

三维流感病毒免疫模型研究

邹盛荣, 蔡 锋, 朱玉姣, 杜子骏

(扬州大学信息工程学院, 江苏 扬州 225000)

[摘要] 随着人类社会的发展,人类对于自身健康的研究越来越深入,人工免疫系统也成为了生物信息研究领域的热点.传统的动物实验虽趋于完善,却也出现了研究技术上的难关,研究员们无法通过传统的实验室环境模拟数量化的人体体内环境,更无法用人类活体做实验.这样,就产生了二维的免疫计算机模型,但也并没有完全贴切人体环境的要求.因此,我们利用Java 3D计算机三维模型以及计算机仿真方式来搭建类似于体内真实环境的人体免疫计算机模型,这可以使得人工免疫系统模型更加完善.与培养皿方式的实验相比,计算机模型的实验方式可以用于研究免疫系统智能性,对研究设计新的人工免疫系统方法很有意义.而且计算机模型具有准确性高、误报率低和稳定性好等优点.本文利用Java 3D技术,通过细胞之间的相互作用,加入对流感病毒免疫应答的仿真,结合免疫细胞的参数,模拟临床实验,期望得到一些规律性的结果.

[关键词] 人工免疫,计算机仿真,Java 3D,流感病毒

[中图分类号] TP18 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-1292(2014)04-0058-04

Influenza Virus Immune Model Based on 3D Technology

Zou Shengrong, Cai Feng, Zhu Yujiao, Du Zijun

(College of Information Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225000, China)

Abstract: With the development of human society, studies of their own health have become more and more indepth, artificial immune system has become a hot field of bio-informatics. Traditional animal experiments tend to be perfect, but also appear to be difficulty on the technology. In this way, immune computer model in two dimensions appear, but it does not fully meet the requirements of appropriate human environment. Therefore, we use the Java 3D computer model and simulation to build human immune model which is similar to the real environment in vivo. Experimental method of computer models can be used for intelligent study of immune system. In this paper, the Java 3D technology is used, through the interactions between cells, the simulation model of immune responses to influenza virus, combined with the parameters of immune cells, some regularity results of clinical simulation experiment are obtained.

Key words: artificial immune system, computer simulation, Java 3D, influenza virus

生命科学与计算机的结合是采用计算机技术和信息论方法,研究生命科学中各种生物信息表达、采集、存储、传递、检索、分析和解读的科学.生物信息学是现代生命科学与信息科学、计算机科学等学科相互渗透形成的新学科^[1,2].在生命科学与计算机科学的交叉中,模式识别^[3]、智能优化、数据挖掘等成为了研究的热点,也取得了引人注目的研究成果.

免疫系统是一个复杂的生命系统,很多疾病相关问题急待科学家们的解决,计算机对其仿真就是一个有益的方法.

自然的免疫系统(Immune system)是复杂的分布式信息处理学习系统^[4],其具有免疫防护、免疫耐受、免疫记忆、免疫坚实的功能.免疫系统是一个多层次的多层免疫系统结构,主要分为以下3层:

第一层:由皮肤和黏膜构成,既阻止病原体入侵人体,又利用分泌物杀菌.

第二层:主要是体液中的杀菌物质和吞噬细胞,这是人与生俱来的免疫防线,叫做非特异性免疫(又称先天免疫).

收稿日期:2014-07-20.

基金项目:国家自然科学基金(61070047,61070133,61003180).

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

第三层:包含免疫器官和免疫细胞.这是人在出生以后逐渐建立的免疫防御功能,它只对特定的病原体或异物起作用,叫做特异性免疫(又称后天免疫),同时还具有耐受性和记忆性.

本文主要就普遍关心的特异性免疫问题进行相关的模拟仿真.

1 基于 Java 3D 的计算机模型

1.1 特异性免疫

免疫系统中特异性免疫尤为特殊,分为初次免疫应答和二次免疫应答^[5].

(1)初次免疫应答发生于免疫系统遭遇某种病原体第一次入侵时,此时免疫系统会产生大量抗体,清除体内抗原,直至抗原全被清除,之后抗体浓度会下降且维持在一个适当的水平.初次免疫应答一般速度较慢.

(2)二次免疫应答发生于某种抗原再次入侵体内时,在初次免疫应答后拥有的抗体能够识别该抗原,因此,免疫系统会快速响应,分泌大量抗体来快速地清除体内抗原.这过程是免疫系统各部分合作的体现,二次免疫应答的显著特点是速度快.

初次免疫应答和二次免疫应答的区别:二次免疫应答完成的时间相对于初次免疫应答的时间大大减少.

1.2 Java 3D 免疫模型

Java 3D 是 Java 语言在三维图形领域的扩展^[5],是一组应用编程接口(API)^[6],利用 Java 3D 提供的 API,可以编写出基于网页的三维动画,各种计算机辅助教学软件和三维游戏等等^[7].我们可以将免疫系统看作是主要的三种细胞和分子(APC、T cell、Ag)之间的博弈游戏,利用三维模型,将人体内免疫系统的三维空间呈现出来^[8].

3D 模型中,各个细胞的位置、方向都是随机产生的,所以不适合使用数学建模的方法.二维模型,限制了细胞的运动方向以及运动范围,框定在二维的范围内是与真正的人体结构相悖的,没有了三维方向上的运动,就会增加细胞间相遇的几率,也就影响了细胞间相互作用的几率,本可以小几率的相遇变成了大概率.同时,三维模型相对于二维模型,可以使得在单位体积内的细胞数更加符合真实情况.

不同种类的个体细胞进行分类后具有不同的属性,如:生命周期、移动速度等.当它们相遇时,细胞膜上的分子可以相互识别,然后做出应答.

上皮细胞:可以被流感病毒感染.

T 细胞:发挥细胞免疫和免疫调节作用破坏入侵的抗原.

抗原:感染上皮细胞,并且可以与 T 细胞特异性识别.

表 1 细胞间相互作用

Table 1 Cells interaction

	APC	T cell	Ag
APC	0	0	1
T cell	0	0	1
Ag	1	1	0

2 结果

如表 2 所示,我们试探性地加入模型中加入 10 个 T 细胞、10 个上皮细胞和 2 个抗原.

表 2 拟加入细胞

Table 2 Cells to join

	半径	个数	形状
APC	1	10	球形
T cell	2	10	球形
Ag	4	5	正方体

表 3 参数设定

Table 3 Parameter setting

	APC	T cell	Ag
正常细胞生命周期	800	600	300
被感染细胞生命周期	400	无	无
正常细胞分裂细胞数	1	2	无
被感染细胞分裂细胞数	8	无	无

对于免疫模型来说,免疫应答过程至关重要.研究免疫应答的过程,往往需要考虑其中的影响因素,控制变量法是解决复杂问题的一种有效方法,在我们的生活、学习和工作中有广泛的应用.我们在这个 Java 3D 模型中,通过控制 Ag 细胞数和改变人体细胞来观察它们之间的变化,从而得到相应的结论.

同时,我们还需要将特定的值固定,比如细胞分裂的数目、生命周期以及相关的参数,这个模型相关的参数是根据现代医学和相关文献中流感病毒的临床实验数据设定的^[10-14].

在程序运行过程中,所有细胞在限定的 100×100×100 的空间范围内按照相应的规则运动,当各个细胞相遇时,按照弹性碰撞规则运动.抗原遇到上皮细胞,就会有一定几率感染上皮细胞,而 T 细胞与抗原

相互碰撞就会有一定几率杀死抗原细胞.与此同时,系统内的各个细胞因为碰撞带来的物理损耗,相对应的生命值减少^[9].各个细胞并按照自身生命周期开始产生、生长、成熟、分裂、死亡.

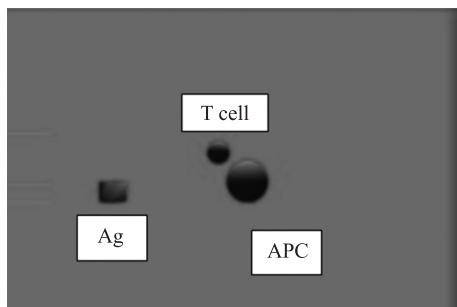


图1 细胞形状

Fig.1 Cell shape

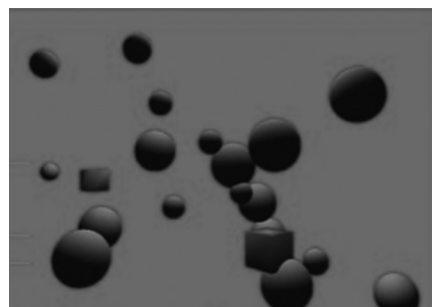


图2 加入细胞后的模型界面

Fig.2 Model interface include cells

图3是设定15个抗原(Ag)、100个T细胞(T cell)和100个上皮细胞(APC),它们被随机放置在一个给定边界的三维空间中,任意方向随机运动,但是同一类细胞的初始速度是确定的.

在抗原被置于人体内(三维环境)模拟后,我们可以看到Ag细胞在0~50的这个时间段有所减少,这是因为虽然Ag细胞碰触到APC细胞,在一定几率上将APC细胞感染,但APC细胞中的Ag细胞基因正在逆转录,在50这个时刻后,开始释放病毒,在300的位置达到一个峰值,同时又经过二次感染,在570这个时刻再一次达到峰值.

我们可以清晰地看到T细胞在0~240的这个时间段内数量急剧减少,这一部分是因为正常的死亡,同时也有一部分是因为与Ag以及APC相互碰撞,由于物理损耗,减短了自身生命周期,从而加快死亡.但是在240~300的时间段迅速增加,这就完成了初次免疫应答,分裂产生新的T细胞.从540这个点开始进行第二次免疫应答,这时的T细胞反应速度远远大于初次免疫应答,迅速做出反应之后将原本会增加的抗原细胞迅速消灭掉,让抗原无法表现出增长的态势.

图4和图5都是将细胞随机置于一个限定边界的三维环境中.不同的是图4是设定15个Ag细胞、200个T细胞、200个APC细胞得到的结果,而图5是设定了20个Ag细胞、100个T细胞、100个APC细胞得到的结果.

从图4与图3的比较我们不难看出,Ag细胞的变化不明显,这是因为T细胞的数量增加了1倍,致使Ag细胞在感染APC细胞后,被T细胞大量杀死,无法表现出增长的趋势.相同之处是T细胞在接触到Ag细胞时做出初次免疫应答,和二次免疫的速度有明显区别,二次免疫总是比初次免疫反应快,产生T细胞的数量更多.

由图5与图3的比较可以发现,APC细胞的数量减少地更快,由于Ag细胞数的增加,在限定界限的三维空间中,Ag细胞的浓度也就相应增加,从而使Ag细胞有更多机会与APC细胞相互碰撞,致使APC细胞在被感染后,释放出更多的Ag细胞,进行二次感染.与图4和图3的比较一样,图5和图3也有一个共同

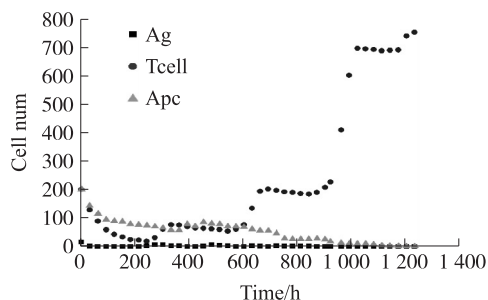


图4 15个Ag细胞的二次免疫过程模拟

Fig.4 Immune process simulation include 15 Ag cells

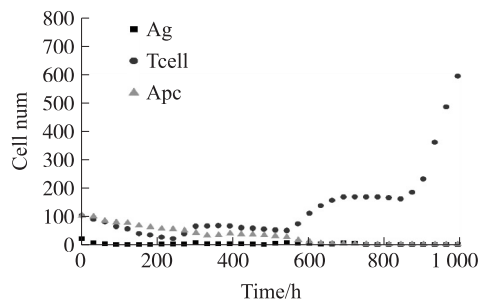


图5 20个Ag细胞的二次免疫过程模拟

Fig.5 Immune process simulation include 20 Ag cells

的特征,那就是有二次免疫,二次免疫的反应速度比初次免疫更加迅速.

3 总结

本文通过构建一个三维免疫系统模型,用三维碰撞对体内免疫细胞和抗原之间的相互作用进行了模拟,简单生动地将流感病毒的免疫过程描绘出来,这是一个从二维模型到三维模型的突破,同时得到了一些成果.通过和二维模型的结果进行对比,可以发现细微的差别,总体和生物实验的结果基本吻合.但模型还存在一些不足之处,比如 T 细胞与抗原之间的识别、抗原对上皮细胞的感染率等考虑地过于简单,细胞的多样性没有实现.接下来会将研究继续完善,通过字符串匹配来控制 T 细胞和抗原的识别,通过增加细胞个体属性来增加细胞的多样性.至于还有许多细节上的问题还有待研究,我们通过解决模型模拟过程中不断遇到的问题,从而不断对模型进行完善,相信这将给生物免疫系统方面的研究提供更多的参考建议.

[参考文献](References)

- [1] Lang B F, Gray M W, Burger G. Mitochondrial genome evolution and the origin of eukaryotes[J]. *Annu Rev Genet*, 1999, 33: 351–397.
- [2] 朱杰. 生物信息学的研究现状及其发展问题的探讨[J]. *生物信息学*, 2005(3): 185–188.
Zhu Jie. Bioinformatics' status in quo and its development in the future[J]. *China Journal of Bioinformatics*, 2005(3): 185–188. (in Chinese)
- [3] Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain[J]. *Psychological Review*, 1958, 65: 386–408.
- [4] 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. Principles and Applications of Artificial Immune System[M]. Harbin: Harbin Institute of Technology Press, 2002: 6–40. (in Chinese)
- [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] 邓定华, 颜武, 张万斌, 等. 如何在网页上实现 Java 3D 绘制图像[J]. *计算机与现代化*, 2006(2): 91–95.
Deng Dinghua, Yan Wu, Zhang Wanbin, et al. Achieving Java 3D plan image on web page[J]. *Computer and Modernization*, 2006(2): 91–95. (in Chinese)
- [7] 冯乔生, 陈民华, 刘丹非, 等. Java 3D 中的 Text 2D 的扩展与应用[J]. *计算机工程与应用*, 2003, 39(20): 122–125.
Feng Qiaosheng, Chen Minhua, Liu Danfei, et al. Extension of Text 2D of Java 3D and its applications[J]. *Computer Engineering and Applications*, 2003, 39(20): 122–125. (in Chinese)
- [8] 张杰. Java 3D 交互式图形编程[M]. 北京: 人民邮电出版社, 1999.
Zhang Jie. Java 3D Interactive Graphics Programming[M]. Beijing: People's Posts and Telecommunications Press, 1999. (in Chinese)
- [9] 都志辉. Java 3D 编程实践——网上的三维动画[M]. 北京: 清华大学出版社, 2002.
Du Zhihui. Java 3D Programming Practice—3D Animation Online[M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2002. (in Chinese)
- [10] 杨静, 毛利群, 牛秀珑. 医学免疫学教学法初探[J]. *山西医科大学学报: 基础医学教育版*, 2004, 6(6): 571–572.
Yang Jing, Mao Liqun, Niu Xiulong. Medical immunology teaching method[J]. *Journal of Shanxi Medical University: Basic Medical Science Edition*, 2004, 6(6): 571–572. (in Chinese)
- [11] Touraj B, Mehdi N F. Modeling and simulation of influenza with biological agent[C]//A New Approach for Increasing System Robustness. Manila, Philippines: Fifth Asia Modelling Symposium, 2011.
- [12] William E B, Stephen S, David L N. Virus specificity of human influenza virus-immune cytotoxic T cells[J]. *The Journal of Immunology*, 1979, 122(2): 660–664.
- [13] Takeshi I, Heung K L, Yasunori O, et al. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(1): 79–87.
- [14] Nicolas R, Ole L, Massimo B, 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(4): e9862.
- [15] Zhen Z S, Wu C H, David B A. Agent-based model: A surging tool to simulate infections diseases in the immune system[J]. *Open Journal of Modelling and Simulation*, 2014(2): 12–22.

[责任编辑: 黄 敏]