

基于混合方法的免疫 T 细胞动力学模型研究

莫宏伟

(哈尔滨工程大学自动化学院, 黑龙江哈尔滨 150001)

摘 要: 免疫系统是由分子、细胞、器官组成的复杂自适应系统, 对一个特异抗原识别、活化、应答的过程也是非常复杂的动力学过程. 本文受 T 细胞免疫应答机制启发, 提出一个研究主体群动力学的新方法, 目的是研究个体主体的动力学性能如何传播形成群动力学. 采用微分方程和细胞自动机混合方法建立 T 细胞主体模型, 为以后研究免疫 T 细胞个体动力学模型与 T 细胞群动力学之间的关系奠定基础.

关键词: 免疫系统动力学; 主体; 免疫应答

中图分类号: TP301.6 文献标识码: A 文章编号: 0372-2112 (2008) 01-0156-05

Research of Dynamics of Immune T Cells Based on Hybrid Methods

MO Hong-wei

(College of Automation, Harbin Engineering University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Immune system is a complex self adaptive system consisting of molecules, cells and organs. The process of recognizing, activating, responding to a special antigen is also a process of complex dynamics. In order to understand how dynamics behavior of individual agent propagates to population dynamics, it presents a new method of researching agent population dynamics which is inspired by T cells immune response. The model of T cell agents is established by hybrid model of differential equation and cell automaton. It sets up the base for studying the relation between individual dynamics of T cell and population dynamics of T cells.

Key words: immune system dynamics; agent; immune response

1 引言

免疫系统是基于个体细胞反应对病毒或细菌等病原体进行应答. 如果将单个的免疫细胞看作一个主体, 免疫系统就可看作为多主体系统. 可以通过这种抽象形式在系统层次上研究免疫应答. 基于个体生化反应来理解免疫应答的系统层次性能, 不仅对生物学有意义, 而且对计算机科学研究人员设计新的主体模型有启发意义.

要理解清除抗原的反馈动力学, 就要理解免疫应答动力学的每个要素. 本文主要研究 T 细胞受体 (TCR) 触发. 抗原提呈细胞 (APC) 是一种处理抗原并将其信息传递给 T 细胞的免疫细胞. T 细胞利用该信息产生免疫应答. 传输这个信息的机制称为 TCR 触发. 信息传输的结果是 T 细胞上的 TCR 数量增加. 在 T 细胞表面上的 TCR 数量是这个相互作用强度的一个度量. 这个量随时间而变化, 研究这种变化的动力学是理解免疫应答动力学的

一个重要步骤.

研究免疫应答的一个系统方法是建立免疫系统的模型并通过实验验证. 生物学家利用暴露给 APC 的 T 细胞群体研究免疫系统 TCR 触发机制. 本文则研究这种群体的 TCR 动力学模型.

2 相关研究

免疫系统建模的层次是不同建模方法之间有差别的主要原因. 免疫系统性能可在生物分子相互作用、信号传导、细胞对细胞相互作用、淋巴细胞群体动力学或者对病毒和细菌感染等层次上进行模拟. 这些只是能考虑到复杂免疫系统现象的一部分. 这里提到的相关研究远不够完整, 但是给出了免疫系统建模的基本技术.

主流建模工具是常微分方程系统 (ODE). 使用 ODE 模型的方法取决于被模拟过程的物理本质, 也取决于关于物理实际的假设和实验中搜集的数据. 受到 Lotka-Volterra 捕食者模型方程的启发, ODEs 被用于模拟抗病

收稿日期: 2006-11-13; 修回日期: 2007-03-28

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 60305007); 教育部归国留学人员基金; 黑龙江省归国留学人员基金 (No. LC05C03); 哈尔滨青年科技创新人才基金 (No. 2007RQXS033)

毒免疫应答^[1, 2], 基于独特型网络的相互作用的淋巴细胞群体动力学^[3, 4], 资源竞争或者更复杂的资源竞争和抑制相互作用^[5, 6].

在免疫系统现象与空间异质性有关的情况下, 应用偏微分方程(PDE), 比如免疫学突触建模^[7], 或者形态空间中指令系统动力学^[8].

ODE 或 PDE 模型之所以得到广泛使用是因为人们已经了解很多方程解的数学性质. 但微分方程模型的主要问题是具有物理意义的参数量很大. 再者, 参数值强烈依赖于变量的正确伸缩, 并且其中一些难以通过实验确定. 因此, 微分方程的主要困难来自模型中所使用的参数的不确定性.

考虑到相互作用的参数对理解稳健的免疫系统机制不是很重要, 在信号传导和细胞活化方面利用相互连接的自动机网络来模拟, 比如布尔网络模型更合适^[9]. 利用布尔网络, 可以计算反馈循环及其静态形式. 因此, 在空间异质情况下, 文献[10~12]使用细胞自动机模型. 免疫学突触建模中的空间是物理空间, 在独特型网络中的空间是形态空间. 微分方程和细胞自动机混合系统方法已经用于模拟细胞间生物分子相互作用^[13, 14, 19]. 利用随机混合系统研究生物分子相互作用是一个具有挑战性的问题^[15]. 文献[16]使用的模型是确定性混合系统模型, 模拟 T 细胞的相互作用. 免疫学建模的主要问题之一是从基本元素之间的性质和相互作用获得系统的宏观性质. 本文的混合系统是解决此类问题的一个方法. 一个混合系统由事件驱动离散状态和时间驱动连续状态组成^[13]. 混合自动机是混合系统的特殊情况, 其中离散状态动力学由有限态自动机模拟.

本文给出一个模拟个体 T 细胞(可看做一个主体)及其组成的群体性能的混合自动机方法. 研究这个问题的动机来自模拟 TCR 触发动力学问题. 所得到的 T 细胞群体与 APCs 相互作用的 TCR 触发模型是 ODE 模型^[16~18]. 研究目的是得到更好地理解个体 T 细胞动力学和 T 细胞群动力学之间的关系建模方法.

3 T 细胞与 TCR

免疫系统由固有免疫系统和适应免疫系统组成. 适应免疫系统主要由 B 和 T 两种淋巴细胞组成. T 淋巴细胞通过 TCR 接受来自抗原的信号. T 细胞在骨髓产生, 在胸腺中成熟. TCR 信号在成熟 T 淋巴细胞的选择中以及 T 细胞活化中起重要作用. TCR 信号由 TCR 配合基以及 MHC 缩氨酸复合物触发, 后者是 APC 提呈给 T 细胞的膜分子. TCR 信号要求 T 细胞和 APC 连结建立免疫突触, 其中的受体和配合基互相作用. 这样, 一个实际的 TCR 信号模型要考虑 APC-T 细胞连结形成和分

离的过程动力学, 而不仅是其间的复杂信号关系. 象其他微粒子一样, T 细胞和 APCs 在溶解分子的热运动而形成的力的作用下随机运动. 因为运动 T 细胞和 APCs 随机形成瞬间连结, TCR 信号在连结形成的突触中触发. TCR 信号的结果之一是通过配合基触发的那些膜 TCRs 的内化而使 TCR 量的减少. 当两个细胞分离时, TCR 量存储在自由 T 细胞中. 目前的分析模型是关于群体的 TCR 平均量的 ODE 模型. 模型中使用一般细胞的概念, 将群体 TCR 平均量动力学等价于一个一般细胞的动力学应答^[16]. 这样的假设并不一定合适. 因此本文试图通过建立有关模型研究个体 T 细胞的 TCR 触发动力学和群体的 TCR 平均量之间的合适关系.

4 个体 T 细胞混合自动机模型

在一个 T 细胞群体中, 假设与 TCR 动力学有关的 T 细胞状态由连续和离散状态组成. 连续状态 x 与 TCR 触发动力学有关, 而离散状态 q 则描述 T 细胞是否与一个 APC 结合. 图 1 给出 T 细胞的混合自动机模型, 其中 $x(t)$ 表示 TCR 的数量, $u(t)$ 表示 T 细胞动力学发生事件的时间序列, 这个时间事件序列在每个时刻有定义并取 a, b 或 ε 值. 符号 ε 描述没有事件, 意思是离散状态不变化. 事件 a 和 b 分别表示结合形成、结合分离; $f_q(x)$ 表示离散状态 q 中的 TCR 动力学, $q = 1, 2, 3$, $1, 2, 3$ 分别表示不结合、结合、自由. 这样, 混合自动机方法成为生物 T 细胞群体的自然建模框架.

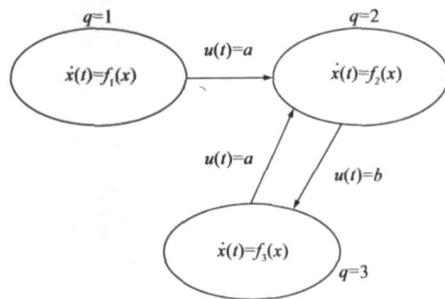


图 1 T 细胞-APC 相互作用的混合自动机模型

根据这个模型, T 细胞可以处于三种离散状态之一: 从不结合、结合和自由. 这是该生物学系统中所希望的 T 细胞动力学性能结果. “从不结合”的意思是 T 细胞从不与任何 APC 结合; “结合”的意思是 T 细胞当前与一个 APC 结合; “自由”的意思是 T 细胞以前与一些 APC 结合, 但现在自由的. 离散状态之间的转换是 T 细胞和 APC 运动动力学的结果. 当 T 细胞与 APC 结合或自由时, 引入离散状态模拟不同的 T 细胞的 TCR 动力学. 每个离散状态的 TCR 动力学假设遵守 $\dot{x}(t) = f_q(x)$, $q = 1, 2, 3$ 形式的 ODE. 其中 x 是 TCRs 的数量. 实际上, 时间事件序列 $u(t)$ 是一个映射: $u: t \rightarrow \{a, b, \varepsilon\}$. 在这个建模层次, f_q 是什么以及序列 $u(t)$ 是确定的还

是随机的都不重要. 但是, 注意 T 细胞混合系统模型是确定的模型. 给定初始状态 (x_0, q_0) 和时间序列 $u(t)$, TCR 的量 $x(t)$ 和离散状态 $q(t)$ 可以以确定方式计算.

考虑确定性, 每个 T 细胞模型可表示为确定的单输入-单输出系统(SISO). 这个系统的输入是事件 $u(t)$ 序列, TCR 的量 $x(t)$ 是输出, 它是连续时间函数. 这样, 一个 T 细胞的模型抽象表示为一个主体 A 的模型, 如图 2 所示.

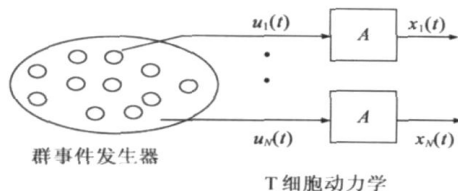


图 2 个体 T 细胞混合自动机模型

5 群体 T 细胞混合系统模型

5.1 问题描述

通过个体 T 细胞模型模拟群体的每个 T 细胞可得到完整的 T 细胞群体模型. 但是, 简单地将个体 T 细胞模型聚集在一起不会反应 T 细胞群体的 TCR 动力学.

群体中 T 细胞和 APC 的结合形成和结合分离事件是由细胞数量以及它们的位置、速度、方向和几何学等因素决定的复杂动力学的结果. 在所提出的 T 细胞群模型中, T 细胞和 APC 的结合或分离称为事件, 而产生这些事件的称为群事件发生器(简记 PEG), 表示这个复杂动力学, 在图 2 中给出. 其中 u_i 表示对第 i 个 T 细胞的事件序列输入, x_i 表示第 i 个 T 细胞的 TCR 量, $i = 1, 2, \dots, N$.

PEG 的输出与主体 A (T 细胞) 一样多, 产生事件序列 $u_1, u_2, \dots, u_N$, 与它们出现在群体中的方式是一样的. 图 2 用箭头描述这个机制, 箭头从群体中的细胞指向主体 A 的输入. 在模型中引入 PEG 对分解 TCR 群为 TCR 动力学有实际作用: 一个确定部分(主体), 描述个体 T 细胞 TCR 动力学性能; 一个随机部分, 与 T 细胞和 APCs(PEG) 大量随机结合的复杂动力学有关.

事件发生是一个与群体中多个变量有关的复杂动力学过程. 可以用随机方法模拟这种复杂性, 其中相互作用的全面复杂性由一个事件发生概率描述. 假设由 PEG 产生的事件序列 $u_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, N$ 具有同样的随机性, 则所考虑的群体由同样性质的个体组成.

在假设事件序列相互独立情况下, 图 3 给出 T 细胞群体混合自动机模型, 其中群事件发生器(PEG)分解为多主体事件(个体 T 细胞与 APC 结合或分离)发生器(简记 MAEG). MAEG 和主体的系列连接称为随机主体 SA; u_i 为输入到第 i 个 T 细胞的事件序列, x_i 为第 i 个 T

细胞的 TCR 量, $i = 1, 2, \dots, N$, 也就是主体 A 的输出, 是连续随机过程. 下面给出表示个体 T 细胞的主体 A 和随机主体 SA 的定义.

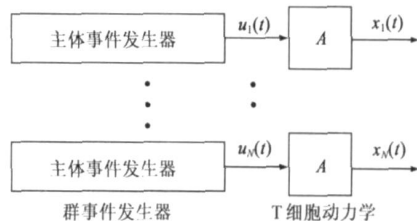


图 3 T 细胞群体混合自动机模型

5.2 主体模型

本节给出主体表示的群体建筑块的数学定义. 由于主体是一个混合自动机, 因此先介绍混合自动机的定义^[16].

定义 1^[13, 16] 混合自动机 $H = (Q, X, Init, f, Inw, E, G, R)$.

其中 Q 是离散状态的有限集合; $X \subseteq R^n$ 为连续状态空间; $Init \subseteq Q \times X$ 是初始状态集合; $f: Q \times X \rightarrow TX$ 分配给每个 $q \in Q$ 一个向量场 $f(x, q)$; $Inw: Q \rightarrow 2^X$ 表示给每个 $q \in Q$ 分配一个不变集合, 即只要离散状态 $q \in Q$, 则连续状态 $x \in Inw(q)$. $E \subseteq Q \times Q$ 是边的集合(离散转换); $G: E \rightarrow 2^X$ 是给 $e \in E$ 分配一个边界集合, 表示状态向量允许的离散状态转换集合; $R: X \times E \rightarrow X$ 表示为 $e \in E$ 和 $x \in X$ 赋予一个复位映射, 描述由于事件 e 而造成的连续状态空间中的跳变状态.

定义 2 一个主体 A 是一个单输入多输出混合自动机, 表示为集合 $A = (H, U, \tau, Y)$.

其中 H 是一个混合自动机 $H = (Q, X, Init, f, Inw, E, G, R)$, 满足性质如下: $X = R^n$ 是 H 的连续状态空间; $Inw(q) = X, \forall q \in Q$, 对任何离散状态 $q \in Q$, 不变量是整个连续状态空间; $G(e) = X, \forall e \in E$, 允许所有定义的转换; $R(e, x) = x, \forall (e \in E \wedge x \in X)$ 表示转换 e 不改变连续状态 x ; U 是输入离散事件的有限集合, 包括空事件 ε ; $\tau: U \times Q \rightarrow E$ 给离散事件 $u \in U$ 和离散状态 $q \in Q$ 形成的对分配转换 $e = (q, q') \in E$, 其中 $\tau(\varepsilon, q) = (q, q)$; $Y = R^m$ 是输出状态, 一个 A 的输出 $y \in Y$ 是连续状态 $x, y = g(x)$ 的函数.

主体状态是一个 $(x, q) \in X \times Q$ 对, 这个对由连续 $x \in X$ 和离散 $q \in Q$ 状态组成.

定义 2 中的混合自动机 H 的性质意味着, 对一个 A , 它的离散和连续动力学能够以自由的方式进化. 但是不允许在连续状态空间部分的跳跃. 取输出 $y = x$ (TCR 量), 可得到前面介绍的 T 细胞模型.

5.3 随机主体模型

前面定义了主体模型. 这里给出一个随机主体模型^[16]. 首先, 定义主体随机执行. 该概念用于定义随机

主体^[15]. 当 MAEG 产生事件时, 随机主体的离散状态是一个马尔可夫链.

定义 3 主体随机执行 当且仅当一个主体随机输入事件序列 $u(\tau_n), n \in N, \tau_0 = 0 \leq \tau_1 \leq \tau_2 \leq \dots$ 在每个区间 $[\tau_n, \tau_{n+1})$, $n \in N, q(t) \equiv q(\tau_n)$ 发生转换时, 一个随机过程 $(x(t), q(t)) \in X \times Q$ 称为主体随机执行. 由于转换只改变主体的离散状态, 随机执行的 $x(t)$ 是一个连续时间函数.

定义 4 主体连续时间马尔可夫链执行

如果输入随机事件序列 $u(\tau_n), n \in N, \tau_0 = 0 \leq \tau_1 \leq \tau_2 \leq \dots$ 发生转换, 并且它的条件概率满足:

$$P[q(\tau_{k+1}) = q_{k+1} | q(\tau_k) = q_k, q(\tau_{k-1}) = q_{k-1} \dots q(\tau_0) = q_0] = P[q(\tau_{k+1}) = q_{k+1} | q(\tau_k) = q_k] = q_k$$

则一个主体随机执行 $(x(t), q(t)) \in X \times Q$ 称为主体连续时间马尔可夫链执行. 主体连续马尔可夫链执行的 $q(t)$ 是一个连续时间马尔可夫链.

定义 5 随机主体(SA) 一个随机主体是一个 SA $(A, u(t))$ 对, 其中 A 是一个主体, $u(t)$ 是一个主体随机输入事件序列, 这样随机过程 $(x(t), q(t)) \in X \times Q$ 是主体随机执行.

定义 6 连续时间马尔可夫链主体(CTMCA) 如果 $(x(t), q(t)) \in X \times Q$ 是一个微观主体连续时间马尔可夫链执行, 则一个随机主体称为连续时间马尔可夫链主体.

其中连续变量 x 为 TCR 量, 输出 $y(t)$ 等于 $x(t)$, 离散状态 q, a, b 的意义同前面一样. λ_j 为从离散状态 i 到离散状态 j 的转换率.

下面给出一个 CTMCA 例子, 其中序列 $u(t)$ 产生随机转换, 离散状态 $q = 1, 2$ 和 3 的概率分别满足如下 ODE:

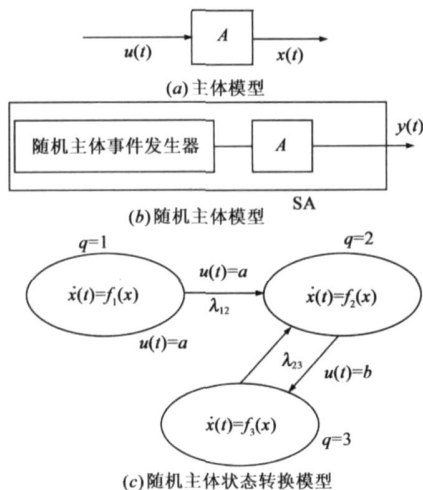


图 4 T 细胞主体和 T 细胞 CTMCA 模型

$$\begin{bmatrix} P_1(t) \\ P_2(t) \\ P_3(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\lambda_{12} & 0 & 0 \\ \lambda_{12} & -\lambda_{23} & \lambda_{32} \\ 0 & \lambda_{23} & -\lambda_{32} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} P_1(t) \\ P_2(t) \\ P_3(t) \end{bmatrix}$$

图 4 是示意图. (a) 描述 T 细胞主体的单输入单输出性质. 对应的状态图为图 1, 描述主体的固有结构. (b) 和 (c) 是两个等价的 CTMCA 模型描述. (b) 的方块图表示事件序列发生器是随机主体的一部分. (c) 的状态图表示随机主体的固有结构, 以及离散状态随机转换的马尔可夫链本质, 用转换率图表示.

6 总结

免疫系统是一种典型的复杂自适应系统. 免疫细胞个体之间的相互作用形成了宏观上复杂的免疫现象, 理解这种微观与宏观动力学之间的机制, 对免疫学和计算机科学等工程领域都有实际意义. 如果免疫细胞个体看作主体, 那么多个主体之间的相互作用构成主体群体动力学. 本文利用微分方程和细胞自动机建立个体 T 细胞和群体 T 细胞动力学模型, 定义了主体和随机主体模型, 为下一步研究 T 细胞 TCR 触发动力学的微观与宏观机制之间的关系并基于此建立个体主体与主体群体之间的关系奠定基础.

参考文献:

- [1] G Bocharov, et al. Underwhelming the immune response: Effect of slow virus growth on CD⁺-T-Lymphocyte response [J]. Journal of Virology, 2004, 78(5): 2247–2254.
- [2] M Nowak, R M May. Virus Dynamics, Mathematical Principles of Immunology and Virology [M]. London: Oxford University Press, 2000. 105–107.
- [3] A Perelson, G Weisbuch. Immunology for physicists [J]. Reviews of Modern Physics, 1997, 69(4): 1219–1263.
- [4] B Suzer, A U Neumann, J L Van Hemmen, U Behn. Memory in idiotypic networks due to competition between proliferation and differentiation [J]. Bull Math Biol, 1993, 55(6): 1133–1182.
- [5] K Leon, A Lage, J Carneiro. Tolerance and immunity in a mathematical model of T cell mediated suppression [J]. J Theor Biol, 2003, 225: 107–126.
- [6] K Leon, A Lage, J Carneiro. Three cell interactions in T cell mediated suppression [J]. A mathematical analysis of its quantitative implications. J. Immunol, 2001, 166: 5356–5365.
- [7] D Coombs, M Dembo, C Wosfy, B Goldstein. Equilibrium thermodynamics of cell cell adhesion mediated by multiple ligand receptor pairs [J]. Biophysical Journal, 2004, 86(3): 1408–1423.
- [8] L A Segel, A Perelson. Shape space: An approach to evaluation of cross reactivity effects, stability and controllability in the immune system [J]. J Theor Biol, 1998, 194: 1–15.

- immune system[J]. Immunol Lett, 1989, 22(2): 91– 99.
- [9] M Kaufmann, F Andris, L Oberdan. A logical analysis of T cell activation and energy[J]. Immunology, 1999, 96: 3894– 3899.
- [10] R J DeBoer, L A Segel, A Perelson. Pattern formation in one and two dimensional shape space models of the immune system[J]. J Theor Biol, 1992, 155(3): 295– 333.
- [11] K H Lee, A Dinner. The immunological synapse balances T cell receptor signaling and degradation[J]. Science, 2003, 302(5648): 1218– 1222.
- [12] J Stewart, F J Varela. Morphogenesis in shape space elementary metadynamics in a model of the immune network[J]. J Theor Biol, 1991, 153(3): 477– 498.
- [13] A Schaft, H Schumacher. An Introduction to Hybrid Dynamical Systems[M]. Lecture Notes in Control and Information Sciences 251, Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2000. 57– 61.
- [14] A Rajeev, C Belta, F Ivancic, V Kumar, et al. Hybrid modeling and simulation of biomolecular networks[A]. The 4th International Workshop on Hybrid Systems: Computation and Control[C]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. 19– 32.
- [15] H Jianghai, J Lygeros, S Sastry. Towards a theory of stochastic hybrid systems[A]. The 3rd International Workshop on Hybrid Systems: Computation and Control 2000[C]. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2000. 160– 173.
- [16] D Milutinovic. Stochastic Model of Mirror agent Population[D]. Lisboa: Reitor University of Technology, 2004.
- [17] M F Bachmann, M Salzmann, A Oxenius, P S Ohashi. Formation of TCR dimers/trimers as a crucial step for T cell activation[J]. Eur J Immunol, 1998, 28: 2571– 2579.
- [18] J Sousa, J Carneiro. Mathematical analysis of TCR serial triggering and down regulation[J]. Eur J Immunol, 2000: 30, 3219– 3227.
- [19] 刘恭植. 现代医学免疫学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000. 30– 31.

作者简介:



莫宏伟 男, 1973 年 5 月生, 哈尔滨工程大学自动化学院副教授, 工学博士, 哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院博士后, 研究兴趣与方向为人工免疫系统、自然计算、数据挖掘、人工智能。E-mail: hongwei2004@126.com