

群体感应信号分子免疫调控数学模型的渐近分析*

张志文, 张仲华

(西安科技大学 理学院, 西安 710054)

摘要:细菌能够分泌一种或多种化学物质来控制其毒性因子的表达,这种生理行为称为群体感应(Quorum sensing, QS),而其分泌的化学物质称为群体感应信号分子。群体感应信号分子能够感知和判断菌群密度及周围环境变化,使得细菌在感染机体时不易被免疫系统识别,同时群体感应信号分子对免疫系统还具有免疫调控功能。据此建立了一类数学模型描述群体感应信号分子的免疫调控机理,分析了模型平衡点的存在性及其渐近稳定性,并运用 Matcont 研究了模型可能的分岔现象。

关键词:群体感应;免疫调控;数学模型;Matcont;分岔分析

中图分类号:O175.1

文献标志码:A

文章编号:1672-6693(2016)06-0093-09

通常情况下机体通过细胞或体液免疫机制抵抗病原微生物的入侵,以维持自身生理平衡及消除突变细胞,起到自我保护作用。如果机体免疫反应异常,易引起组织损伤及细菌入侵,从而导致疾病。革兰氏阴性菌铜绿假单胞菌是一种重要的院内机会性致病菌,当人体免疫力低下时,如发生器官移植、组织烧伤等,或患有其他疾病导致免疫系统受损时,它常会引起各种严重的并发症,甚至导致死亡。铜绿假单胞菌的致病性由其毒性因子的数量来决定,而群体感应对其毒性因子的表达则具有决定性的作用^[1]。

群体感应是细菌等微生物间存在的一种信息交流机制。许多细菌能够合成并释放一种或多种被称为自诱导物(Autoinducer, AI)的信号分子,胞外信号分子随着细菌浓度的增加而增加,并在达到某一临界浓度时与特定的受体蛋白相结合,诱导或抑制菌体中相应目的基因的表达,从而影响细菌的一系列生理、生化特征,进而利于整个种群的生理代谢活动^[2]。铜绿假单胞菌的 QS 系统由 lasI 和 rhlI 合成的信号分子 *N*-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone (3-oxo-C12-HSL)和 *N*-butyryl homoserine lactone (C4-HSL)以及各自的受体蛋白 LasR, RhlR 组成。其中由 3-oxo-C12-HSL 和 LasR 构成的 las 群体感应系统控制着诸如 LasA 蛋白酶,外毒素 A 等毒性因子的产生,而由 C4-HSL 和 RhlR 构成的 rhl 系统则控制着鼠李糖脂、碱性蛋白酶等物质的产生^[3]。研究表明当铜绿假单胞菌感染机体时,信号分子 3-oxo-C12-HSL 除参与 las 群体感应系统外,还对机体的免疫功能具有调控作用^[4-5]。

近年来,国内外一些专家和学者建立了大量的数学模型研究群体感应机理,如 Dockery 和 Keener 在文献[6]中建立了具有铜绿假单胞菌的群体感应机理的一类 ODE 和一类 PDE 数学模型,发现群体感应工作机理由信号分子的浓度决定;Anguige 等人在文献[7]中建立了一类针对病菌群体感应机理的数学模型,发现足够高的群体感应阻碍物(QSB)的剂量可以将信号分子的浓度降到可忽略的水平,且治疗效果对模型中的参数非常敏感。以上工作仅研究了细菌群体感应机理,没有考虑细菌和免疫系统的作用。Fergola 在文献[8]中基于群体感应机理建立了一类细菌和免疫系统相互竞争的数学模型,得到正解的存在性及唯一性,并证明了平衡点的稳定性。Zhang 等人在文献[9]中考虑病菌群体感应机理建立一类病菌和免疫系统相互竞争的数学模型,讨论了平衡点的局部稳定性和全局渐近稳定性。

本文沿用文献[10]中的约定,记 $B(t)$, $I(t)$ 分别为 t 时刻宿主体内细菌及免疫细胞浓度,设细菌种群按 Lo-

* 收稿日期:2016-01-06 修回日期:2016-07-27 网络出版时间:2016-11-02 13:28

资助项目:陕西省自然科学基金(No. 2015JM1011)

作者简介:张志文,男,研究方向为传染病动力学、微分动力系统,E-mail:zzwv5zhangzhiwen@163.com;通信作者:张仲华,副教授,E-mail:wwwzhangzhonghua@163.com

网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1165.N.20161102.1328.028.html

gistic 函数 $a\left(1-\frac{B}{k}\right)B$ 增长, 细菌被免疫细胞的清除率为 $eB(t)I(t)$ 、免疫细胞的增长率 S , 死亡率 δ , 且免疫细胞的密度会随细菌数量的增加而线性增长, 增长率为 d , 建立如下细菌与免疫系统间竞争模型:

$$\begin{cases} \frac{dB}{dt} = a\left(1-\frac{B}{k}\right)B - eBI, \\ \frac{dI}{dt} = S + dB - \delta I. \end{cases} \quad (1)$$

文献[10]运用微分方程的定性及稳定性理论研究模型(1)平衡点的存在性及稳定性, 并讨论了 Hopf 分支的性质。然而, 文献[10]仅考虑了免疫系统对病菌的清除功能, 而忽略了群体感应信号分子对免疫系统的调控机理。

为了研究铜绿假单胞菌群体感应信号分子(3-oxo-C12-HSL)对免疫系统的调控作用, 本文假设 t 时刻铜绿假单胞菌群体感应信号分子的浓度为 $A(t)$, 增长率为 α , 死亡率为 γ , 对免疫细胞的调控力为 ρAI , 建立如下动力学模型:

$$\begin{cases} \frac{dB}{dt} = a\left(1-\frac{B}{k}\right)B - eIB, \\ \frac{dI}{dt} = S + dB - \rho AI - \delta I, \\ \frac{dA}{dt} = \alpha B - \gamma A. \end{cases} \quad (2)$$

1 平衡点分析

假设模型(1)、(2)中的参数均为正, 类似于文献[8]中定理 1 的证明, 可证明系统(2)解的非负性。显然, 模型(2)始终存在一个无菌平衡点 $E_0 = \left(0, \frac{S}{\delta}, 0\right)$ 。为讨论方便, 引入如下记号: $R_0 = \frac{eS}{a\delta}$, $R_1 = \frac{\gamma ed}{a\alpha\rho} + \frac{\delta\gamma}{k\alpha\rho}$ 。

当 $B \neq 0$ 时, 有如下结果:

1) 当 $R_0 < 1$ 时, 存在一个正平衡点 E_1 , 当 $R_0 = 1$, $R_1 < 1$ 时, 存在唯一的正平衡点 E_2 。

2) 当 $R_0 > 1$, $R_1 < 1$ 时, 如果 $\Delta > 0$, 模型(2)存在两个正平衡点 E_1 和 E_4 ; 如果 $\Delta = 0$, 则仅存在唯一的正平衡点 E_3 。

3) 如果模型(2)满足下列条件之一, 系统不存在正平衡点: I) $R_0 \geq 1, R_1 \geq 1$; II) $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta < 0$ 。

其中 $E_i = \left(B_i, \frac{\gamma(S + dB_i)}{\alpha\rho B_i^* + \delta\gamma}, \frac{\alpha B_i}{\gamma}\right)$, $i = 1, 2, 3, 4$; $B_{1,4} = \frac{k(1-R_1) \pm \sqrt{\Delta}}{2}$, $B_2 = k(1-R_1)$, $B_3 = \frac{1}{2}k(1-R_1)$, $\Delta = [k(R_1 - 1)]^2 + \frac{4k\gamma\delta}{\alpha\rho}(1-R_0)$ 。

下面讨论平衡点的稳定性。模型(2)在无菌平衡点 E_0 处的 Jacobi 矩阵为:

$$J(E_0) := \begin{pmatrix} a(1-R_0) & 0 & 0 \\ d & -\delta & -\frac{\rho S}{\delta} \\ \alpha & 0 & -\gamma \end{pmatrix}.$$

定理 1 当 $R_0 > 1$ 时, 无菌平衡点 E_0 局部渐近稳定; 当 $R_0 < 1$ 时, 无菌平衡点 E_0 不稳定。

显然, 当 $R_0 > 1$, 矩阵 $J(E_0)$ 的特征根均为负; 当 $R_0 < 1$ 时, 矩阵 $J(E_0)$ 存在一个正的特征根。从而得到定理 1。

当 $R_0 = 1$ 时, 矩阵 $J(E_0)$ 有一特征根为零, 无菌平衡点 E_0 为非双曲平衡点。利用中心流形定理研究这一平衡点的稳定性。

首先, 通过变换: $y_1(t) = B(t)$, $y_2(t) = I(t) - I_0$, $y_3(t) = A(t)$ 将平衡点平移到原点, 则模型(2)转变为:

$$\begin{cases} \frac{dy_1(t)}{dt} = -\frac{a}{k}y_1^2(t) - ey_1(t)y_2(t), \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = dy_1(t) - \delta y_2(t) - \rho y_2(t)y_3(t) - \frac{\rho S}{\delta}y_3(t), \\ \frac{dy_3(t)}{dt} = \alpha y_1(t) - \gamma y_3(t). \end{cases} \quad (3)$$

其次,令

$$\begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{pmatrix} = \mathbf{T} \begin{pmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ y_3(t) \end{pmatrix}, \mathbf{T} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -\frac{d}{\delta} & 1 & \frac{\rho S}{\delta^2} \\ -\frac{\alpha}{\gamma} & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

则模型(2)可转化为标准型:

$$\begin{pmatrix} \frac{dx_1(t)}{dt} \\ \frac{dx_2(t)}{dt} \\ \frac{dx_3(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f_1(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) \\ f_2(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) \\ f_3(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) \end{pmatrix}, \quad (4)$$

其中

$$\begin{aligned} f_1(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) &= \left(\frac{ae\rho S}{\delta^2 \gamma} - \frac{ed}{\delta} - \frac{a}{k} \right) x_1^2 - ex_1 x_2 + \frac{e\rho S}{\delta^2} x_3, \\ f_2(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) &= -\frac{d}{\delta} f_1(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) - \rho \left(\frac{d}{\delta} x_1 - \frac{\alpha\rho S}{\delta^2 \gamma} x_1 + x_2 - \frac{\rho S}{\delta^2} x_3 \right) \left(x_3 + \frac{\alpha}{\gamma} x_1 \right), \\ f_3(x_1(t), x_2(t), x_3(t)) &= -\frac{\alpha}{\gamma} f_1(x_1(t), x_2(t), x_3(t)). \end{aligned}$$

由中心流形定理可知,系统(4)存在中心流形,且可局部的表示为: $\mathbf{W}^c(0) = \{(x_1, x_2, x_3) \in \mathbf{R}^3 \mid x_2 = h_1(x_1), x_3 = h_2(x_1), \|x_1\| < \delta, h_i(0) = 0, Dh_i(0) = 0 \mid i = 1, 2, \delta > 0\}$, 其中 δ 充分小, Dh_i 是 $h_i(x)$ 关于 x_1 的微分。

设 $h_i(x_i)$, $i = 1, 2$ 有如下形式:

$$x_2 = h_1(x_1) = h_{11}x_1^2 + h_{12}x_1^3 + \dots, x_3 = h_2(x_1) = h_{21}x_1^2 + h_{22}x_1^3 + \dots. \quad (5)$$

由中心流形的不变性可得:

$$Dh \cdot f_1(x_1, h_1, h_2) - Kh - f(x_1, h_1, h_2) = 0. \quad (6)$$

其中 $\mathbf{h} = \begin{pmatrix} h_1 \\ h_2 \end{pmatrix}$, $\mathbf{f} = \begin{pmatrix} f_2 \\ f_3 \end{pmatrix}$, $\mathbf{K} = \begin{pmatrix} -\delta & 0 \\ 0 & -\gamma \end{pmatrix}$.

将方程(5)代入到方程(6),同时令 x_1 的各次单项式系数为零可得:

$$\begin{aligned} h_{11} &= \frac{-\alpha\rho(-S\alpha\rho + d\delta\gamma)}{\gamma^2\delta^3}, h_{21} = \frac{\alpha(-eS\alpha\rho k + a\delta^2\gamma + ked\delta\gamma)}{k\gamma^3\delta^2}, \\ h_{12} &= -\frac{\alpha\rho}{k\gamma^4\delta^6} (k\gamma S\alpha^2\rho^2\delta^2 - \gamma^2\delta^3 k\alpha\rho d + 2\rho^2\alpha^2\delta eS^2k - 3\alpha\rho\gamma\delta^2 edkS - 2\alpha\gamma\delta^3 S\rho\alpha + ed^2\delta^3 k\gamma^2 + ad\delta^4\gamma^2 + \\ &\quad 2\rho^2\alpha^2S^2\gamma ke - 4\alpha e\rho S\delta kd\gamma^2 + 2a\delta^3\gamma^3d + 2ed^2\delta^2\gamma^3k - 2\alpha\rho S\gamma^2\delta^2k), \\ h_{22} &= \frac{\alpha}{k^2\gamma^5\delta^4} (e\gamma k^2 S\delta\alpha^2\rho^2 - k^2\gamma^2\delta^2 ad\rho e + 3\rho^2 S^2 e^2\alpha^2 k^2 - 5\rho S e^2\alpha\delta k^2 d\gamma - 5\alpha\rho S e\delta^2 k\alpha\gamma + \\ &\quad 2e^2 d^2\gamma^2\delta^2 k^2 + 4ed\gamma^2\delta^3 k\alpha + 2\delta^4\alpha^2\gamma^2). \end{aligned}$$

得到

$$\frac{dx_1}{dt} = d_1 x_1^2 + d_2 x_1^3 + \dots, \quad (7)$$

其中 $d_1 = \frac{a\alpha\rho(1-R_1)}{\delta\gamma}$, $d_2 = \frac{e\alpha\rho}{\gamma^2\delta^3} (\gamma d\delta - S\alpha\rho) + \frac{a^2\alpha^2\rho^2}{\delta^2\gamma^3} (1-R_1)$.

因为当 $R_0 = 1, R_1 = 1$ 时,有 $d_1 = 0, d_2 = \frac{e\alpha\rho}{\gamma^2\delta^3} (\gamma d\delta - S\alpha\rho)$. 从而有定理 2.

定理 2 当 $R_0 = 1, R_1 = 1$ 时, 无菌平衡点 E_0 不稳定; 而当 $R_0 = 1, R_1 = 1$ 时, 如果 $\delta < \frac{\alpha\rho S}{\gamma d}$, 无菌平衡点 E_0 稳定; 反之, 则不稳定。

证明 系统(2)在正平衡点 E_i 的 Jacobi 矩阵为:

$$J(E_i) := \begin{pmatrix} h(B_i) & -eB_i & 0 \\ d & -(\delta + \rho A_i) & -\rho I_i \\ \alpha & 0 & -\gamma \end{pmatrix},$$

其中 $h(B_i) = a - \frac{2aB_i}{k} - eI_i = -\frac{aB_i}{k}$.

则 $J(E_i)$ 的特征方程为: $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$, 其中

$$a_1 = \frac{k\alpha\rho B_i + a\gamma B_i + k\gamma^2 + k\delta\gamma}{k\gamma}, a_2 = \frac{a\alpha\rho(B_i)^2 + (k\gamma\alpha\rho + a\gamma^2 + ked\gamma + a\delta\gamma)B_i + k\gamma^2\delta}{k\gamma},$$

$$a_3 = \frac{1}{k\delta\gamma + k\alpha\rho B_i} [a\alpha^2\rho^2(B_i)^3 + 2a\delta\gamma\alpha\rho(B_i)^2 + (-kSe\gamma\alpha\rho + a\gamma^2\delta^2 + ked\delta\gamma^2)B_i].$$

可得:

$$a_1a_2 - a_3 = \frac{1}{k^2\gamma^2(\delta\gamma + \alpha\rho B_i)^2} [(\alpha^3\rho^3ak + \alpha^2\rho^2a^2\gamma)(B_i)^4 + (2\alpha^2\rho^2ak\gamma^2 + 3\alpha^2\rho^2ak\delta\gamma + \alpha^2\rho^2k^2de\gamma + \alpha^3\rho^3k^2\gamma + 2\alpha\rho a^2\gamma^2\delta + \alpha\rho a^2\gamma^3 + \alpha\rho a\gamma^2dek)(B_i)^3 + (4a\delta\gamma^3\alpha\rho k + \alpha\rho k\gamma^4a + \alpha\rho k^2\gamma^3de + \alpha^2\rho^2k^2\gamma^3 + 3\alpha\rho k\delta^2\gamma^2a + 2\alpha\rho k^2\delta\gamma^2de + 3\alpha^2\rho^2k^2\delta\gamma^2 + \delta^2\gamma^3a^2 + \delta\gamma^4a^2 + \delta\gamma^3adek)(B_i)^2 + (2k^2\gamma^4\delta\alpha\rho + 3k^2\gamma^3\delta^2\alpha\rho + 2k\gamma^4a\delta^2 + \delta\gamma^5ka + \delta^3\gamma^3ka + \delta^2\gamma^3k^2de + k^2\gamma^3\alpha e\rho S)B_i + k^2\gamma^5\delta^2 + k^2\gamma^4\delta^3].$$

显然有 $a_1 > 0, a_2 > 0, a_1a_2 - a_3 > 0$. 为方便起见, 令 $a_3 = \frac{1}{k\delta\gamma^2 + k\gamma\alpha\rho B_i} \kappa B_i$, 其中 $\kappa = a\alpha^2\rho^2(B_i)^2 + 2a\delta\gamma\alpha\rho(B_i) + k\alpha\rho\delta\gamma(R_1 - 1) + k\alpha\rho\delta\gamma(1 - R_0)$.

根据 Routh-Hurwitz 判据, 当 $a_3 > 0$ 时, 正平衡点 $E_i (i=1 \dots 4)$ 局部渐近稳定; 反之, 当 $a_3 < 0$ 时, 不稳定。

证毕

定理 3 当 $R_0 = 1, R_1 < 1$ 时, 正平衡点 E_2 局部渐近稳定; 当 $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta = 0$ 时, E_3 不稳定。

证明 当 $R_0 = 1, R_1 < 1$ 时, 存在唯一正平衡点 E_2 , 且 $B_2 = k(1 - R_1)$. 于是

$$\kappa = a\alpha^2\rho^2(B_2)^2 + 2a\delta\gamma\alpha\rho(B_2) + k\alpha\rho\delta\gamma(R_1 - 1) + k\alpha\rho\delta\gamma(1 - R_0) = a\alpha^2\rho^2(B_2)^2 + 2k\alpha\rho\delta\gamma(1 - R_1) + k\alpha\rho\delta\gamma(R_1 - 1) = k^2a\alpha^2\rho^2(1 - R_1)^2 + k\alpha\rho\delta\gamma(1 - R_1) > 0.$$

显然 $a_3 > 0$, 也就是说, 正平衡点 E_2 局部渐近稳定。

当 $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta = 0$ 时, 存在唯一正平衡点 E_3 , 且 $B_3 = \frac{1}{2}k(1 - R_1)$.

于是 $\kappa = a\alpha^2\rho^2(B_3)^2 + 2a\delta\gamma\alpha\rho(B_3) + k\alpha\rho\delta\gamma(R_1 - 1) + k\alpha\rho\delta^2\gamma(1 - R_0) = \frac{1}{4}ak^2\alpha^2\rho^2(1 - R_1)^2 + k\alpha\rho\delta\gamma(1 - R_0) = \frac{1}{4}k^2(1 - R_1)^2a\alpha^2\rho^2 + k\alpha\rho\delta\gamma(1 - R_0) = \frac{1}{4}a\alpha^2\rho^2\Delta = 0$.

显然 $a_3 = 0$, 因此正平衡点 E_3 为非双曲平衡点。下面研究 E_3 的稳定性, 因为 $a_1 > 0, a_2 > 0$, 不失一般性, 假设 Jacobi 矩阵 $J(E_3)$ 的特征根为 0 和具有负实部的特征根 $\lambda_{1,2} = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2}}{2}$ 。

为得到模型(2)的标准型, 令

$$\begin{pmatrix} w_1(t) \\ w_2(t) \\ w_3(t) \end{pmatrix} = Q \begin{pmatrix} z_1(t) \\ z_2(t) \\ z_3(t) \end{pmatrix}, Q = \begin{pmatrix} -\frac{ke}{a} & \lambda_1 & \lambda_2 \\ 1 & \Delta_1 & \Delta_2 \\ -\frac{k\epsilon\alpha}{a\gamma} & \frac{\alpha\lambda_1}{\lambda_1 + \gamma} & \frac{\alpha\lambda_2}{\lambda_2 + \gamma} \end{pmatrix}, Q^{-1} = \begin{pmatrix} t_{11} & t_{12} & t_{13} \\ t_{21} & t_{22} & t_{23} \\ t_{31} & t_{32} & t_{33} \end{pmatrix}.$$

其中,

$$\Delta_1 = \frac{2a\gamma\lambda_1(d\lambda_1\alpha\rho k - d^2\lambda_1\gamma e k + d\lambda_1\delta\gamma a + 2d\gamma^2\delta a - 2\gamma S\alpha\rho)}{(a\alpha\rho k - \gamma e d k + \delta\gamma a)(\lambda_1 + \gamma)(2\lambda_1 a\gamma + \delta\gamma a + \alpha\rho k - \gamma e d k)},$$

$$\Delta_2 = \frac{2a\gamma\lambda_2(d\lambda_2\alpha\rho k - d^2\lambda_2\gamma e k + d\lambda_2\delta\gamma a + 2d\gamma^2\delta a - 2\gamma S\alpha\rho)}{(a\alpha\rho k - \gamma e d k + \delta\gamma a)(\lambda_2 + \gamma)(2\lambda_2 a\gamma + \delta\gamma a + \alpha\rho k - \gamma e d k)},$$

$$\begin{aligned}
t_{11} &= \frac{2a\gamma(d\delta\gamma - S\alpha\rho)}{\lambda_1\lambda_2(\gamma\delta a - dke\gamma + \alpha\rho ka)}, & t_{21} &= \frac{(2\lambda_1 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(\lambda_1 + \gamma)}{2a\gamma(\lambda_1 - \lambda_2)\lambda_1^2}, \\
t_{12} &= \frac{(2\lambda_1 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(2\lambda_2 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)}{4a\gamma\lambda_1\lambda_2(\gamma a + dke)}, \\
t_{13} &= -\frac{ad\gamma}{\gamma a + dke} - \frac{\gamma}{(\gamma a + dke)(\gamma\delta a - dke\gamma + \alpha\rho ka)\lambda_1\lambda_2} \cdot \\
&\quad [2a^2\gamma(d\delta\gamma - S\alpha\rho)(\lambda_1 + \lambda_2) + a(\alpha\rho ka + dke\gamma + 2\gamma^2 a + \gamma\delta a)(d\delta\gamma - S\alpha\rho)], \\
t_{22} &= -\frac{(2\lambda_1 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(2\lambda_2 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(\lambda_1 + \gamma)ke}{4a^2\gamma^2\lambda_1^2(\lambda_1 a\gamma - \lambda_2 a\gamma + \lambda_1 dke - \lambda_2 dke)}, \\
t_{23} &= \frac{(2\gamma^2 a + \gamma\delta a + 2\lambda_2 a\gamma + dke\gamma + \alpha\rho ka)(2\lambda_1 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(\lambda_1 + \gamma)}{4a\alpha\gamma\lambda_1^2(\lambda_1 a\gamma - \lambda_2 a\gamma + \lambda_1 dke - \lambda_2 dke)}, \\
t_{31} &= \frac{(2\lambda_2 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)\lambda_1(\lambda_2 + \gamma)}{2a\gamma(\lambda_1 - \lambda_2)\lambda_1\lambda_2^2}, \\
t_{32} &= \frac{(2\lambda_2 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(\lambda_2 + \gamma)(2\lambda_1 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)ke}{4a^2\gamma^2\lambda_2^2(\lambda_1 a\gamma - \lambda_2 a\gamma + \lambda_1 dke - \lambda_2 dke)}, \\
t_{33} &= \frac{(2\lambda_2 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(\lambda_2 + \gamma)(2\lambda_1 a\gamma + \gamma\delta a + 2\gamma^2 a + dke\gamma + \alpha\rho ka)}{4a\alpha\gamma\lambda_2^2(\lambda_1 a\gamma - \lambda_2 a\gamma + \lambda_1 dke - \lambda_2 dke)}.
\end{aligned}$$

可得标准型为:

$$\begin{pmatrix} \frac{dw_1(t)}{dt} \\ \frac{dw_2(t)}{dt} \\ \frac{dw_3(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda_1 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} w_1(t) \\ w_2(t) \\ w_3(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} t_{11}g_1 + t_{12}g_2 + t_{13}g_3 \\ t_{21}g_1 + t_{22}g_2 + t_{23}g_3 \\ t_{31}g_1 + t_{32}g_2 + t_{33}g_3 \end{pmatrix}, \quad (8)$$

$$\begin{aligned}
\text{其中 } g_1 &= -\frac{a}{k} \left(-\frac{ke}{a}w_1 + \lambda_1 w_2 + \lambda_2 w_3 \right)^2 - e \left(-\frac{ke}{a}w_1 + \lambda_1 w_2 + \lambda_2 w_3 \right) \cdot \left(w_1 + \frac{\lambda_1(d\lambda_1 + d\gamma - \alpha\rho I_3)}{(\lambda_1 + \gamma)(\lambda_1 + \delta + \rho A_3)}w_2 + \right. \\
&\quad \left. \frac{\lambda_2(d\lambda_2 + d\gamma - \alpha\rho I_3)}{(\lambda_2 + \gamma)(\lambda_2 + \delta + \rho A_3)}w_3 \right), \quad g_2 = -\rho \left(w_1 + \frac{\lambda_1(d\lambda_1 + d\gamma - \alpha\rho I_3)}{(\lambda_1 + \gamma)(\lambda_1 + \delta + \rho A_3)}w_2 + \frac{\lambda_2(d\lambda_2 + d\gamma - \alpha\rho I_3)}{(\lambda_2 + \gamma)(\lambda_2 + \delta + \rho A_3)}w_3 \right) \cdot \\
&\quad \left(-\frac{kea}{a\gamma}w_1 + \frac{a\lambda_1}{\lambda_1 + \gamma}w_2 + \frac{a\lambda_2}{\lambda_2 + \gamma}w_3 \right), \quad g_3 = 0.
\end{aligned}$$

根据中心流形定理,可得系统(8)存在一个中心流形 $W^c(0)$ 且局部的表示为: $W^c(0) = \{(w_1, w_2, w_3) \in \mathbf{R}^3 \mid w_2 = h_1(w_1), w_3 = h_2(w_1), \|w_1\| < \delta, h_i(0) = 0, Dh_i(0) = 0, i = 1, 2, \delta > 0\}$. 其中 δ 充分小, Dh_i 是 $h_i(x)$ 关于 w_1 的导数.

下面计算中心流形 $W^c(0)$ 的近似方程. 设 $h_i(w_1)$ 具有如下形式:

$$w_2 = h_1(w_1) = h_{11}w_1^2 + h_{12}w_1^3 + \dots, w_3 = h_2(w_1) = h_{21}w_1^2 + h_{22}w_1^3 + \dots. \quad (9)$$

由中心流形 $W^c(0)$ 对系统(8)的不变性得:

$$Dh \cdot g_1(w_1, h_1, h_2) - \bar{K}h - g(w_1, h_1, h_2) = 0. \quad (10)$$

$$\text{其中 } h = \begin{pmatrix} h_1 \\ h_2 \end{pmatrix}, \quad g = \begin{pmatrix} g_2 \\ g_3 \end{pmatrix}, \quad \bar{K} = \begin{pmatrix} -\lambda_1 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 \end{pmatrix}.$$

将方程(9)代入到方程(10),且令 w_1 不同幂次的系数为零,则有:

$$\begin{aligned}
h_{11} &= -\frac{k^2 e^2 \alpha \rho (2\lambda_2 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(2\lambda_1 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(\lambda_1 + \gamma)}{4a^3 \gamma^3 (\lambda_1 a\gamma - \lambda_2 a\gamma + \lambda_1 dke - \lambda_2 dke)\lambda_1^2}, \\
h_{21} &= \frac{k^2 e^2 \alpha \rho (2\lambda_2 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)(\lambda_2 + \gamma)(2\lambda_1 a\gamma + \gamma\delta a + \alpha\rho ka - dke\gamma)}{4a^3 \gamma^3 \lambda_2^3 (\lambda_1 a\gamma - \lambda_2 a\gamma + \lambda_1 dke - \lambda_2 dke)}, \\
h_{12} &= \frac{\rho a k e}{a^2 (\lambda_1 + \gamma)(\lambda_2 + \gamma)\lambda_1\lambda_2^2} \cdot [(t_{31} e a \lambda_2 t_{22} \gamma + t_{31} e^2 k \Delta_2 t_{32} \lambda_2 + t_{31} e a \lambda_2^2 t_{32} - 2t_{32} \rho a k e t_{12} \lambda_2 + \\
&\quad t_{31} e a \lambda_2^2 t_{22} + t_{32}^2 \rho a k e \Delta_2 \gamma - 2t_{32} \rho a k e t_{12} \gamma - t_{32}^2 \rho a a \lambda_2 + t_{31} e^2 k \Delta_2 t_{32} \gamma + t_{31} e a \lambda_2 t_{32} \gamma +
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& t_{32}^2 \rho a k e \Delta_2 \lambda_2 \lambda_1^2 + (t_{21} e^2 k \Delta_1 t_{22} \lambda_2^2 - 2 t_{22} \rho a k e t_{12} \lambda_2^2 + t_{22}^2 \rho a k e \Delta_1 \lambda_2^2 + \\
& t_{21} e a \lambda_2^2 t_{22} \gamma + t_{21} e a \lambda_2 t_{22} \gamma^2 - t_{32} \rho a a \lambda_2 t_{22} \gamma + t_{21} e^2 k \Delta_1 t_{22} \lambda_2 \gamma + t_{22} \rho a k e \Delta_2 t_{32} \gamma \lambda_2 + \\
& t_{21} e^2 k \Delta_2 t_{32} \gamma \lambda_2 - t_{22}^2 \rho a a \lambda_2^2 + t_{21} e^2 k \Delta_2 t_{32} \gamma^2 - 2 t_{22} \rho a k e t_{12} \lambda_2 \gamma + t_{21} e a \lambda_2^2 t_{32} \gamma + \\
& t_{21} e a \lambda_2 t_{32} \gamma^2 - t_{22}^2 \rho a a \lambda_2 \gamma + t_{22}^2 \rho a k e \Delta_1 \lambda_2 \gamma + t_{22} \rho a k e \Delta_2 t_{32} \gamma^2) \lambda_1 + \\
& t_{21} e^2 k \Delta_1 t_{22} \lambda_2^2 \gamma + t_{21} e^2 k \Delta_1 t_{22} \lambda_2 \gamma^2 - 2 t_{22} \rho a k e t_{12} \lambda_2 \gamma^2 + t_{22}^2 \rho a k e \Delta_1 \lambda_2^2 \gamma + t_{22}^2 \rho a k e \Delta_1 \lambda_2 \gamma^2 - 2 t_{22} \rho a k e t_{12} \lambda_2^2 \gamma], \\
h_{22} = & \frac{\rho a k e}{a^2 (\lambda_1 + \gamma)(\lambda_2 + \gamma) \lambda_1 \lambda_2^2} \cdot [(t_{31} e a \lambda_2 t_{22} \gamma + t_{31} e^2 k \Delta_2 t_{32} \lambda_2 + t_{31} e a \lambda_2^2 t_{32} - \\
& 2 t_{32} \rho a k e t_{12} \lambda_2 + t_{31} e a \lambda_2^2 t_{22} + t_{32}^2 \rho a k e \Delta_2 \gamma - 2 t_{32} \rho a k e t_{12} \gamma - t_{32}^2 \rho a a \lambda_2 + \\
& t_{31} e^2 k \Delta_2 t_{32} \gamma + t_{31} e a \lambda_2 t_{32} \gamma + t_{32}^2 \rho a k e \Delta_2 \lambda_2) \lambda_1^2 + (t_{32} \rho a k e \Delta_1 t_{22} \lambda_2 \gamma^2 + \\
& t_{32} \rho a k e \Delta_1 t_{22} \lambda_2 + t_{32}^2 \rho a k e \Delta_2 \gamma \lambda_2 + t_{31} e a \lambda_2^2 t_{32} \gamma - 2 t_{32} \rho a k e t_{12} \gamma^2 + \\
& t_{31} e^2 k \Delta_1 t_{22} \lambda_2 \gamma + t_{31} e a \lambda_2 t_{32} \gamma^2 - t_{32}^2 \rho a a \lambda_2 \gamma + t_{32}^2 \rho a k e \Delta_2 \gamma^2 + t_{31} e^2 k \Delta_2 t_{32} \gamma^2 - 2 t_{32} \rho a k e t_{12} \gamma \lambda_2 - \\
& t_{32} \rho a a \lambda_2^2 t_{22} + t_{31} e^2 k \Delta_1 t_{22} \lambda_2^2 + t_{31} e a \lambda_2 t_{22} \gamma^2 + t_{31} e^2 k \Delta_2 t_{32} \gamma \lambda_2 - t_{32} \rho a a \lambda_2 t_{22} \gamma + t_{31} e a \lambda_2^2 t_{22} \gamma) \lambda_1 + \\
& t_{32} \rho a k e \Delta_1 t_{22} \lambda_2^2 \gamma + t_{32} \rho a k e \Delta_1 t_{22} \lambda_2 \gamma^2 + t_{31} e^2 k \Delta_1 t_{22} \lambda_2^2 \gamma + t_{31} e^2 k \Delta_1 t_{22} \lambda_2 \gamma^2].
\end{aligned}$$

综合上述讨论有:

$$\frac{d\omega_2}{dt} = c_1 \omega_2^2 + c_2 \omega_2^3 + \dots, \tag{11}$$

其中

$$\begin{aligned}
c_1 = & \frac{k^2 \alpha^2 \rho^2 \gamma^2 e (R_1 - 1)}{4 \lambda_2 (k e d + a \gamma)}, c_2 = -t_{12} \frac{k e \alpha^2 \rho^2 (t_{22} \lambda_1 + t_{22} \gamma + t_{32} \gamma + t_{32} \lambda_2)}{a \gamma (\lambda_1 + \gamma) (\lambda_2 + \gamma)} + \frac{k e^2}{a} t_{11} \left\{ \frac{\alpha \rho}{\gamma} (t_{22} + t_{32}) + \right. \\
& \left. \frac{k e a \rho}{a \gamma} \left[t_{22} \frac{d \lambda_1 + d \gamma - \alpha \rho I^*}{(\lambda_1 + \gamma) (\lambda_1 + \delta + \rho A^*)} + t_{32} \frac{d \lambda_2 + d \gamma - \alpha \rho I^*}{(\lambda_2 + \gamma) (\lambda_2 + \delta + \rho A^*)} \right] \right\} + \\
& \frac{k^2 e^2 \alpha^2 \rho^2}{a \gamma} t_{12} \left[t_{22} \frac{d \lambda_1 + d \gamma - \alpha \rho I^*}{(\lambda_1 + \gamma) (\lambda_1 + \delta + \rho A^*)} + t_{32} \frac{d \lambda_2 + d \gamma - \alpha \rho I^*}{(\lambda_2 + \gamma) (\lambda_2 + \delta + \rho A^*)} \right].
\end{aligned}$$

由于 $R_1 < 1, \Delta = 0$, 则 $c_1 = \frac{k^2 \alpha^2 \rho^2 \gamma^2 e (R_1 - 1)}{4 \lambda_2 (k e d + a \gamma)} \neq 0$. 因此, 非双曲正平衡点 E_3 不稳定。 证毕

定理 4 当 $R_0 < 1$ 时, 正平衡点 E_1 局部渐近稳定; 当 $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta > 0$ 时, 正平衡点 E_1 局部渐近稳定, E_4 不稳定。

证明 对于正平衡点 E_1 , 有 $B_1 = \frac{k(1-R_1) + \sqrt{\Delta}}{2}$, 则

$$\begin{aligned}
\kappa = & a \alpha^2 \rho^2 (B_1)^2 + 2 a \delta \gamma \alpha \rho (B_1) + k a \alpha \rho \delta \gamma (R_1 - 1) + k a \alpha \rho \delta \gamma (1 - R_0) = \\
& \frac{1}{4} a k^2 \alpha^2 \rho^2 (1 - R_1)^2 + \frac{1}{4} a \alpha^2 \rho^2 \Delta + \frac{1}{2} k (1 - R_1) a \alpha^2 \rho^2 \sqrt{\Delta} + a \delta \gamma \alpha \rho \sqrt{\Delta} + k a \alpha \rho \delta \gamma (R_1 - 1) + k a \alpha \rho \delta \gamma (1 - R_0) = \\
& \frac{1}{2} k^2 (1 - R_1)^2 a \alpha^2 \rho^2 + 2 k a \alpha \rho \delta \gamma (1 - R_0) + \frac{1}{2} k (1 - R_1) a \alpha^2 \rho^2 \sqrt{\Delta} + a \delta \gamma \alpha \rho \sqrt{\Delta} = \\
& \frac{1}{2} a \alpha^2 \rho^2 \left[k^2 (1 - R_1)^2 + \frac{4 k \delta \gamma}{\alpha \rho} (1 - R_0) \right] + \frac{1}{2} k (1 - R_1) a \alpha^2 \rho^2 \sqrt{\Delta} + a \delta \gamma \alpha \rho \sqrt{\Delta} = \\
& \frac{1}{2} a \alpha^2 \rho^2 \Delta + \frac{1}{2} k (1 - R_1) a \alpha^2 \rho^2 \sqrt{\Delta} + a \delta \gamma \alpha \rho \sqrt{\Delta}.
\end{aligned}$$

当 $R_0 < 1$ 时, 则 $\kappa = \frac{1}{2} \alpha \rho \sqrt{\Delta} [k a \alpha \rho (1 - R_1) + 2 a \delta \gamma + a \alpha \rho \sqrt{\Delta}] > \frac{1}{2} \alpha \rho \sqrt{\Delta} [k a \alpha \rho (1 - R_1) + 2 a \delta \gamma + a \alpha \rho \sqrt{k^2 (1 - R_1)^2}]$.

如果 $R_1 < 1$, 则有 $\kappa > \frac{1}{2} \alpha \rho \sqrt{\Delta} [k a \alpha \rho - k e \gamma d + a \delta \gamma + a \alpha \rho k (1 - R_1)] = \alpha \rho \sqrt{\Delta} [a \alpha \rho k (1 - R_1) + a \delta \gamma] > 0$.

如果 $R_1 \geq 1$, 则 $\kappa > \frac{1}{2} \alpha \rho \sqrt{\Delta} [k a \alpha \rho - k e \gamma d + a \delta \gamma + a \alpha \rho k (R_1 - 1)] = a \delta \alpha \rho \gamma \sqrt{\Delta} > 0$.

显然 $a_3 > 0$. 于是, 当 $R_0 < 1$ 时, 正平衡点 E_1 局部渐近稳定; 当 $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta > 0$ 时, 正平衡点 E_1 局部渐近稳定。

同理,对于正平衡点 E_4 , 有 $B_4 = \frac{k(1-R_1) - \sqrt{\Delta}}{2}$, 则

$$\begin{aligned} \kappa &= a\alpha^2\rho^2(B_4)^2 + 2a\delta\gamma\alpha\rho(B_4) + ka\alpha\rho\delta\gamma(R_1 - 1) + ka\alpha\rho\delta\gamma(1 - R_0) = \\ &= \frac{1}{4}k^2(1-R_1)^2 a\alpha^2\rho^2 + \frac{1}{4}a\alpha^2\rho^2\Delta - \frac{1}{2}k(1-R_1)a\alpha^2\rho^2\sqrt{\Delta} - a\delta\gamma\alpha\rho\sqrt{\Delta} + ka\alpha\rho\delta\gamma(1-R_0) = \\ &= \frac{1}{2}k^2(1-R_1)^2 a\alpha^2\rho^2 + 2ka\alpha\rho\delta\gamma(1-R_0) - \frac{1}{2}k(1-R_1)a\alpha^2\rho^2\sqrt{\Delta} - a\delta\gamma\alpha\rho\sqrt{\Delta} = \\ &= \frac{1}{2}a\alpha^2\rho^2[k^2(1-R_1)^2 + \frac{4k\delta\gamma}{\alpha\rho}(1-R_0)] - \frac{1}{2}k(1-R_1)a\alpha^2\rho^2\sqrt{\Delta} - a\delta\gamma\alpha\rho\sqrt{\Delta} = \\ &= \frac{1}{2}a\alpha^2\rho^2\sqrt{\Delta}[\sqrt{\Delta} - k(1-R_1)] - a\delta\gamma\alpha\rho\sqrt{\Delta} < 0. \end{aligned}$$

显然 $a_3 < 0$, 因此, 当 $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta > 0$ 时, 正平衡点 E_4 不稳定。

证毕

2 数值结果

通过参考文献和一些合理的假设, 选取模型(2)中的参数值见表 1。

根据表(1)中参数, 不难得到 $R_0 = 1, R_1 = 0.4667 < 1$, 则系统(2)存在无菌平衡点 $E_0 = (0, 10, 0)$ 和一个正平衡点 $E_2 = (2.5, 5.83, 1.25)$ 。利用 Matlab 数值分岔分析软件 Matcont 可得正平衡点 E_2 的局部轨线图(图 1)。由图 1 可见 E_0 不稳定, E_2 渐近稳定。

选取不同的免疫细胞死亡率参数 δ , 验证上述理论结果。当选取 $\delta = 0.2$, 其他参数同表 1 时, 可求得 $R_0 = 0.55 < 1$, 此时, 系统(2)存在一个正平衡点 E_1 , 利用 Matcont 可得正平衡点 E_1 的局部轨线图(图 2), 由图 2 可知, E_1 为稳定的正平衡点。当 $\delta = 0.1$, 有 $R_0 = 1.1 > 1, R_1 = 0.566 < 1, \Delta = 4.36 > 0$ 。系统(2)存在无菌平衡点 $E_0 = (0, 11, 0)$ 和两个正平衡点 E_1 和 E_4 , 由图 3 可知无菌平衡点 E_0 和正平衡点 E_1 是稳定的, 而正平衡点 E_4 不稳定。当选取 $\delta = 0.076515139$, 有 $R_0 = 1.438 > 1, R_1 = 0.528 < 1, \Delta = 0$ 。由图 4 可知, 无菌平衡点 E_0 稳定, 而正平衡点 E_3 不稳定。

表 1 系统(1)的参数值

Tab. 1 Values for the parameters of system(1)

参数	值	文献	参数	值	文献
a	0.05	[8]	δ	0.11	[8]
k	6*	—	α	0.01*	—
S	1.1	[8]	γ	0.02	[6]
e	0.005	[8]	ρ	0.2*	—
d	0.4	[8]			

注: * 表示该参数值为本文设定取值。

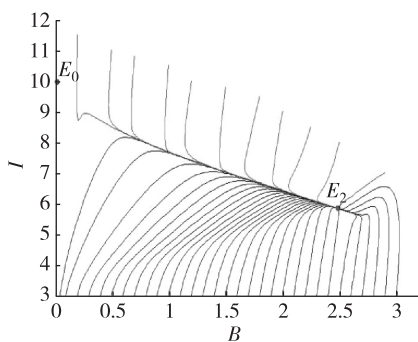


图 1 正平衡点 E_2 轨线图

Fig. 1 Trajectory diagram of positive equilibrium E_2

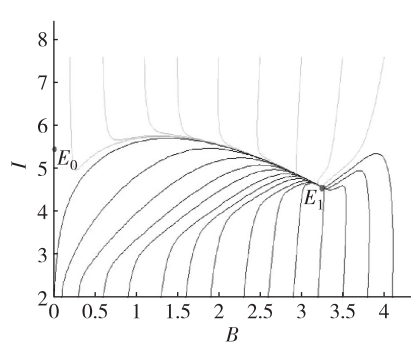


图 2 正平衡点 E_1 轨线图

Fig. 2 Trajectory diagram of positive equilibrium E_1

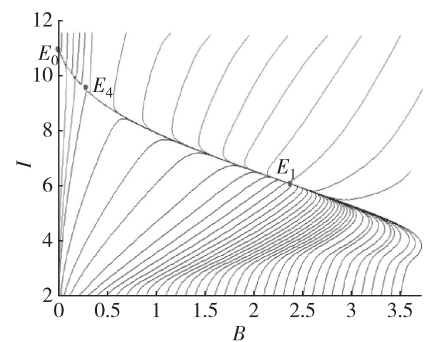


图 3 正平衡点 E_1, E_4 轨线图

Fig. 3 Trajectory diagram of positive equilibrium E_1, E_4

3 分岔分析

运用 Matlab 数值分岔分析软件 Matcont 对模型(2)进行分岔分析, 选取免疫细胞死亡率常数 δ 为分岔参数, 得到 $I-\delta$ 分岔图(图 5)。图中实线代表稳定的平衡点, 虚线代表不稳定的平衡点, 由图可知在 LP ($\delta = 0.076515139$) 处出现鞍结分岔, 在 LP 的下侧为稳定的平衡点, 当平衡点曲线通过 LP 点时, 平衡点由稳定变为不稳定。 BP 点

为一个分支点,当平衡点曲线穿过 BP 点时,平衡点分量 B 由正变负,且平衡点由不稳定变为稳定,在 H_1 处出现 Hopf 分岔,但此时平衡点失去生物意义,因此着重研究 LP 附近平衡点的动力学特性。

选定 LP 点为初始点,取 δ 和 ρ 为分岔参数进行双参数分岔分析,得到双参数分岔图(图 6),由图 6 可知,在尖点分岔(CP)点上侧,当 $0 \leq \delta \leq 0.11$, $0.1167 \leq \rho \leq 0.28$ 时,存在一个稳定的正平衡点。可以得出,当免疫细胞死亡率常数 δ 大于 0.11 时,系统不存在正平衡点。有效控制免疫细胞死亡率常数 δ 小于 0.11,且群体感应信号分子对免疫系统的调控系数介于 0.1167 与 0.28 间,使得系统仅存在一个稳定的正平衡点。当平衡点曲线通过 CP 点时,正平衡点消失,仅存在一个无菌平衡点。可以看出,群体感应信号分子对免疫系统具有一定的调控功能,且控制这一调控行为可以使机体免疫系统处于一个稳定的平衡态。

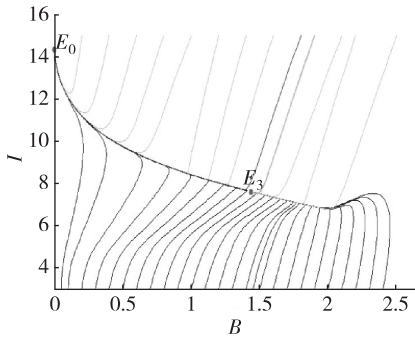


图 4 正平衡点 E_3 轨线图

Fig. 4 Trajectory diagram of positive equilibrium E_3

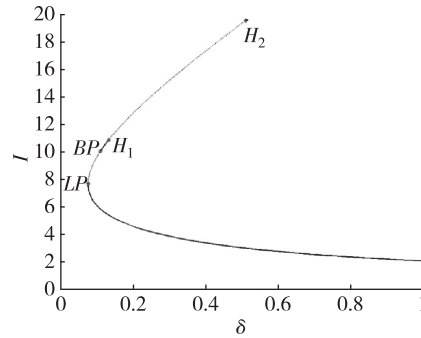


图 5 $I-\delta$ 分岔图

Fig. 5 Bifurcation diagram of $I-\delta$

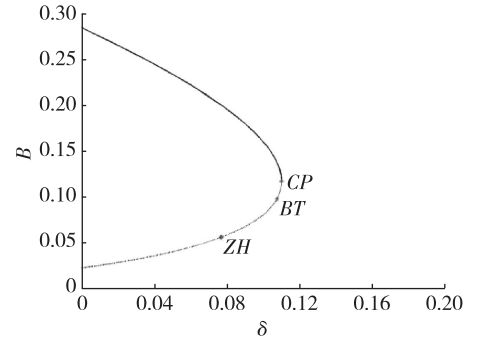


图 6 双参数 δ, ρ 分岔图

Fig. 6 Bifurcation diagram of double-parameters δ, ρ

4 结论

建立了一个数学模型描述了铜绿假单胞菌群体感应的信号分子 3-oxo-C12-HSL 的免疫调控功能,分析了模型平衡点的存在性及其稳定性,得出结论如表 2。模型存在 4 个正平衡点,当 $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta > 0$ 时,同时存在稳定的正平衡点 E_1 和不稳定的正平衡点 E_4 。当 $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta > 0$ 时,存在双稳态现象,即稳定的正平衡点 E_1 和稳定的无菌平衡点 E_0 。当 $R_0 = 1$,存在非奇异的无菌双曲平衡点;当 $R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta = 0$ 时,存在唯一的非奇异双曲正平衡点。利用中心流形定理,证明了非奇异情形下平衡点 E_3 是不稳定。通过选取一组合适的参数值,运用 Matlab 数值分岔分析软件 Matcont 得到正平衡点的局部轨线图,通过数值的方法验证了所得理论结果。并对模型进行分岔分析,验证了群体感应信号分子对免疫系统的调控功能。

表 2 平衡点的存在性及稳定性

Tab. 2 The existence and stability of equilibrium

平衡点	稳定	不稳定
E_0	$R_0 > 1, R_1 = 1, \delta < \frac{\alpha\rho S}{\gamma d}$	$R_0 \leq 1, R_1 \neq 1$
E_1	$R_0 < 1, R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta > 0$	—
E_2	$R_0 = 1, R_1 < 1$	—
E_3	—	$R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta = 0$
E_4	—	$R_0 > 1, R_1 < 1, \Delta > 0$

参考文献:

[1] Senturk S, Ulusoy S G, Bosgelmez T G, et al. Quorum sensing and virulence of Pseudomonas aeruginosa during urinary tract infections[J]. Journal of Infection in Developing Countries, 2012(6): 501-507.

[2] Miller M, Bassler B. Quorum sensing in bacteria[J]. Annual Review of Microbiology, 2001(55): 165-199.

[3] Delden C V, Iglewski B H. Cell-to-cell signaling and pseudomonas aeruginosa infections[J]. Emerging Infectious Diseases, 1997(4): 551-560.

[4] Bortolotti D, LeMaout J, Trapella C, et al. Pseudomonas aeruginosa quorum sensing molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-Homoserine-Lactone induces HLA-G expression in human immune cells. [J]. Infection and Immunity, 2015(10): 3948-3925.

[5] Ritchie A J, Yam A O W, Tanabe K M, et al. Modification of in vivo and in vitro T- and B-cell mediated immune re-

- sponses by the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone [J]. *Infection and Immunity*, 2003(71):4421-4431.
- [6] Dockery J, Keener J. A mathematical model for quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2001(63):95-116.
- [7] Anguige K, King J R, Ward J P, et al. Mathematical modeling of therapies targeted at bacterial quorum sensing [J]. *Mathematical Biosciences*, 2004(192):39-83.
- [8] Fergola P, Zhang J, Cerasuolo M, et al. On the influence of quorum sensing in the competition between bacteria and immune system of invertebrates [J]. *AIP Conference Proceedings*, 2008(215):215-232.
- [9] Zhang Z H, Peng J G, Zhang J. Analysis of a bacteria-immunity system with delay quorum sensing [J]. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2008(340):102-115.
- [10] Zhang Z H, Suo Y H, Zhang J, et al. Stability and Bifurcations in a Model of Bacteria Immunity with Quorum Sensing [J]. *Mathematical Population Studies*, 2015(4):209-233.

Asymptotic Analysis of Mathematical Model for the Immune Modulation of Quorum Sensing Signal Molecule

ZHANG Zhiwen, ZHANG Zhonghua

(School of Sciences, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054, China)

Abstract: Bacteria excrete one or various chemicals to control the production of extracellular virulence factors. This phenomenon is called quorum sensing, and the autoinducer is called quorum sensing signal molecule, which monitors bacteria density and its surroundings to ensure bacteria undetected by immune system when bacteria invade a potential host. Meanwhile, researches have showed the quorum sensing signal molecule has immunomodulatory. A mathematical model describing this modulation was formulated, the existence and the asymptotic stability of equilibrium were discussed and the possible bifurcation of the model with the help of Matcont was studied.

Key words: quorum sensing; immune modulation; mathematical models; Matcont; bifurcation

(责任编辑 许 甲)