

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2016.05.014

基孔肯雅病毒在宿主体内的时滞动力学模型^①

王 艳, 刘贤宁

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

摘要: 建立并分析了一个考虑基孔肯雅病毒在宿主体内的离散时滞动力学模型. 首先, 证明了解的的正性和有界性, 并计算出基本再生数 R_0 ; 其次, 讨论了模型平衡点的存在性, 得出无感染平衡点始终存在, 而当 $R_0 > 1$ 时, 存在唯一的地方病平衡点; 最后, 通过构造 Lyapunov 泛函, 得到了无病平衡点的全局稳定性及地方病平衡点的全局稳定性.

关键词: 宿主体内模型; 基孔肯雅病毒; 离散时滞; Lyapunov 泛函; 全局稳定性

中图分类号: O175

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2016)05-0080-06

基孔肯雅热(Chikungunya fever)是一种人兽共患病, 由基孔肯雅病毒(Chikungunya virus)引起, 由埃及伊蚊和白蚁伊蚊叮咬传播, 主要症状为皮疹、发热、关节疼痛和轻度出血^[1-2]. 病情发展迅速, 但恢复缓慢, 恢复期长达数周、数月, 甚至数年, 给患者带来很大痛苦^[3]. 患者可因患有慢性疾病、心血管系统和突发神经系统并发症而死亡^[4]. 该病主要分布在南亚、非洲、东南亚热带和亚热带地区. 近年来, 该病范围正逐渐扩大, 从热带、亚热带向温带扩展, 并波及我国南方地区^[5]. 到目前为止, 对该病的致病机理知之甚少, 无特异性疫苗和治疗药物, 因此, 基孔肯雅热病仍然是不可忽视的公众威胁. 自从该病开始爆发流行, 相关的数学模型也应运而生^[6-8]. 然而, 从细胞水平和抗体免疫的角度研究该病的模型很少. 同时, 最新的研究结果表明 B 细胞在基孔肯雅病毒的刺激下产生的抗体具有中和该病毒的作用^[9].

根据以上生物背景, 在参考文献[10-11]的基础上, 建立模型如下

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu - \alpha S - \frac{bSV}{1+qV} \\ \frac{dI}{dt} = \frac{bS(t-\tau_1)V(t-\tau_1)}{1+qV(t-\tau_1)} - \beta I \\ \frac{dV}{dt} = mI(t-\tau_2) - rV - pBV \\ \frac{dB}{dt} = \eta + cBV - \delta B \end{cases} \quad (1)$$

其中: S 表示未感染宿主细胞的浓度(如表皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞); I, V, B 分别表示被感染宿主细胞的浓度、基孔肯雅病毒颗粒的浓度和 B 细胞的浓度; μ 和 η 分别表示未感染宿主细胞和 B 细胞的自然生长率; 饱和发生率 $\frac{bSV}{1+qV}$ 表示未感染宿主细胞和病毒的接触率; p 是病毒和 B 细胞的接触率; α, β, r 和 δ 分别表示未感染细胞、感染细胞、病毒和 B 细胞的自然死亡率; m 为一个感染细胞在它的一生中所产生的病毒粒子率; c 表示由基孔肯雅病毒激发产生的 B 细胞率; τ_1 表示未感染宿主细胞变为感染

① 收稿日期: 2015-06-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(11271303); 重庆市研究生科研创新项目(CYS2015051).

作者简介: 王 艳(1991-), 女, 甘肃武山县人, 硕士研究生, 主要从事动力系统的研究.

通信作者: 刘贤宁, 教授, 博士研究生导师.

细胞的时间, τ_2 表示新产生病毒的成熟时间.

1 解的正性和有界性

令 $\tau = \max\{\tau_1, \tau_2\} > 0$. 系统(1)的初值条件为

$$(S_0(\theta), I_0(\theta), V_0(\theta), B_0(\theta)) \in \mathbb{C}^+ \times \mathbb{C}^+ \times \mathbb{C}^+ \times \mathbb{C}^+$$

其中: $\mathbb{C}^+ = C(\varphi: [-\tau, 0], \mathbb{R}_+)$ 是从 $[-\tau, 0]$ 到 \mathbb{R}_+ 的连续函数构成的巴拿赫空间且定义范数

$$\|\varphi\| = \sup_{-\tau \leq \theta \leq 0} |\varphi(\theta)|$$

引理 1 设 $(S(t), I(t), V(t), B(t))$ 是系统(1)满足初值条件的任一解, 则对于 $t \geq 0$ 都有 $(S(t), I(t), V(t), B(t))$ 非负且一致最终有界.

证 首先, 证明当 $t \geq 0$ 时, 有 $S(t) \geq 0$. 假设不成立, 则存在 $t_0 > 0$, 当 $t \in [0, t_0)$ 时, $S(t) \geq 0$ 和 $S(t_0) = 0$. 由系统(1)的第一个方程可得:

$$\dot{S}(t_0) = \mu > 0$$

于是对于充分小的 $\epsilon > 0$, 当 $t \in (t_0 - \epsilon, t_0)$ 时有 $S(t) < 0$, 这与 $t \in (0, t_0)$, $S(t) \geq 0$ 矛盾. 因此, 当 $t \geq 0$, $S(t)$ 在解的存在区间是非负的.

下面证明 $I(t)$ 和 $V(t)$ 的非负性. 由系统(1)的第二、三个方程可得:

$$I(t) = I(0)e^{-\beta t} + \int_0^t \frac{bS(\theta - \tau_1)V(\theta - \tau_1)}{1 + qV(\theta - \tau_1)} e^{\beta(\theta-t)} d\theta$$

$$V(t) = V(0)e^{-\int_0^t (r + \rho B(a)) da} + m \int_0^t [I(\theta - \tau_2) e^{-\int_\theta^t (r + \rho B(a)) da}] d\theta$$

于是在解的存在区间, 对于 $t > 0$, $I(t) \geq 0, V(t) \geq 0$.

由系统(1)的第四个方程有

$$\frac{dB}{dt} = \eta + cBV - \delta B \geq \eta - \delta B$$

因此

$$B(t) \geq B(0)e^{-\delta t} + \frac{\eta}{\delta}(1 - e^{-\delta t})$$

成立, 即对于 $t > 0$, $B(t) \geq 0$.

下面证明解的有界性. 由系统(1)的第一个方程, 我们可得

$$\frac{dS}{dt} \leq \mu - \alpha S$$

于是有

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} S(t) \leq \frac{\mu}{\alpha}$$

由系统(1)的前两个方程, 可得

$$\frac{d}{dt} [S(t - \tau_1) + I(t)] = \mu - \alpha S(t - \tau_1) - \beta I \leq$$

$$\mu - k_1 [S(t - \tau_1) + I]$$

其中 $k_1 = \min\{\alpha, \beta\}$. 因此

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} [S(t - \tau_1) + I(t)] \leq \frac{\mu}{k_1}$$

即

$$I(t) \leq \frac{\mu}{k_1}$$

由系统(1)的第三个方程可得

$$\frac{dV(t)}{dt} \leq \frac{m\mu}{k_1} - rV(t)$$

因此

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) \leq \frac{m\mu}{k_1 r}$$

记

$$T(t) = S(t) + I(t + \tau_1) + \frac{\beta}{2m}V(t + \tau_1 + \tau_2) + \frac{\beta p}{2mc}B(t + \tau_1 + \tau_2)$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu + \frac{\beta p \eta}{2mc} - \alpha S - \frac{\beta}{2}I(t + \tau_1) - \frac{\beta r}{2m}V(t + \tau_1 + \tau_2) - \frac{\beta p \delta}{2mc}B(t + \tau_1 + \tau_2) \leq \\ &\mu + \frac{\beta p \eta}{2mc} - k_2 T \end{aligned}$$

其中 $k_2 = \min\left\{\alpha, \frac{\beta}{2}, r, \delta\right\}$. 因此

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq \frac{\mu}{k_2} + \frac{\beta p \eta}{2mck_2}$$

由 $B(t)$ 非负性的证明, 有

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} B(t) \geq \frac{\eta}{\delta}$$

于是

$$\frac{\eta}{\delta} \leq B(t) \leq \frac{\eta}{k_2} + \frac{2mc\mu}{\beta p k_2}$$

由引理可得系统(1) 的可行域为

$$\Omega = \left\{ (S, I, V, B) \mid 0 < S \leq \frac{\mu}{\alpha}, 0 \leq I < \frac{\mu}{k_1}, 0 \leq V < \frac{m\mu}{k_1 r} + \frac{\delta}{c}, \frac{\eta}{\delta} \leq B < \frac{\eta}{k_2} + \frac{2mc\mu}{\beta p k_2} \right\}$$

本文将在 Ω 里研究系统(1) 的动力学性态.

2 基本再生数和平衡点

应用下一代矩阵方法^[12] 可以得到系统(1) 的基本再生数为

$$R_0 = \frac{b\mu\delta m}{\alpha\beta(r\delta + p\eta)}$$

引理 2 系统(1) 始终存在无感染平衡点 E_0 ; 如果 $R_0 > 1$, 系统(1) 还存在唯一的地方病平衡点 E_1 .

证 令系统(1) 的 4 个方程为 0, 可得:

$$\begin{cases} \mu - \alpha S - \frac{bSV}{1+qV} = 0 \\ \frac{bS(t-\tau_1)V(t-\tau_1)}{1+qV(t-\tau_1)} - \beta I = 0 \\ mI(t-\tau_2) - rV - pBV = 0 \\ \eta + cBV - \delta B = 0 \end{cases} \quad (2)$$

于是, 系统(1) 总有无感染平衡点

$$E_0 = (S_0, I_0, V_0, B_0) = \left(\frac{\mu}{\alpha}, 0, 0, \frac{\eta}{\delta} \right)$$

由(2) 式可得

$$\begin{aligned} S &= \frac{\mu(1+qV)}{\alpha(1+qV) + bV} \\ I &= \frac{bSV}{\beta(1+qV)} = \frac{b\mu V}{\alpha\beta(1+qV) + \beta bV} \end{aligned}$$

$$B = \frac{\eta}{\delta - cV} \quad (3)$$

将(3)式代入(2)式的第三个方程, 于是 V 满足以下方程:

$$P_1 V^2 + P_2 V + P_3 = 0$$

其中

$$P_1 = r\beta c(b + aq)$$

$$P_2 = \frac{\alpha\beta c(r\delta + p\eta)}{\delta}(1 - R_0) - \beta(b + aq)(r\delta + p\eta) - \frac{c\alpha\beta p\eta}{\delta}$$

$$P_3 = \alpha\beta(r\delta + p\eta)(R_0 - 1)$$

令

$$F(V) = P_1 V^2 + P_2 V + P_3$$

由于

$$F'(V) = 2r\beta c(b + aq)V + \frac{\alpha\beta c(r\delta + p\eta)}{\delta}(1 - R_0) - \beta(b + aq)(r\delta + p\eta) - \frac{c\alpha\beta p\eta}{\delta}$$

$$F'(0) = \frac{\alpha\beta c(r\delta + p\eta)}{\delta}(1 - R_0) - \beta(b + aq)(r\delta + p\eta) - \frac{c\alpha\beta p\eta}{\delta}$$

当 $R_0 > 1$, $F'(0) < 0$, $F(0) = \alpha\beta(r\delta + p\eta)(R_0 - 1) > 0$, $F\left(\frac{\delta}{c}\right) = \frac{-p\eta\beta[(b + aq)\delta + \alpha c]}{c} < 0$, 于是

$F(V)$ 在区间 $\left[0, \frac{\delta}{c}\right)$ 有唯一正根

$$V_1 = \frac{-P_2 - \sqrt{P_2^2 - 4P_1 P_3}}{2P_1}$$

故系统(1)有唯一的地方病平衡点

$$E_1 = (S_1, I_1, V_1, B_1) = \left(\frac{\mu(1 + qV_1)}{(\alpha(1 + qV_1) + bV_1)}, \frac{bS_1 V_1}{(\beta(1 + qV_1))}, V_1, \frac{\eta}{(\delta - cV_1)} \right)$$

3 稳定性分析

定理 1 当 $R_0 < 1$ 时, 无感染平衡点 E_0 是全局渐近稳定的.

证 定义一个 Lyapunov 泛函:

$$W_0 = S - S_0 \ln S + I + \frac{\beta}{m}V + \frac{\beta p}{mc}(B - B_0 \ln B) + \int_{t-\tau_1}^t \frac{bS(\theta)V(\theta)}{1 + qV(\theta)} d\theta + \int_{t-\tau_2}^t \beta I(\theta) d\theta$$

沿着系统(1)轨线的全导数为:

$$\frac{dW_0}{dt} = \left(1 - \frac{S_0}{S}\right) \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{\beta}{m} \frac{dV}{dt} + \frac{\beta p}{mc} \left(1 - \frac{B_0}{B}\right) \frac{dB}{dt} + \frac{d}{dt} \int_{t-\tau_1}^t \frac{bS(\theta)V(\theta)}{1 + qV(\theta)} d\theta + \frac{d}{dt} \int_{t-\tau_2}^t \beta I(\theta) d\theta$$

将 $\mu = \alpha S_0$, $\eta = \delta B_0$ 代入, 则有

$$\begin{aligned} \frac{dW_0}{dt} &= \left(1 - \frac{S_0}{S}\right) \left(\alpha S_0 - \alpha S - \frac{bSV}{1 + qV}\right) + \frac{bS(t - \tau_1)V(t - \tau_1)}{1 + qV(t - \tau_1)} - \beta I + \frac{\beta}{m} [mI(t - \tau_2) - rV - pBV] + \\ &\frac{\beta p}{mc} \left(1 - \frac{B_0}{B}\right) (\delta B_0 + cBV - \delta B) + \frac{bSV}{1 + qV} - \frac{bS(t - \tau_1)V(t - \tau_1)}{1 + qV(t - \tau_1)} + \beta I - \beta I(t - \tau_2) = \\ &2\alpha S_0 - \alpha S - \alpha S_0 \frac{S_0}{S} + \frac{bS_0 V}{1 + qV} - \frac{\beta r}{m} V - \frac{\beta p}{m} B_0 V + \frac{\beta p \delta}{mc} B_0 \left(1 - \frac{B_0}{B}\right) \left(1 - \frac{B}{B_0}\right) = \\ &\alpha S_0 \left(2 - \frac{S_0}{S} - \frac{S}{S_0}\right) + \frac{V}{1 + qV} \frac{\beta(r\delta + p\eta)}{m\delta} (R_0 - 1) - \frac{\beta q(r\delta + p\eta)}{m\delta(1 + qV)} V^2 + \frac{\beta p \eta}{mc} \left(2 - \frac{B_0}{B} - \frac{B}{B_0}\right) \end{aligned}$$

当 $R_0 < 1$, $\frac{dW_0}{dt} \leq 0$ 和 $\frac{dW_0}{dt} = 0$ 当且仅当 $V = 0$, $S = S_0$, $B = B_0$. 因此, $\{E_0\}$ 是

$\left\{ (S, I, V, B) \mid \frac{dW_0}{dt} = 0 \right\}$ 的最大不变集. 由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理^[13], E_0 是全局渐近稳定的. 定理得证.

定理 2 当 $R_0 > 1$ 时, 地方病平衡点 E_1 是全局渐近稳定的.

证 定义函数

$$\phi(x) = x - 1 - \ln x$$

对于 $x \geq 0$, 容易得到 $\phi(x) \geq 0$, 且 $\phi(x) = 0$ 当且仅当 $x = 1$.

定义一个 Lyapunov 泛函:

$$W_1 = S - S_1 \ln S + I - I_1 \ln I + \frac{\beta}{m}(V - V_1 \ln V) + \frac{\beta p}{mc}(B - B_1 \ln B) + \frac{bS_1V_1}{1+qV_1} \int_{t-\tau_1}^t \phi\left(\frac{S(\theta)V(\theta)}{1+qV(\theta)} \frac{1+qV_1}{bS_1V_1}\right) d\theta + \beta I_1 \int_{t-\tau_2}^t \phi\left(\frac{I(\theta)}{I_1}\right) d\theta$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为:

$$\frac{dW_1}{dt} = \left(1 - \frac{S_1}{S}\right) \frac{dS}{dt} + \left(1 - \frac{I_1}{I}\right) \frac{dI}{dt} + \frac{\beta}{m} \left(1 - \frac{V_1}{V}\right) \frac{dV}{dt} + \frac{\beta p}{mc} \left(1 - \frac{B_1}{B}\right) \frac{dB}{dt} + \frac{bS_1V_1}{1+qV_1} \frac{d}{dt} \int_{t-\tau_1}^t \phi\left(\frac{S(\theta)V(\theta)}{1+qV(\theta)} \frac{1+qV_1}{bS_1V_1}\right) d\theta + \beta I_1 \frac{d}{dt} \int_{t-\tau_2}^t \phi\left(\frac{I(\theta)}{I_1}\right) d\theta$$

由于 E_1 是系统(1) 的地方病平衡点, 于是有

$$\begin{aligned} \mu &= \alpha S_1 + \frac{bS_1V_1}{1+qV_1} \\ \frac{bS_1V_1}{1+qV_1} &= \beta I_1 = \frac{\beta r V_1}{m} + \frac{\beta p B_1 V_1}{m} \\ \eta + c B_1 V_1 &= \delta B_1 \end{aligned}$$

并且

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{t-\tau_1}^t \phi\left(\frac{S(\theta)V(\theta)}{1+qV(\theta)} \frac{1+qV_1}{bS_1V_1}\right) d\theta &= \frac{SV}{1+qV} \frac{1+qV_1}{S_1V_1} - \frac{S(t-\tau_1)V(t-\tau_1)}{1+qV(t-\tau_1)} \frac{1+qV_1}{S_1V_1} + \\ &\quad \ln \left[\frac{S(t-\tau_1)V(t-\tau_1)}{1+qV(t-\tau_1)} \frac{1+qV}{SV} \right] \\ \frac{d}{dt} \int_{t-\tau_2}^t \phi\left(\frac{I(\theta)}{I_1}\right) d\theta &= \frac{I - I(t-\tau_2)}{I_1} + \ln \frac{I(t-\tau_2)}{I} \end{aligned}$$

因此, 有

$$\begin{aligned} \frac{dW_1}{dt} &= \alpha S_1 \left(2 - \frac{S_1}{S} - \frac{S}{S_1}\right) + 3 \frac{bS_1V_1}{1+qV_1} - \frac{bS_1V_1}{1+qV_1} \frac{S_1}{S} + \frac{bS_1V}{1+qV} - \frac{S(t-\tau_1)V(t-\tau_1)}{1+qV(t-\tau_1)} \frac{I_1}{I} + \frac{\beta r}{m} V - \\ &\quad \beta \frac{V_1}{V} I(t-\tau_2) - \frac{\beta p}{m} B_1 V + \frac{\beta p \eta}{m} \left(2 - \frac{B_1}{B} - \frac{B}{B_1}\right) + \frac{bS_1V_1}{1+qV_1} \\ &\quad \ln \left[\frac{S(t-\tau_1)V(t-\tau_1)}{1+qV(t-\tau_1)} \frac{I(t-\tau_2)}{I} \frac{1+qV}{SV} \right] = \\ &\quad \alpha S_1 \left(2 - \frac{S_1}{S} - \frac{S}{S_1}\right) - \frac{bqS_1}{(1+qV)(1+qV_1)^2} (V - V_1)^2 + \frac{\beta p \eta}{m} \left(2 - \frac{B_1}{B} - \frac{B}{B_1}\right) - \\ &\quad \frac{bS_1V_1}{1+qV_1} \left[\phi\left(\frac{S_1}{S}\right) + \phi\left(\frac{S(t-\tau_1)V(t-\tau_1)}{1+qV(t-\tau_1)} \frac{I_1}{I} \frac{1+qV_1}{S_1V_1}\right) + \phi\left(\frac{V_1 I(t-\tau_2)}{VI_1}\right) + \phi\left(\frac{1+qV}{1+qV_1}\right) \right] \leq 0 \end{aligned}$$

$\frac{dW_1}{dt} = 0$ 当且仅当 $S = S_1, I = I_1, V = V_1, B = B_1$. 因此, $M_1 = \{E_1\}$ 是 $\left\{ (S, I, V, B) \mid \frac{dW_1}{dt} = 0 \right\}$ 的最大不变集. 由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理^[13], 系统(1) 的任意解均趋于 M_1 . 故 E_1 是全局渐近稳定的. 定理得证.

参考文献:

- [1] ROBINSON M C. An Epidemic of Virus Disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952 – 1953 [J]. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1955, 49(1): 28–32.
- [2] LAKSHMI V, NEERAJA M, SUBBALAXMI M V S, et al. Clinical Features and Molecular Diagnosis of Chikungunya Fever from South India [J]. Clinical Infectious Diseases, 2008, 46(9): 1436–1442.
- [3] LOKIREDDY S, VEMULA S, VADDE R. Connective Tissue Metabolism in Chikungunya Patients [J]. Virology Journal, 2008, 5(1): 1–5.
- [4] GANESAN K, DIWAN A, SHANKAR S K, et al. Chikungunya Encephalomyeloradiculitis: Report of 2 Cases with Neuroimaging and 1 Case with Autopsy Findings [J]. Ajnr American Journal of Neuroradiology, 2008, 29(9): 1636–1637.
- [5] ABUBAKAR S, SAM I C, WONG P F, et al. Reemergence of Endemic Chikungunya, Malaysia [J]. Emerging Infectious Diseases, 2007, 13(1): 147.
- [6] MOULAY D, AZIZ-ALAOUI M A, CADIVEL M. The Chikungunya Disease: Modeling, Vector and Transmission Global Dynamics [J]. Mathematical Biosciences, 2011, 229(1): 50–63.
- [7] MOULAY D, AZIZ-ALAOUI M A, KWON H D. Optimal Control of Chikungunya Disease: Larvae Reduction, Treatment and Prevention [J]. Mathematical Biosciences and Engineering, 2012, 9(2): 369–392.
- [8] MANORE C A, HICKMANN K S, XU S, et al. Comparing Dengue and Chikungunya Emergence and Endemic Transmission in *A. aegypti* and *A. albopictus* [J]. Journal of Theoretical Biology, 2014, 356(20): 174–191.
- [9] LUM F M, TEO T H, LEE W W L, et al. An Essential Role of Antibodies in the Control of Chikungunya Virus Infection [J]. The Journal of Immunology, 2013, 190(12): 6295–6302.
- [10] NOWAK M, MAY R M. Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology: Mathematical Principles of Immunology and Virology [M]. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- [11] 付 瑞, 王稳地, 陈虹燕, 等. 一类考虑饱和和发生率的 HIV 感染模型的稳定性分析 [J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2015, 37(3): 76–81.
- [12] DRIESSCHE P, JAMES W. Reproduction Number and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission [J]. Mathematical Biosciences, 2002, 180(2): 29–48.
- [13] HALE J K, VERDUYN L, SJOERD M. Introduction to Functional Differential Equations [M] // Applied Mathematical Sciences. New York: Springer Verlag, 1993.

A Within-Host Chikungunya Virus Infection Model with Delay

WANG Yan¹, LIU Xian-ning¹

Department of Mathematics and Statistics, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: In this paper, a within-host Chikungunya virus infection model with discrete delays is considered and analyzed. Firstly, the positivity and boundedness of solutions are proved and the basic reproductive number R_0 is computed. Secondly, the existence of equilibria is discussed. There always exists a virus-free equilibrium point, and there is a unique endemic equilibrium point when $R_0 > 1$. Finally, the global stabilities of the virus-free equilibrium and endemic equilibrium are obtained by constructing Lyapunov functions.

Key words: within-host model; Chikungunya virus infection; discrete delay; Lyapunov function; global stability

