

# 基于Agent的流感病毒免疫模型

邹盛荣, 朱玉姣, 杜子骏, 蔡 锋

(扬州大学信息工程学院, 江苏 扬州 225127)

**[摘要]** 本文选用一种新的思路, 利用Agent计算机模型以及计算机仿真手段来研究免疫系统的宏观性能和某些重要细节, 为进一步建立准确完善的免疫系统模型提供有力的依据. 与生物组织和试管中的实验相比, 计算机免疫模型更容易设计和分析, 且可直接获得实时细胞数目, 不需人工统计, 成本更低. 本文采用计算机仿真的方法模拟流感病毒入侵免疫系统后细胞的交互作用, 并从中发现免疫系统的一些基本规律, 同时也得到了在免疫应答过程中起重要作用的一些关键参数, 如被感细胞释放病毒数目、病毒匹配度等.

**[关键词]** 免疫系统, 计算机仿真, Agent模型, 流感病毒

**[中图分类号]** TP312 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-1292(2015)03-0050-05

## Influenza Immune Model Based on Agent

Zou Shengrong, Zhu Yujiao, Du Zijun, Cai Feng

(College of Information Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225127, China)

**Abstract:** In this paper, a new method is presented. By using the Agent computer model and the computer simulation method, the paper studies the macroscopic properties of the immune system and some important details, in order to provide a powerful basis for establishing an accurate perfect model of the immune system. Compared with biological tissue and the experiments in tubes, computer immune model is easier to design and analysis. And it can obtain real-time cell number without artificial statistical. With no need for artificial statistics, so the costs are lower. By using the computer simulation method, through the interactions between cells, the simulation model of immune responses to influenza virus, the paper obtains some basic rules of the immune system are. Meanwhile, we obtain some key parameters which play an important role in the process of immune response. Such as the number of virus that an infected cell can produce, the matching degree between virus and cells etc.

**Key words:** immune system, computer simulation, Agent model, influenza virus

免疫系统(Immune System)是机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统<sup>[1]</sup>. 免疫应答是指从一个抗原刺激开始, 机体内抗原特异性淋巴细胞识别抗原后, 发生活化、增殖和分化, 产生有效的免疫反应, 使得机体得以维护内环境的稳定的过程<sup>[2,3]</sup>. 免疫应答可分为非特异性免疫应答和特异性免疫应答. 非特异性免疫是生来就有的, 例如人的炎症反应; 特异性免疫则是机体后天在病毒等抗原性物质刺激后获得的, 并能与该抗原起特异性反应. 特异性免疫反应有特异和记忆的特点, 例如得过天花的人会对天花有抗感染力. 特异性免疫应答又可分为初次应答和二次应答.

当免疫系统初次接受某抗原性物质刺激时, 发生初次应答, 机体产生能与抗原结合的抗体, 帮助清除体内的病毒, 同时学习和记忆此次入侵的病原体的特征, 产生记忆细胞, 并保留识别特定抗原的能力. 初次应答学习过程很慢, 发生在初次感染后的前几天, 一般要用几周时间才能将感染彻底清除. 当再次接触抗原时则进行二次应答, 二次应答不需要重新学习, 初次应答时产生的记忆细胞即会快速增殖并产生大量的抗体来完成对抗原的清除, 故二次应答更为迅速有效.

综上, 免疫系统是一个复杂的系统, 研究者至今仍无法完美地描述其全部行为特性. 而传统生物实验得到的数据都是基于实验进行到的某一阶段后统计出来的<sup>[4]</sup>, 无法获得任意时刻的实时数据. 为更准确和方便地测定大量免疫细胞的自身特性和相互作用规律, 使用计算机模拟仿真已势在必行.

收稿日期: 2014-08-20.

通讯联系人: 邹盛荣, 博士, 副教授, 研究方向: 生物信息学、复杂网络、软件形式化方法. E-mail: srzou@qq.com

## 1 免疫过程简化模型

免疫系统由免疫细胞组成,免疫细胞发挥作用清除抗原的过程称为细胞免疫.细胞免疫由T细胞主导,T细胞检测到抗原刺激后,便会增殖、分化转化为效应T细胞,效应T细胞可直接杀伤抗原,同时其释放的细胞因子也有协同杀伤作用<sup>[5]</sup>.而这个检测过程则由T细胞和抗原提呈细胞APC协助交互完成,未经分化的初始T细胞在血液和淋巴器官之间循环流动检测身体变化,当特定的抗原提呈细胞APC停止移动时,初始T细胞能识别出其表面的特异性抗原,迅速生成效应T细胞,最终将抗原清除,并产生记忆细胞.当再次遇到相同或相似抗原的刺激时,记忆细胞迅速增殖分化为效应T细胞,有少数记忆细胞可再次分裂为记忆细胞,持久地执行特异性免疫功能.

从分析中可知,在构建一个免疫系统模型时,T细胞是其中不可或缺的参与者之一,此外抗原和自由细胞也是该系统中的重要因素<sup>[6]</sup>.

参与者属性如表1所示.

表1 参与者属性

Table 1 Participants properties

参与者	属性
抗原(Ag)	能够刺激机体产生免疫应答,并能与相应免疫应答产物在体内或体外发生特异性结合的物质,本文采用的抗原为流感病毒;
T细胞(T Cell)	又称为T淋巴细胞,T细胞经其自身分化为效应T细胞后直接执行免疫功能,在细胞免疫应答中发挥重要作用,T细胞经淋巴管、组织液等进行再循环,广泛接触进入体内的抗原物质,加强免疫应答和保持免疫记忆,发挥细胞免疫及免疫调节等功能,还能直接袭击被感染的细胞;
自由细胞(APC)	自由细胞是指可被抗原感染的细胞,因为选择的抗原为流感病毒,则相应的自由细胞即为位于皮肤或腔道表层的易受感染的上皮细胞;
被感细胞(In)	上皮细胞被病毒感染后成为被感细胞,兼具抗原提呈的功能,可释放病毒.

参与者之间关系可描述为:当流感病毒进入机体后,会与上皮细胞发生碰撞或直接感染上皮细胞使之成为被感细胞,与流感病毒发生过碰撞的细胞或被感细胞则会具有抗原提呈的功能成为兼职抗原提呈细胞,初始T细胞对呈递的抗原进行识别后开始迅速活化、增殖和分化,产生效应T细胞和记忆细胞,最终将入侵的病毒排除.

现有的临床研究将传染病定义为各种类型的病原体在机体内生存和复制.最常见的传染病就是流感,每年的流感爆发期免疫系统都作为人体的生命防线首当其冲.以流感为例的关于免疫系统的生物研究实验已大量进行,本文针对流感病毒入侵的免疫应答的仿真和建模则可为进一步了解免疫系统提供帮助.

## 2 Agent 计算机模型

在理解复杂系统时,人们一般选用数学建模的方法<sup>[7]</sup>.而免疫系统虽整体上有特定规律,但在细胞交互的细节上却存在较大随机性,故不适用于数学模型. Peter Z A 提出了基于 Agent 方法的人类免疫系统建模方法. 基于 Agent 建模有许多适合模拟免疫应答的优点,例如在时间结合上是随机的,因而是灵活的;可以显示调节免疫功能中的重要性;加入随机性可以研究可能的结果分布,与数学模型的最可能的结果相比,在研究免疫应答时更为有效<sup>[5]</sup>;将随机性纳入模型建设还可更好地模拟出各组件之间的非线性动态关系. Agent 模型的关键要素是 Agent,即根据真实系统中的描述而定义的不同种类的实体,Agent 按照其自身的规则运行.同时通过一组预定义的规则,每个 Agent 可在模拟空间中按一定方向移动并与其他 Agent 进行交互,同时在离散时间的步内按照更新规则对自身行为进行更新. Agent 的这些特性表明其可以较为方便地用以表示个体细胞,并对不同细胞进行规则设定,且基于 Agent 的模型可非常高效地在计算机上实现<sup>[8]</sup>. 本文研究的则是基于 Agent 模型的流感病毒入侵的免疫应答过程.

免疫应答中,细胞作为参与者具有细胞的基本共性,如生命周期、成熟度、细胞分裂数等.为方便管理,首先定义一个实体类 Actor2D,所有细胞类、抗原类都是由 Actor2D 派生而来,因参与者是可以动的,则还需要定义一个 Moveable 接口,其间的关系如图1所示.

同时不同种类的细胞又各具特性,例如病毒自身无法复制,故 Ag 的细胞分裂数为0;又被感细胞释放病毒是一个连续的过程,且单位时间内释放数目随时间成正态分布<sup>[9]</sup>,故设定 In 细胞在一个细胞周期内

可进行 3 次分裂,且中间一次分裂的分裂数为另外两次之和,且分裂出来的细胞为 Ag 细胞.

免疫应答过程中的参与者都是独立的生命个体,在模型中可随意移动并与其他参与者交互.其中最基本的是在不同细胞相遇时会产生损耗,表现为细胞在碰撞时都会使另一细胞产生一定的生命值的减少,在程序中用某细胞的攻击力表示;同时细胞对这种作用力又有一定的自我保护能力,表现为生命值的增加,在程序中用防御力表示.本文用攻击力和防御力来表示两细胞间的碰撞作用力,在相互的碰撞中细胞衰老、死亡,同时会有新的细胞产生.

除了基本规则外,根据细胞的不同特性,每种细胞也会有自己独特的行动规则,如表 2 所示.

表 2 行动规则  
Table 2 Action rules

细胞	行动规则
上皮细胞	与病毒碰撞 1、对应物理损耗,此上皮细胞开始兼具抗原提呈细胞的功能; 2、上皮细胞被感染,在程序上表现病毒和上皮细胞立即死亡,在同一位置产生一个被感细胞(In).
	与 T 细胞碰撞 1、上皮细胞不具有抗原提呈功能时,对应物理损耗; 2、上皮细胞具有抗原提呈功能时,与普通 T 细胞碰撞则 T 细胞分裂数提高至 4;若与 T 记忆细胞相撞,T 细胞分裂数提高至 6.
T 细胞	与被感细胞(In)碰撞 1、普通 T 细胞与 In 碰撞则 T 细胞分裂数提高至 4;T 记忆细胞与 In 相撞,T 细胞分裂数提高至 6; 2、对 T 细胞和被感细胞进行匹配度检测,可以匹配则被感细胞防御力变成 0,攻击力变为原值的一半,匹配开关关闭.
	与 Ag 碰撞 若 Ag 匹配开关未关闭,进行匹配度检测,可以匹配则 Ag 的生命值右移 3 位,Ag 防御力、攻击力都为 0,匹配开关关闭.

T 细胞与 In 细胞或 Ag 碰撞时的匹配计算由随机函数完成.随机产生 0 到 100 间的整数,然后通过随机数按照一定概率判定是否匹配.值得注意的是,在二次免疫应答时,因为记忆细胞的存在,匹配概率也会变高.

3 结果

对免疫应答过程的模拟是免疫仿真的关键步骤.本模型通过两次注入相同抗原观察系统运行情况,并根据运行结果得出一些规律.

在仿真程序执行之前,首先要进行相关参数的设置,例如细胞分裂数目、攻击力、防御力等.本模型相关参数设置是根据现代医学和相关文献中流感病毒的统计数字来设定<sup>[10-13]</sup>,各细胞的初始位置和速度方向则随机设定.

在程序运行期间,系统内所有细胞在一个限定的框架内按照给定的规则行动,病毒感染上皮细胞产生被感细胞,被感细胞释放病毒,T 细胞攻击病毒和被感细胞等,同时各细胞又按照自身规则生长、分裂和死亡.这样可确保仿真系统的真实性.

在程序运行的同时可同步得到细胞数目曲线图如图 2、图 3 所示,其中,横轴代表时间(图中一个时间点表示现实中的 5 h),纵轴代表细胞的数量.图 2 所示为初次应答,图 3 所示为二次应答.图 2 显示,开始时被感细胞数目为 0,1 时间点病毒数目为 0,7 时间点病毒再次出现并在 10 时间点达到峰值,在 29 时间点病毒和被感细胞数目均为 0.图 3 显示在 17 点时系统中被感细胞和病毒的数目均已为 0.

初次应答时,因病毒侵入机体后感染上皮细胞需要一个过程,故在初始时间时被感细胞数目为 0;随着时间推移,病毒开始入侵上皮细胞,开始出现被感细胞,直至所有病毒或被杀死或已进入上皮细胞中,系统中检测不到游离病毒,被感细胞数目达到峰值(1 时间点),此时进入潜伏期,在此期间病毒在被感细胞内部完成自身的复制;随后被感细胞开始释放病毒进行二轮感染,系统中再次出现游离病毒(7 时间点),并快速达到峰值(10 时间点),在这一过程中,被感细胞和与病毒发生过接触的上皮细胞发挥抗原提

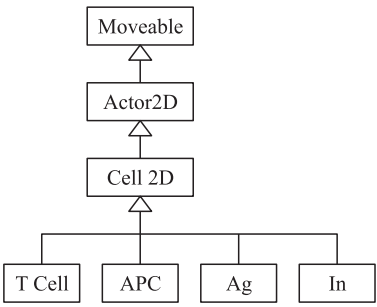


图 1 参与者关系图

Fig.1 The relationship between the participants



呈的功能,将病毒提呈给T细胞,使得T细胞开始激活分化,开始免疫应答,攻击系统中的被感细胞和病毒,最终将被感细胞和病毒全部清除(29时间点(6.04 d)).

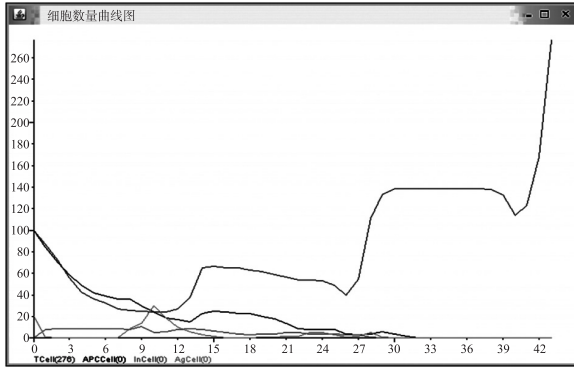


图2 初次应答细胞曲线图

Fig.2 The curve of initial immune response

二次免疫应答时由于注入了T记忆细胞,T记忆细胞在免疫应答时更迅速且在进行匹配度检测时匹配概率更高,故病毒清除得更加迅速,病毒被彻底清除所需要的时间更短(17时间点(3.54 d)).

免疫系统是由众多参与者构成的复杂系统,某些细节的变化即可能对结果有较大影响.本文采用待定系数法来分析参与者的不同参数设置对清除病毒的时间即免疫周期是否有不同的作用.

免疫应答主要是针对抗原性物质的应答,而抗原性物质的数目则和被感细胞可释放的抗原数目有直接关系.图4给出了免疫周期随着一个被感细胞可释放的病毒总数的变化而变化的曲线图,其中横轴表示一个被感细胞可释放的病毒总数,纵轴表示免疫完成所需时间点.可以看出,随着被感细胞可释放病毒数目的增加,免疫周期的长度也在增加.这与医学上观察的在对抗不同病毒时所需的时间不同是一致的,因为不同病毒由于自身复制时所需原料量的不同会导致被感细胞所能释放的病毒数目有所差异,进而导致免疫周期有所不同.

T细胞和病毒的匹配概率即匹配度对病毒的清除也有较大影响.图5给出了不同匹配度下免疫周期所需的时间点,其中横轴表示匹配成功概率,纵轴表示免疫周期所需时间点.从图中可以看出,随匹配度的增大,免疫周期也在变短,即T细胞与病毒匹配的概率越大,清除病毒所需要的时间就会越少.这也可从侧面解释为何二次应答比初次应答所需时间要少,因为经过初次应答的学习之后,记忆细胞中保留了病毒的性状和特性,在再次遇到同种病毒时匹配度会大大增加,故二次应答更迅速,所需时间更短.同时也说明,面对新式病毒时,机体的免疫系统面临的挑战更大,也更加危险.

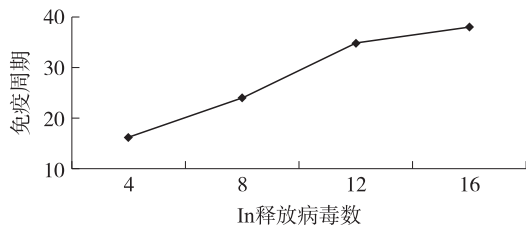


图4 释放病毒数对免疫周期的影响

Fig.4 Influence of number of the virus release on the immune cycle

此外,T细胞作为免疫细胞,其自身的生命周期对免疫周期的影响也值得关注.图6所示为T细胞生命周期不同时免疫周期的变化.其中横轴表示T细胞的生命周期,纵轴表示免疫周期所需时间点.由图6可知,在一定范围内,T细胞生命周期的长短和免疫周期的长短呈正相关性.在临床上则表现为身体素质好的人往往比身体素质差的人痊愈得快.因为身体好的人新陈代谢快,T细胞生命周期短.

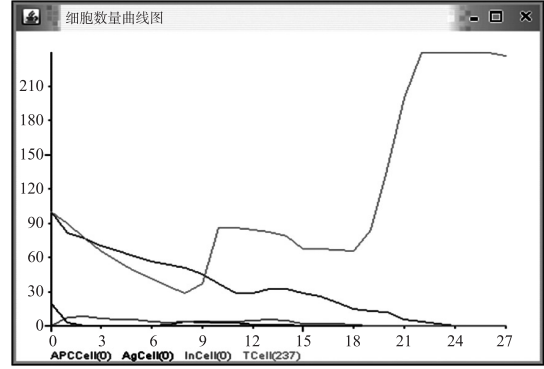


图3 二次应答细胞曲线图

Fig.3 The curve of second immune response

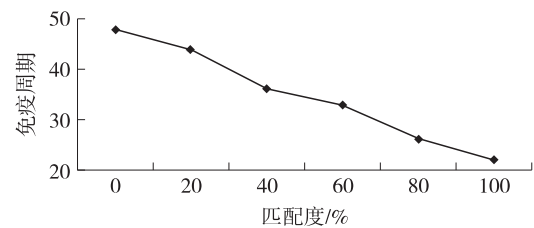


图5 匹配度对免疫周期的影响

Fig.5 Influence of matching degree on the immune cycle

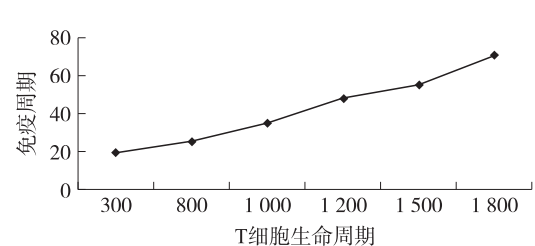


图6 T细胞生命周期对免疫周期的影响

Fig.6 Influence of T cell life cycle on the immune cycle

## 4 结论

免疫系统一直是近年来生物研究领域的热点和难点,细胞和因子表现形式的多样性使人们很难在描述免疫系统和建立相应的理论模型方面找到统一的规范. 只有进行研究方法创新才能改变现有的研究思路,取得突破性成果. 本文采用计算机仿真的方法来模拟免疫系统中各参与者的相互作用,通过模拟仿真并将图2和图3中所得数据曲线与相关文献中的数据进行比对,验证了该模型的动态行为符合生物学的基本规律,实现了免疫系统的计算机模拟,为更好地理解免疫系统并解释其中某些细节性问题提供了帮助. 本文也从中发现了被感细胞释放病毒数目、病毒匹配度等参数对免疫系统的作用规律.

当然,该仿真模型也存在着某些方面的不足,例如在计算是否匹配时方法较为简单,未将病毒变异等因素考虑进去等. 这些问题都需要在以后的研究中进行改进,比如可通过二进制编码对参与者设定基因属性,通过二进制编码来计算是否匹配等等. 对免疫系统的建模和仿真是一个不断完善的过程,计算模型研究领域的很多新方法和新思路均可用来更完整、更精确描述免疫系统,以期能够克服现有实验所不能解决的生物问题,推动生物学理论研究的发展.

### [参考文献](References)

- [1] Dasgupta D, Forrest S. Artificial immune systems in industrial application[C]//Proceedings of the Second International Conference on Intelligent Processing and Manufacturing of Materials, 1999:257-267.
- [2] 莫宏伟. 人工免疫系统原理与应用[M]. 哈尔滨:哈尔滨工业大学出版社,2002:6-40.  
Mo Hongwei. Artificial Immune System Principle and Application[M]. Harbin: Harbin Industrial University Press, 2002:6-40.(in Chinese)
- [3] Tracy D Braun, Howard Jay Siegel, Noah Beck. A comparison of eleven static heuristics for mapping a class of independent tasks onto heterogeneous distributed computing systems[J]. Journal of Parallel and Distributed Computing, 2001,61(1):810-837.
- [4] Hartwell L H, Hopfield J J, Leibler S, et al. From molecular to modular cell biology[J]. Nature, 1999,402(6761):C47-52.
- [5] 莫宏伟,左兴权. 人工免疫系统[M]. 北京:科学出版社,2009.  
Mo Hongwei, Zuo Xingquan. Artificial Immune System[M]. Beijing: Science Press, 2009.(in Chinese)
- [6] 陈慰峰. 医学免疫学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2007.  
Chen Weifeng. Medical Immunology[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007.(in Chinese)
- [7] Zhen Z Shi, Chih-Hang Wu, David Ben-Arieh. Agent-based model: a surging tool to simulate infectious diseases in the immune system[J]. Open Journal of Modelling and Simulation, 2014(2):12-22.
- [8] Bauer A L, Beauchemin C A A, Perelson A S. Agent-based modeling of host-pathogen systems: the successes and challenges[J]. Information Sciences, 2009,179(10):1379-1389.
- [9] Frank S Heldt, Timo Frensing, Antje Pflugmacher, et al. Multiscale modeling of influenza a virus infection supports the development of direct-acting antivirals[J]. PLoS Comput Biol, 2013,9(11):e1003372.
- [10] Touraj B, Mehdi N F. Modeling and simulation of influenza with biological agent a new approach for increasing system robustness[C]//2011 Fifth Asia Modelling Symposium. Manila, Philippines, 2011.
- [11] William E Biddison, Stephen Shaw, David L Nelson. Virus specificity of human influenza virus-immune cytotoxic T cells[J]. The Journal of Immunology, 1979,122(2):660-664.
- [12] Takeshi Ichinohe, Heung Kyu Lee, Yasunori Ogura, et al. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses[J]. J Exp Med, 2009,206(1):79-87.
- [13] Nicolas Rapin, Ole Lund, Massimo Bernaschi, et al. Computational immunology meets bioinformatics: the use of prediction tools for molecular binding in the simulation of the immune system[J]. PLoS One, 2010,5(4):e9862.

[责任编辑:严海琳]