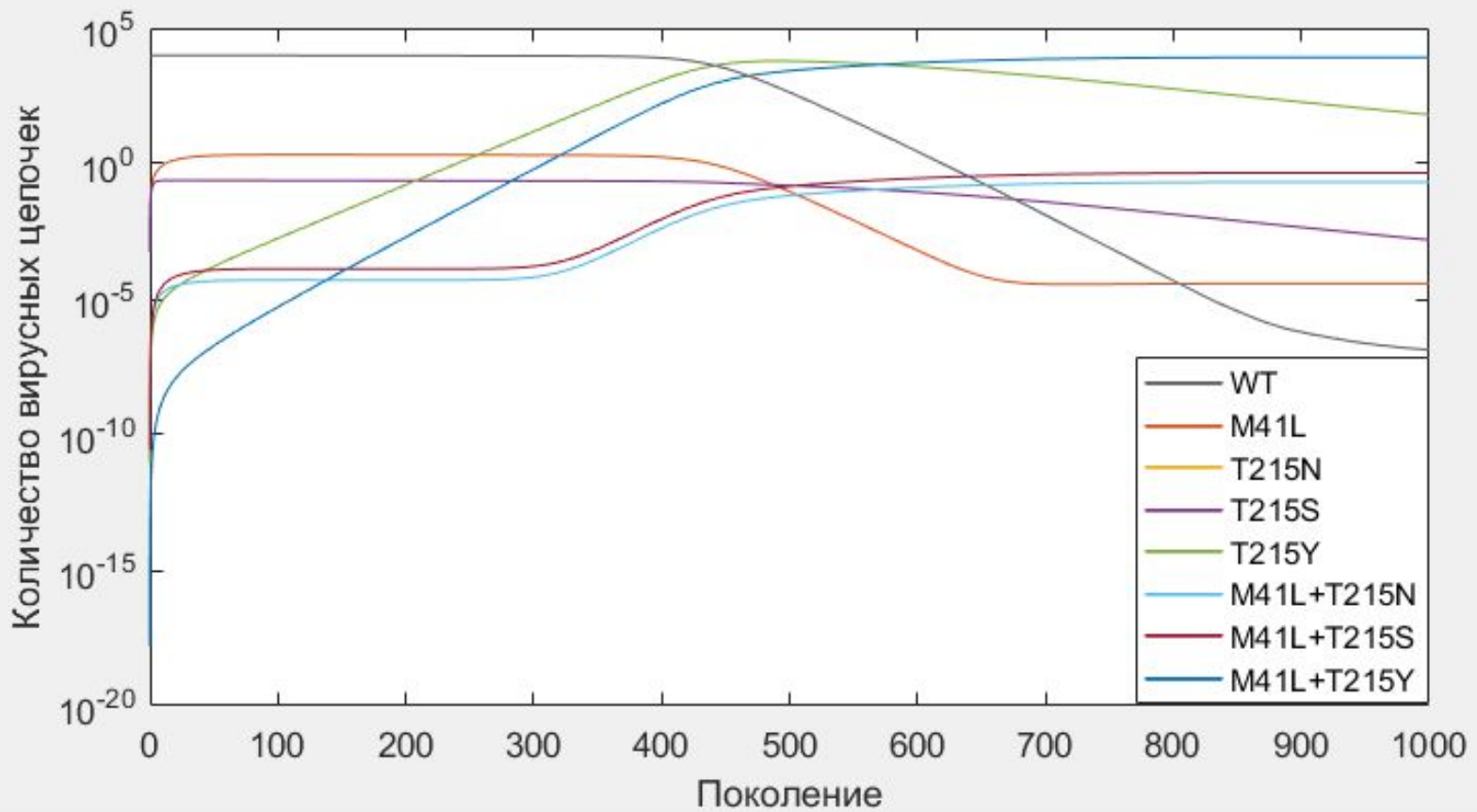
Результаты



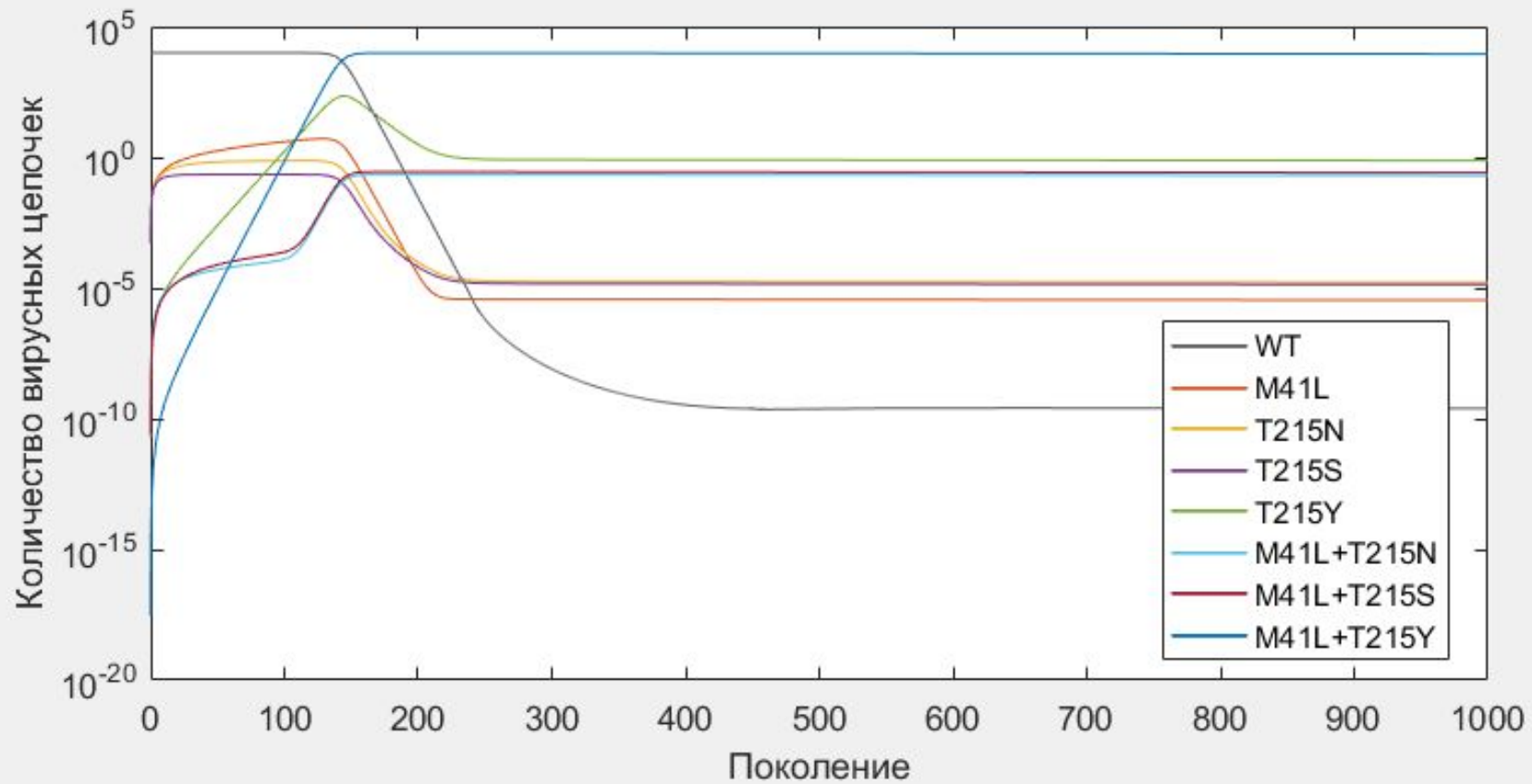
При концентрации $AZT_{\mu M} = 0$, начальные условия (1) (однородная популяция в начальный момент времени)



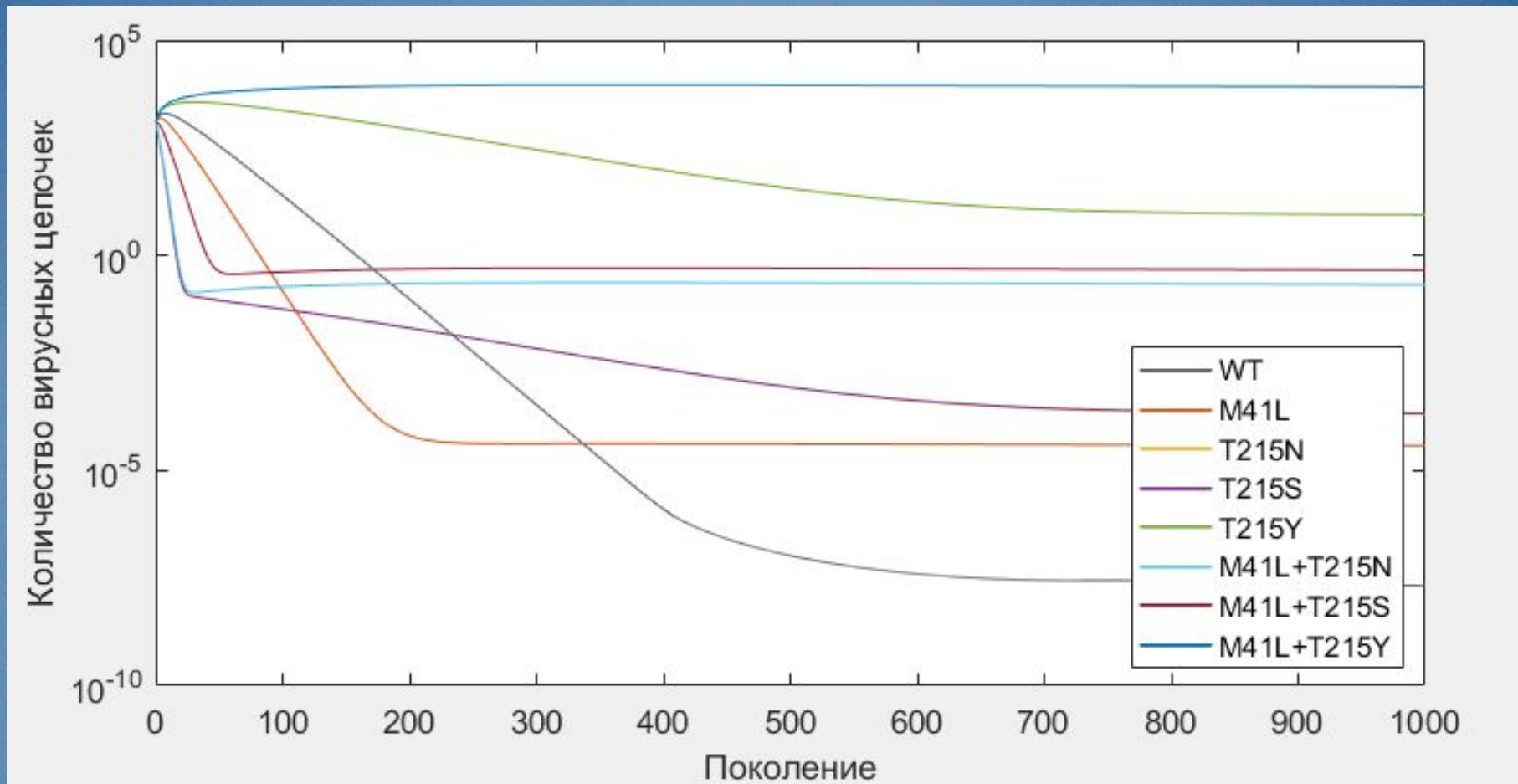
При концентрации $AZT_{\mu M} = 0$, начальные условия (2) (равномерное распределение квазитипов в популяции в начальный момент времени)



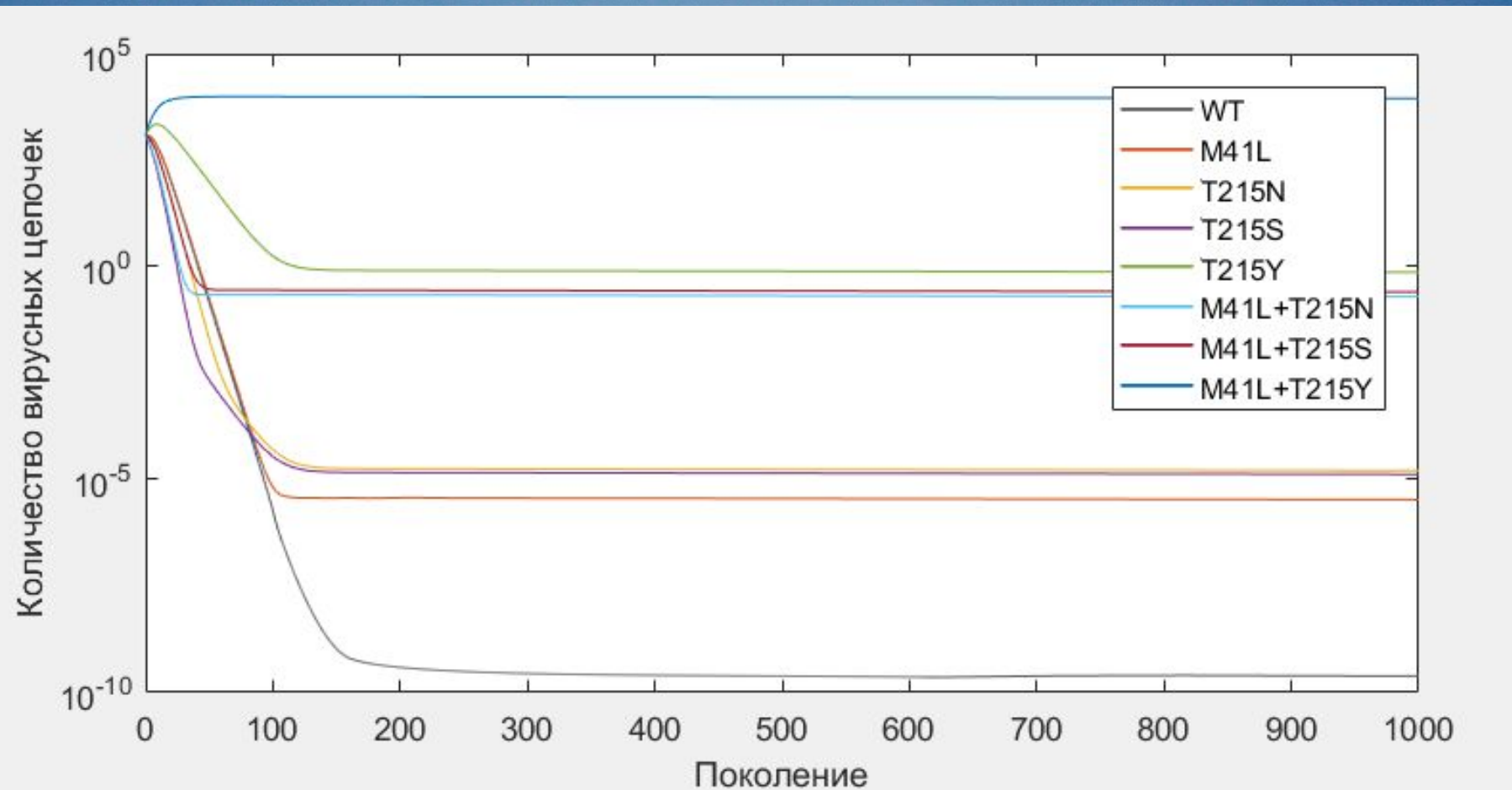
При концентрации $AZT_{\mu M} = 0,03$, начальные условия (1) (однородная популяция)



При концентрации $AZT_{\mu M} = 0,3$, начальные условия (1) (однородная популяция)



При концентрации $AZT_{\mu M} = 0,03$, начальные условия (2) (равномерное количество квазивидов)



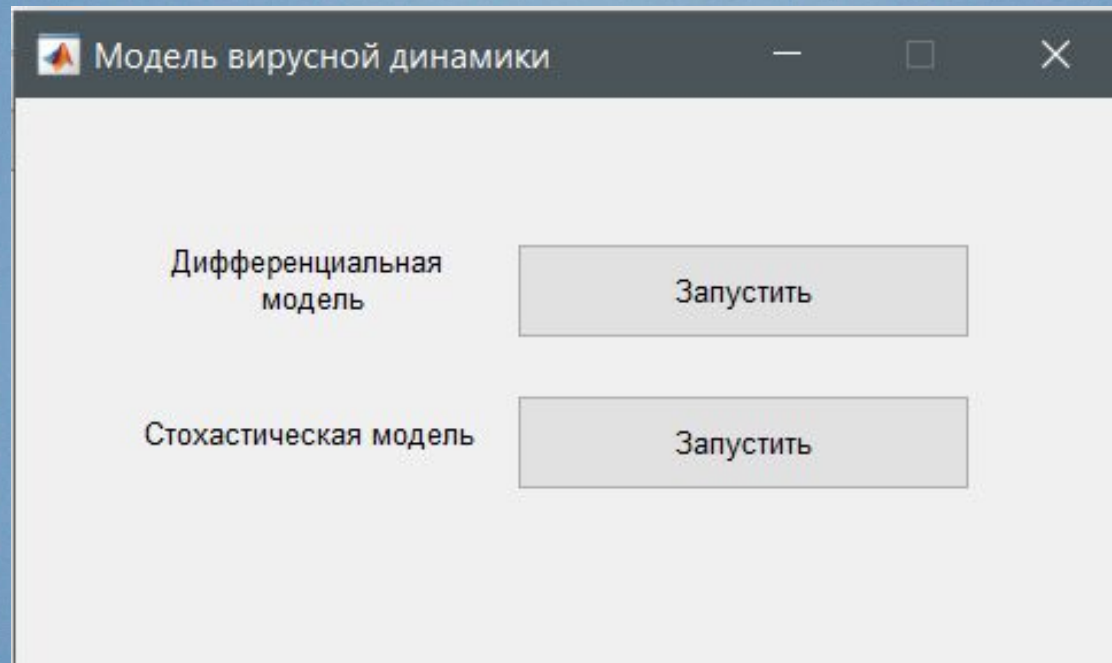
При концентрации $AZT_{\mu M} = 0,3$, начальные условия (2) (равномерное количество квазивидов)

Результаты

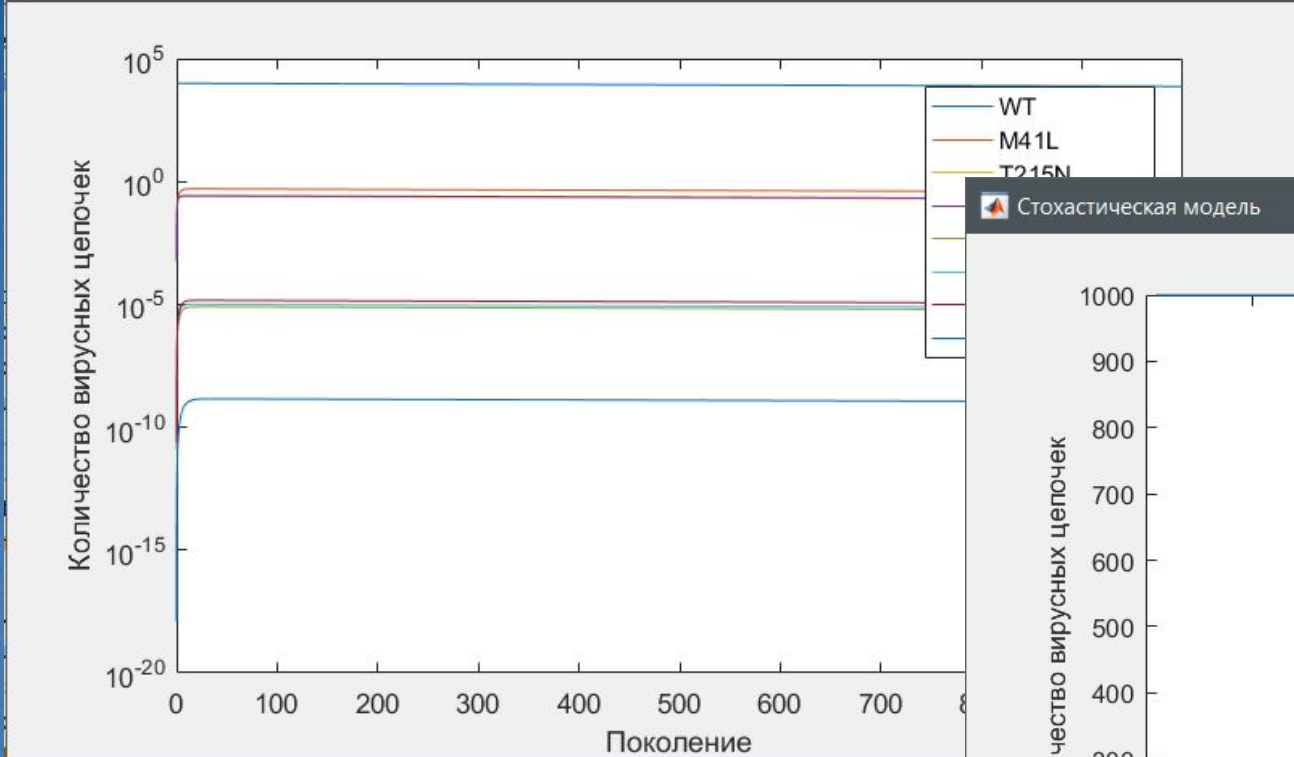
- Результаты построения моделей показывают, что в процессе воспроизводства популяция по-прежнему остается неоднородной, но соотношение численности составляющих ее квазивидов существенно изменяется в зависимости от условий — концентрации противовирусного препарата, то есть зависят от значений функции приспособленности.

Графический интерфейс

- В состав MatLab входит среда GUIDE для создания приложений с графическим интерфейсом пользователя.



Модель, описанная ОДУ



Стохастическая модель

