

文章编号: 1007- 2985(2006) 03- 0027- 06

免疫因子网络的 Immune-B 模型设计

邹盛荣, 阳雪平, 郭 峰, 王 凯, 王金津, 顾小石

(扬州大学信息工程学院, 江苏 扬州 225009)

摘 要:用 B 方法建立了 T 细胞因子网络的形式化模型, 基于这个模型, 能够使用 VC 程序工具验证从动物科学与医学院得来的实验数据是否正确, 然后比较了该模型的动态行为与实验结果是否相符。研究表明, 生物学问题的复杂性使得不可能单纯依靠实验仪器来完全了解生物学规律, 而 Immune-B 模型的使用, 可以帮助解决免疫学和其他生物学领域的一些难题。

关键词: Immune-B; 因子网络; B 方法; VC++

中图分类号: TP311

文献标识码: A

免疫系统是机体执行免疫功能的机构, 是产生免疫应答的物质基础, 是人体抵御外来病毒的一道天然屏障。在这个天然的网络系统中, 包含了另外一个层次的网络, 称之为因子网络。大量研究表明, 体内各种免疫因子之间并不是孤立存在的, 而有复杂的相互联系和作用, 它们之间通过基因表达的相互调控、合成和分泌的相互影响、受体表达水平的相互调节、生物学效应的相互作用等组成一个十分复杂的网络调节系统, 即免疫因子网络(cytokine network)^[1-2]。它不同于神经网络, 神经系统具有网络的结构特征, 神经细胞的突起相互链接, 形成神经网络的结构基础; 而免疫因子之间没有直接的网状结构通路, 免疫因子网络概念的提出主要侧重于从功能的角度描述体内免疫因子的相互作用和整体作用机理模式, 目前免疫因子网络的概念已经被国内外学术界所公认。由于因子种类繁多(目前发现有 200 多种), 加上它们的生物作用具有重复性和多样性, 这就使得因子网络异常复杂。同时, 由于现代科学技术的限制, 对因子网络的研究不够深入, 因此还没有明确的因子网络模型诞生。

因子网络是目前研究的一个热点, 也是一个难点。一方面, 所取得的研究成果中虽然发现了不少细胞因子, 也对其作用进行了深入研究, 但仍无法明确细胞因子在其作用过程中是如何作用的。另一方面, 因为使用计算机可以帮助解决手工实验的难题, 而且由于细胞因子的复杂性, 有些实验单凭简单的实验仪器已无法进行, 所以可试想借助计算机的方法来模拟因子的作用, 从中发现其规律。只要采用合理的方法, 建立正确的计算机模型, 就有可能找出因子网络中的因子作用路径, 从而为进一步建立正确的因子网络模型提供有力依据。

1 因子模型的实现

细胞因子种类繁多且作用极其复杂, 这里只介绍一些较常见的因子生物作用, 并将其作用用计算机程

收稿日期: 2005- 11- 01

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目(BK2004052)

作者简介: 邹盛荣(1968-), 男, 江苏省高邮人, 扬州大学信息工程学院副教授, 主要从事软件工程、B 语言与方法等研究。

序表示出来,其中某一个具体作用用 1 个计算机子程序来实现.然后,以此对照细胞因子的具体作用(利用生物实验得出的结论),验证是否与结果相符.首先设计 1 张因子程序对照表,再根据此表进行具体的程序设计.在设计网络模型之前,有必要了解下列相关知识.

1.1 细胞因子介绍

细胞因子是具有生物活性的小分子蛋白质.细胞因子介导多种细胞间的相互作用,如生长、分化、调节免疫应答、炎症、创伤、肿瘤等.它有多个名称,如单核因子、淋巴因子、集落刺激因子等^[3-4].

1.1.1 共同特性 (1)理化性质:小分子蛋白,多为单体.(2)分泌特点:多细胞来源,瞬时性,自分泌或旁分泌,活化的细胞生成.(3)作用特点:高效性,多样性,作用的复杂性,非特异性.

1.1.2 细胞因子的分类 (1)白细胞介素(IL?):白细胞产生,有 20 余种,功能广泛.(2)干扰素(IFN):有干扰病毒的作用,分 3 种(IFN- α , IFN- β , IFN- γ), 2 型(IFNI 型与 IFNII 型).(3)肿瘤坏死因子(TNF):有抗肿瘤的效应,分 2 种(TNF-R1 和 TBE-R2).(4)集落刺激因子(CSF):刺激造血干细胞,有多种(巨噬细胞 CSF、粒细胞 CSF).(5)生长因子:刺激细胞生长,如 TGFB(转化生长因子),EGF(表皮生长因子),PDGF(血小板衍化生长因子).(6)趋化性细胞因子:趋化作用,3 个亚家族.

图 1 是根据几种常见免疫细胞的功能,以及免疫细胞与免疫因子的相互作用而作的一个因子相互作用图.

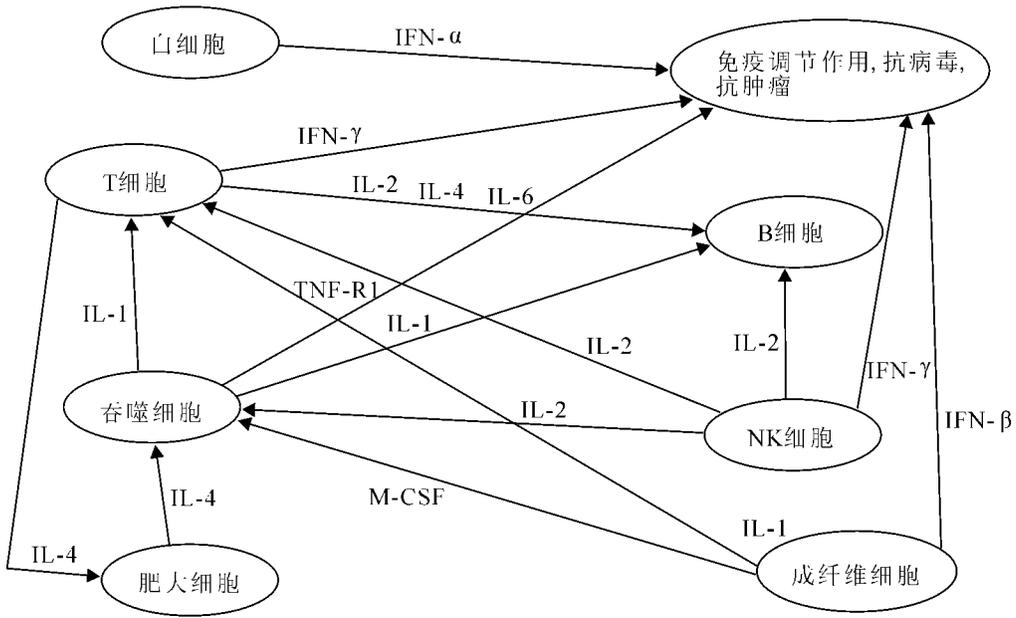


图 1 因子的相互作用

1.2 Immune-B 模型

B 语言和方法是软件工程的形式化方法的一种,也是目前国际上最受重视的实用性软件形式化方法之一,它覆盖了从软件规格说明到编码的所有过程. B 建立在 Zermelo-Frankel 集合理论的基础上,包含一种结构化的机制(从规格说明到精化再到实现),这种开发方法建立在数学理论基础,还包括广义替换、精化、软件的层次体系结构理论,加上商业工具的大力支持,因而得到较广泛的应用^[5-8].

免疫因子网络是复杂的非线性系统,科学家至今还不能完美地描述它的行为特性.生物学家所用的传统工具——实验,已不能测定大量免疫细胞的自身特性和相互作用规律,所以使用计算机模拟、仿真势在必行.利用生物信息学的理念,将免疫系统当成一个网络化的分布式信息系统来研究,从而得到 Immune-B 免疫系统的形式化模型^[9-14].

Visual C++ 是 Microsoft 公司提供的基于 Windows 95、Windows 98 和 Windows NT 的编程工具.它与操作系统配合紧密,不存在与操作系统不兼容的问题,功能强大,用途广泛,不仅可以用来编写普通的应用程序,还能很好地进行图形软件及通信软件的开发.

Visual C++ 的最大特色是面向对象技术的支持. 它利用类将大部分与用户界面设计有关的 Windows API 函数封装起来, 通过 MFC 类库的方式提供给开发人员使用, 大大提高了软件的重用性. C 语言也具有强大的图形功能, 支持多种显示器和驱动器, 而且计算功能、逻辑判断功能较强大, 可以实现决策目的. C 语言还有一个突出的优点, 就是适合于多种操作系统, 如 DOS 和 UNIX, 也适用于多种机型. 所以, Visual C++ 是模型的首选开发平台^[15].

2 模型详细设计

根据面向对象方法学的设计思想, 给出 2 个类, 一是细胞类, 一是因子类. 另外, 由于因子与细胞在程序中具有某些相同属性, 所以定义 1 个基(Base Unit)类, 其结构见图 2.

BaseUnit 类具有 name(名字)、xpos(X 坐标)、ypos(Y 坐标)、size(大小)和 color(颜色)等 5 个属性, draw()、erase()和 move()等 3 个操作.

- (1) draw(): 绘图, 绘制外形, 鉴于各种细胞的形状不同, 在子类中对该操作覆盖; 虚函数.
- (2) Erase(): 擦除, 在界面中将其擦除; 虚函数.
- (3) Move(): 移动, 无论是细胞还是免疫因子都要不断的移动, 该操作先调用 erase()将图像擦除, 然后调用 draw()在指定或随机的位置重画; 虚函数.

基类代码如下所示:

```

class BaseUnit {
public:
    virtual void draw()= 0;
    virtual void erase()= 0;
    virtual void move()= 0;
private:
    char * name;
    int xpos;
    int ypos;
    int color;
    int size;
}
    
```

细胞(Cell)类是该系统中最基本的类, 继承自 BaseUnit 类, 其结构见图 3. 其中, Reage 用来记录该细胞的寿命. Cell 类有 4 个操作, 分别为 born(), growth(), multiply()和 draw().

- (1) born(): 诞生; 是该细胞的形成过程, 在该过程中, 随机生成该细胞的位置、颜色, 并设置初始大小, 调用 draw()操作画出该细胞.
- (2) growth(): 生长; 该过程调整细胞的 size 属性, 系统每秒刷新 1 次, 在刷新过程中, 调用每个细胞的 growth 过程, 将 size 值加 1, 直至达到一定大小后不再增加. 该过程模拟细胞的成长过程.
- (3) multiply(): 分裂; 该操作模拟细胞分裂的过程, 当细胞的寿命达到一定年龄(Reage)后, 进行细胞分裂, 并调用 born(), 生成新细胞.

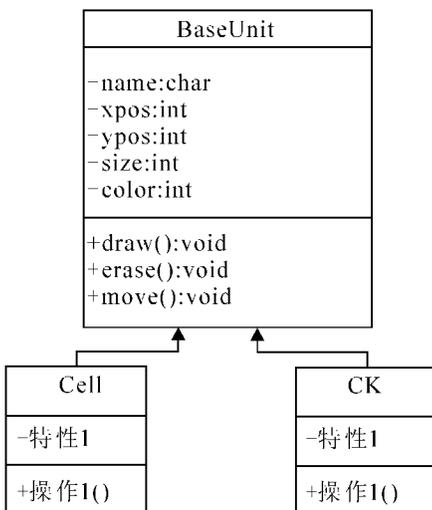


图 2 基类的结构

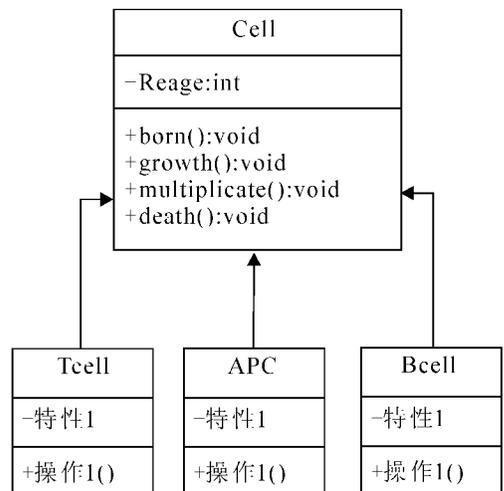


图 3 细胞类的结构

(4) death(): 死亡; 当细胞达到一定年龄时, 就走向死亡.

细胞类代码如下所示:

```

class cell: public baseunit
{
public:
    initialize_cell( char * name, int x, int y, int color, int
size); 细胞初始化
    void born();
    void growth();
    void multiply();
    void death();
    ~ Cell();
private:
    int Reage;
}

```

免疫因子(Cytokine, CK) 类也继承自 Base-Unit, 其结构见图 4. CK 增加的新属性 actobject 用来记录该免疫因子可以作用的对象, 用字符串表示. Thickness 用来表示因子浓度, 当因子浓度增加或减少时直接影响细胞的生长及分裂速度. 这就要求根据 thickness 的值来判定(thickness 的值随 cytokineadd() 改变): 当 thickness 达到一定数值时, 必须加快程序刷新速度及 Reage 的增值速度; 但当 thickness 达到一定数值后, 不再加快细胞的生长分裂速度; 当浓度超过某一数值时还要降低速度. Category 用来表示因子种类, 由因子种类的不同来判定因子的作用对象(actobject) 是哪些.

因子类代码如下所示:

```

class cell-factor: public baseunit
{
private
    int category; 因子种类
    int thickness; 因子浓度
    char actobject; 因子作用对象
public
    Cytokine( char* name, int x, int y, int color, int
size);
    virtual int cytokine _add( )= 0; 改变因子浓度
    virtual int cytokine _move( )= 0;
    virtual void cytokine _draw( )= 0;
    virtual void cytokine _erase( )= 0;
    ~ Cytokine;
}

```

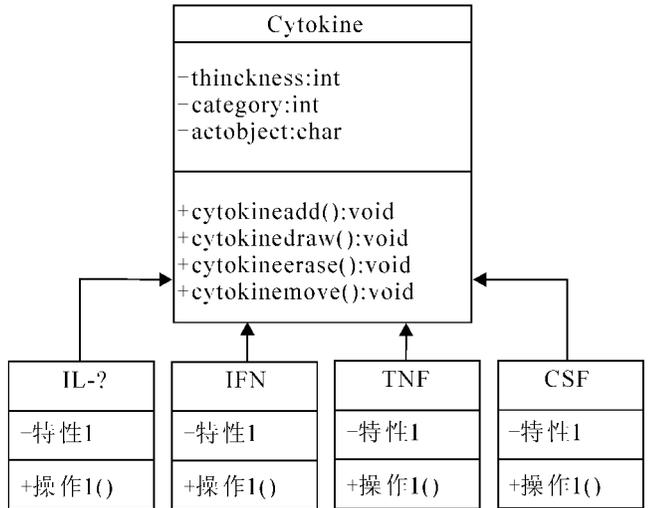


图 4 免疫因子类的结构

为了更精确地表示细胞的生长, 以 64 个像素来表示一个细胞的初始大小, 当它受抗原的触发, 最终在细胞因子的作用下发生分裂与生长等反应, 这时细胞形态随之发生变化. 首先, 像素开始扩展(4 个方向轮流扩展), 当其再扩展到 128 个像素时, 细胞不再生长, 这就是一个成型细胞; 细胞的分裂根据 Reage 的值来判断, 当 Reage 的值增大到某一数值时就进行分裂: 这就是细胞的生长与分裂过程. 同样, 因子用 16 个像素来表示, 由于因子不具有生长与分裂等功能, 于是基本上表示了细胞与细胞因子. 剩下的工作就是将因子的那些生物作用具体地一个个表示出来. 这些生物作用在计算机屏幕上的显示, 可以借助图像编程语言(VC++)加以实现, 用图像来模拟细胞因子的作用过程. 这些模拟程序的组合就是所要实现的因子网络模型.

为准确表示细胞因子的作用过程, 须对其作用具体化(见表 1). 为此定义以下细胞因子作用类: T 细胞的生长因子; NK 细胞的刺激因子, 增强其杀伤性; B 细胞的生长因子; 抗肿瘤作用; 肥大细胞的生长因子; 巨噬细胞的活化因子; 单核吞噬细胞的活化因子; 增加 MHG-1 类和 MHG-2 类分子的表达; 抑制病毒复制; 抑制细胞增生; 刺激单核细胞合成 IL-1 和 IL-6; 内源性致热源(使机体发热); 免疫调节; T 细胞活化; B 细胞活化.

表 1 因子程序对照表

因子	程序														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
IL-1															
IL-2															
IL-4															
IL-6															
IFN-															
IFN-															
IFN-															
TNF-R1															
TNF-R2															
GM-CSF															

3 结语

模型采用一种交互式的界面, 验证过程中图形的演示完全由用户自行控制. 在同一因子作用过程中, 各种因素的变化都不会影响最后的结果, 而多种因子的不同组合势必产生不同的运动路径, 最后的演示结果也会不一样. 因此, 首先必须采用单一因子验证法(因子的生物作用是确定的), 看是否能得出正确的结果(可参考医学免疫学), 然后根据细胞因子的分类进行验证, 以期从中找出有关因子网络中因子运动的规律性.

在开发过程中采用 C++ 语言, 用面向对象的方法来实现该模型的设计. 为真正实现这个动态的验证模型, 除了考虑模型的功能需求外, 还要考虑模型的周围环境, 即随机环境(如抗原的随机性). 只有将这些变动的因素都考虑进去, 才能真正实现模型的动态性. 在该模型的基础上, 可进一步研究免疫系统的网络模型. 通过一步步完善这些模型, 因子网络的功能及其作用过程将能正确地表示出来, 这将推动因子网络的发展.

参考文献:

- [1] JORDAN J D, LANDAC E M, IYENGAR R. Signaling Networks: The Origins of Cellular Multitasking [J]. Cell, 2000, (103): 193-200.
- [2] CALLARD R, GEORGE A J, SFARK J. Cytokines, Chaos, and Complexity [J]. Immunity, 1999, (11): 507-513.
- [3] 陆德源. 现代免疫学 [M]. 上海: 上海科技出版社, 1995.
- [4] 金伯泉. 细胞和分子免疫学 [M]. 广东: 世界图书出版社, 1998.
- [5] KEVIN LANO. The B Language and Method [M]. New York: Springer-Verlag, 1996.
- [6] 邹盛荣. B 语言和方法与 Z, VDM 的比较 [J]. 计算机科学, 2002, (10): 136-138.
- [7] WALDEN M, SERE K. Refining Action Systems Within B-Tool [J]. Lecture Notes in Computer Science, 1996, (1051): 85-104.
- [8] SATPATHY M, SNOOK C, HARRISON R, et al. Comparative Study of Formal and Informal Specification Through an Industrial Case Study [J]. Computer Press, 2001, (4): 133-137.
- [9] MORPURGO D. Modelling Thymus Functions in a Cellular Automaton [J]. Int J Immunology, 1995, (7): 505-516.
- [10] STEVEN H, KLEINSTEIN, PHILIP E SEIDEN. Simulating the Immune System [J]. Computing in Science & Engineering, 2000, (2): 69-77.
- [11] ZOU Sheng-rong. Formally Specifying T Cell Cytokine Network [J]. Lecture Notes in Computer Science, 2004, (3314): 385-390.
- [12] ENDY D, BRENT R. Modeling Cellular Behavior [J]. Nature, 2001, (409): 391-395.
- [13] NAAMAN KAM, DAVID HAREL, IRUN R COHEN. Model Biological Reactivity: Statecharts vs. Boolean Logic [J]. IEEE Computer

Press, 2002, (5): 345– 353.

- [14] ZOU Sheng-rong. Modeling Distributed Algorithm Using B [J]. Lecture Notes in Computer Science, 2004, (3 033) : 683– 689.
 [15] 宛延闯. C++ 语言和面向对象程序设计(第 2 版) [M]. 北京: 清华大学出版社, 1999.

Immune-B: The Design of Cytokine Networks Model of Immunology

ZOU Sheng-rong, YANG Xue-ping, GUO Feng, WANG Kai, WANG Jin-jin, GU Xiao-shi
 (College of Information Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu China)

Abstract: A formalized model of T-cell cytokine networks is set up by using B method. Based on this model, it is achieved to run verification with VC program and to compare the dynamic behavior of the model to actual experimental data from College of Animal Science and Veterinary Medicine. The results show that the use of Immune-B method can help confront open questions in immunology and probably in other fields of biology, which, because of their complexity, cannot be addressed by standard laboratory techniques alone.

Key words: Immune-B; cytokine network; B method; VC+ +

(责任编辑 向阳洁)

(上接第 7 页)

参考文献:

- [1] 柯 召, 孙 琦. 关于丢番图方程 $x^3 - 8 = 3Dy^2$ [J]. 四川大学学报(自然科学版), 1981, 18(4): 1– 5.
 [2] INKERI K. Untersuchungen Uber Die Fermatsche Vermutung [J]. Annales Acad. Sci. Fennicae Ser A, I, 1946, (33): 60.

On the Diophantine Equation $x^3 - 2^{3m} = 3Dy^2$

LE Mao-hua

(Department of Mathematics, Zhanjiang Normal College, Zhanjiang 524048, Guangdong China)

Abstract: Let m be a positive integer, and D be a positive integer with square free. It is proved that if $m > 1$ and D is not divisible by 3 or primes of the form $6k + 1$, then the equation $x^3 - 2^{3m} = 3Dy^2$ has no positive integer solutions (x, y) with $\gcd(x, y) = 1$.

Key words: cubic Diophantine equation; positive integer solution; existence

(责任编辑 向阳洁)