

文章编号: 1000-5862(2015)01-0007-08

S1PR1 介导细胞因子释放的信号通路的数学建模及其分析

邹秀芬, 牛丽丽, 金锁钦

(武汉大学数学与统计学院, 湖北 武汉 430072)

摘要: 基于流感病毒 H3N2 的高通量数据, 建立了 S1PR1 介导的细胞因子释放的信号通路的非线性常微分方程组模型, 并用基于梯度的差分进化算法(DMGBDE)来识别模型中的参数. 数值模拟结果表明: 所建立的数学模型能够很好地吻合实验数据. 进一步的计算分析表明细胞因子在病毒感染后出现症状和未出现症状的 2 类人群中呈现显著不同的动力学过程和稳态水平. 参数敏感性分析揭示了病毒感染人体后是否会出现严重临床症状的重要因素. 这些结果可为阐明流感病毒感染致病的分子生物学机制提供理论指导.

关键词: 细胞因子; 信号通路; 数学建模; 非线性优化; 敏感性分析

中图分类号: O 242; O 224; Q-03 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2015.01.02

0 引言

流感病毒是感染人、哺乳类动物及禽类的一种重要病原体, 其中甲型流感病毒(influenza A virus, IAV) 最易发生变异, 它能造成上呼吸道感染, 多数伴有肺炎、中枢神经系统紊乱等并发症, 多次引起世界性大流行, 对人类的健康和生活威胁性最大, 每年都会导致 25 ~ 50 万人流感死亡^[1-3].

流感病毒进入机体后, 感染宿主细胞, 诱导机体免疫应答^[4-5]. 炎症反应是免疫系统对感染或刺激的第 1 个响应. 这些反应过程的一个特点, 是受损细胞会释放大量的细胞因子和趋化因子, 促进炎症的形成和发展. 细胞因子风暴是指免疫细胞及其活性产物(细胞因子)过量产生的现象, 是一种严重的过度免疫应答, 会令流感病毒感染者出现严重的疾病甚至死亡^[6-9]. 最近的生物学实验发现, S1P1 受体(sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1) 激活剂可抑制细胞因子和趋化因子的分泌, 从而减弱细胞因子风暴的形成^[10-11]. 然而目前还缺乏从系统层面进一步理解 S1PR1 介导的细胞因子释放信号通路的致病机制. 对流感病毒的发病机理及引起机体免疫系统的变化和免疫应答的深入了解, 将有助于了解流感病毒的致病机制, 以采取更有效的治疗措施.

近年来, 用建模、计算与定量分析相结合的系统生物学方法来研究复杂疾病的致病机制, 已成为生物医学领域的研究热点^[12-15]. 本文基于生物学实验及文献, 通过整合流感病毒感染后 S1PR1 介导的细胞因子释放的信号通路, 建立了 1 个 6 阶非线性常微分方程模型. 基于 H3N2 流感病毒的高通量基因表达数据, 利用基于梯度的差分进化算法(DMGBDE) 识别了模型中的动力学参数. 通过计算分析, 研究了系统的动力学性质和病毒感染人体后出现症状的原因.

1 数学建模与参数优化

1.1 信号通路

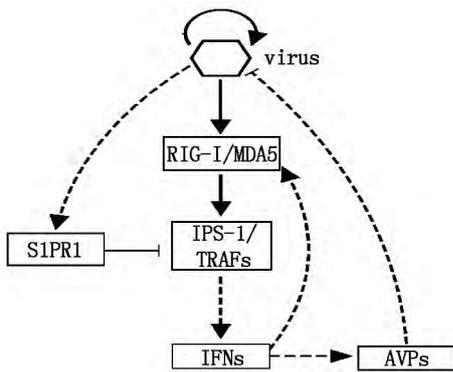
流感病毒感染细胞后, 病毒的核酸双链 RNA 与受体 RIG-I 或者 MAD5 的 RNA 解旋酶相互作用. RIG-I 或者 MAD5 的 Caspase 招募域传递信号给 IPS-1(interferon- β promoter stimulator 1) (也称为 VISA, CARDIF, MAVS) 的 CARD 模块. IPS-1 信号募集 TRAF3/6 激活 IRF3、IRF7 和 NF κ B, 进而导致 I 型干扰素(IFNs, 主要包括 IFN- α 和 IFN- β) 的产生. I 型干扰素与胞膜外的受体 IFNAR1 相结合, 诱导 RIG-I 的表达, 从而形成 1 个 I 型干扰素自身的正反馈回路. 同时, I 型干扰素与干扰素受体结合后,

收稿日期: 2014-12-15

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划培育(91230118) 资助项目.

作者简介: 邹秀芬(1966-), 女, 湖北云梦人, 教授, 博士生导师, 主要从事智能计算与计算生物学的研究.

激活 JAK-STAT 信号通路导致大量的细胞因子的表达,这些细胞因子中有很多是抗病毒蛋白(Anti-Virus Protein, AVP),例如 MX1 蛋白、ISG20 和 OAS 等,这些抗病毒蛋白通过对病毒复制、翻译等过程的抑制,阻止病毒的自我增殖,从而达到抗病毒的目的^[5,16-22]. 同时,在病毒感染过程中,S1PR1 信号能够激活 S1PR1, S1PR1 通过 IPS-1 或者其下游蛋白抑制细胞因子的产生^[11]. 为了从系统水平上来理解和把握病毒感染后的分子作用机制,利用数学建模方法,在不失生物学意义的前提下,对流感病毒感染诱导的相关通路去繁就简,用于建立数学模型的 S1PR1 信号抑制细胞因子释放的信号通路的反应示意图如图 1 所示.



注:虚线表示间接的作用关系,→表示正调控,⇐表示负调控.

图 1 简化后的病毒诱导细胞因子产生的反应示意图

$$\begin{cases}
 \frac{d[\text{IAV}]}{dt} = \frac{kb_1 [\text{IAV}]^{n_{10}}}{K_{10}^{n_{10}} + [\text{IAV}]^{n_{10}}} \cdot \frac{K_1^{n_1}}{K_1^{n_1} + [\text{AVPs}]^{n_1}} - d_1 [\text{IAV}], \\
 \frac{d[\text{RIG-I}]}{dt} = k_2 [\text{IAV}] + \frac{b_2 [\text{IFNs}]^{n_2}}{K_2^{n_2} + [\text{IFNs}]^{n_2}} - d_2 [\text{RIG-I}], \\
 \frac{d[\text{TRAFs}]}{dt} = k_{30} \cdot (\text{Total 1} - [\text{TRAFs}]) + k_{31} [\text{RIG-I}] - \frac{b_3 [\text{S1PR1}]^{n_3}}{K_3^{n_3} + [\text{S1PR1}]^{n_3}} - k_{32} [\text{TRAFs}], \\
 \frac{d[\text{IFNs}]}{dt} = k_4 [\text{TRAFs}] - d_4 [\text{IFNs}], \\
 \frac{d[\text{AVPs}]}{dt} = k_5 [\text{IFNs}] - d_5 [\text{AVPs}], \\
 \frac{d[\text{S1PR1}]}{dt} = k_{60} \cdot (\text{Total 2} - [\text{S1PR1}]) + k_{61} [\text{IAV}] - k_{62} [\text{S1PR1}].
 \end{cases} \quad (1)$$

表 1 模型(1)中参数的含义及其最优值

参数	描述	无症状模型中参数值	有症状模型中参数值
kb_1	病毒复制动力学速率常数	3.384 8	3.384 8
k_2	RIG-I 被病毒诱导的活性速率	0.023 2	0.080 0
k_{30}	泛素化的 TRAFs 去泛素化的速率常数	0.147 1	0.147 2
k_{31}	TRAFs 被 RIG-I 诱导的活性速率	0.015 8	0.012 7
k_{32}	TRAFs 泛素化的速率常数	0.010 0	0.010 0
k_4	IFNs 被 TRAFs 诱导的活性速率	0.165 6	0.168 5
k_5	AVPs 被 IFNs 诱导的活性速率	0.092 6	0.092 6
k_{60}	无活性的 S1PR1 被激活的速率常数	0.021 9	0.021 9
k_{61}	S1PR1 被病毒诱导的活性速率	0.001 0	0.001 0
k_{62}	活化的 S1PR1 失活的速率常数	0.001 5	0.003 7
b_2	IFNs 诱导 RIG-I 的最大速率	0.739 0	0.675 6
b_3	S1PR1 抑制 TRAFs 的最大速率	0.077 1	0.077 1
K_{10}	病毒自我复制的希尔常数	0.110 2	0.156 6
K_1	抗病毒蛋白对病毒抑制的希尔常数	3.832 5	3.832 6
K_2	IFNs 对 RIG-I 正反馈的希尔常数	0.100 7	0.100 7
K_3	S1PR1 抑制 TRAFs 的希尔常数	0.112 6	0.112 6
d_1	病毒 mRNAs 降解速率	0.286 8	0.089 8
d_2	RIG-I 降解速率	0.100 0	0.100 0
d_4	IFNs 降解速率	0.297 2	0.297 2
d_5	AVPs 降解速率	0.035 1	0.030 0
n_{10}	希尔系数	2.000 0	2.000 0
n_1	希尔系数	2.000 0	2.000 0
n_2	希尔系数	2.000 0	2.000 0
n_3	希尔系数	2.000 0	2.000 0
Total 1	TRAFs 的总浓度	7.592 0	7.706 2
Total 2	S1PR1 的总浓度	10.569 6	10.510 7

注:病毒、干扰素(IFN)或者抗病毒蛋白(AVP)的降解率等于 $\ln 2 / \text{半衰期}$ ^[23],单位是 h^{-1} . 病毒的半衰期为 7 h,干扰素的半衰期为 1~7 h^[19,21],其中 β 型干扰素(IFN- β)的半衰期为 1~3 h, α 型干扰素(IFN- α)的半衰期为 4~7 h. 抗病毒蛋白的半衰期为 2~24 h^[19,21],实际上就是 MX1 蛋白的半衰期,该蛋白是一种重要的抗病毒蛋白.

1.2 数学模型

用 1 组常微分方程来建立这个信号通路的模型,以此来描述信号通路中每个分子浓度变化的动态过程. 根据质量作用原理,反应物 X_i 浓度 $[X_i]$ 的变化可用如下形式微分方程来表示:

$$d[X_i]/dt = v_{i, \text{production}} - v_{i, \text{degradation}},$$

其中 $v_{i, \text{production}}$ 和 $v_{i, \text{degradation}}$ 分别表示反应物 X_i 的产生

率和降解率. 假定一个分子激活另一个分子的过程用线性形式描述; 未活化及活化的 TRAFs (TRAF3/6) 和 S1PR1 的总浓度分别用 $Total\ 1$ 和 $Total\ 2$ 表示; 病毒的自我复制、IFNs 的正反馈及抑制作用用希尔 (Hill) 函数形式表示, 这样得到非线性常微分方程组模型(1). 模型中所有参数的含义如表 1 中的第 1、2 列所示.

1.3 生物实验数据

本研究中所用的生物实验数据是从 NCBI GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 数据库中下载的高通量基因表达数据^[24] (GEO accession number: GSE30550). 生物实验中, 在 17 个健康人鼻内接种流感病毒 H3N2/Wisconsin, 其中 9 个人出现了严重的感染症状, 另外的 8 个人没有出现症状. 接种后, 基因表达谱是在血液中每隔大约 8 h 测量的, 一直持续到 108 h. 总之, 这个实验数据一共有 16 个时间点 (单位: h), 包括 baseline (-24) 0, 5, 12, 21, 29, 36, 45, 53, 60, 69, 77, 84, 93, 101, 108, 共 268 个样本^[25]. 在本文的计算分析中, 把 TRAF3 和 TRAF6 实验数据的平均值作为模型中 TRAFs 的数据, 把 IFN- α 和 IFN- β 实验数据的平均值作为模型中 IFNs 的数据. 因为 MX1 是一种重要的抗病毒蛋白^[26-27], 因而把 MX1 的实验数据作为模型中 AVPs 实验值的代表.

1.4 参数优化

基于模型(1) 分析信号通路的动力学行为, 首先要确定模型中参数的取值, 其中一些参数可以从实验中得到, 但是, 大部分参数不能直接得到. 已有的生物化学数据一般来源于不同的实验环境、细胞类型和细胞状态, 不能用于定量模型中. 所以, 为了预测模型, 定量精确可靠的参数是必不可少的. 因此参数估计是系统生物学一个热门话题^[13, 28-29].

本文中, 常微分方程模型中动力学参数的识别问题, 可以转化成下面的非线性优化问题, 也就是找到合适的一组参数使得模型数值模拟结果与生物实验数据的误差最小. 为了研究流感病毒感染后的致病机制, 将实验数据分成 2 组: 1 组是感染后未出现症状的个体; 另外 1 组是感染后出现症状的个体. 分别利用这 2 组数据进行参数优化, 得到 2 组不同条件下的参数, 这样就建立了 2 个数学模型: 1) 无症状模型 (记作 Asx); 2) 有症状模型 (记作 Sx). 因为 2 个模型都是针对病毒感染后建立的, 所以模型中的动力学参数大多数是相同或者接近的, 因而在 1 个优化问题中同时优化 2 组不同条件下的参数, 并采用稀疏化的方法保证 2 个模型中对应的参数比较接

近. 因此, 将模型中的参数识别问题转化为求以下目标函数最小值的优化问题.

$$\begin{aligned} \min_K & \alpha_1 \cdot \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^{S_1} \omega_i^{Asx} (x_i^{sim, Asx}(t_j, k, K^{Asx}) - \\ & x_i^{exp, Asx}(t_j, k))^2 + \lambda_1 \|K^{Asx}\|_p + \\ & \alpha_2 \cdot \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^{S_2} \omega_i^{Sx} (x_i^{sim, Sx}(t_j, k, K^{Sx}) - \\ & x_i^{exp, Sx}(t_j, k))^2 + \lambda_2 \|K^{Sx}\|_p + \lambda_3 \|K^{Sx} - K^{Asx}\|_1, \end{aligned}$$

其中 $x_i^{exp, Asx}(t_j, k)$ 和 $x_i^{sim, Asx}(t_j, k, K^{Asx})$ 分别表示无症状 (Asymptomatic, Asx) 模型中第 i 个蛋白质在第 t_j 时刻在第 k 个个体中的实验数据和模拟数据, $x_i^{exp, Sx}(t_j, k)$ 和 $x_i^{sim, Sx}(t_j, k, K^{Sx})$ 分别表示有症状 (Symptomatic, Sx) 模型中第 i 个蛋白质在第 t_j 时刻在第 k 个个体中的实验数据和模拟数据. $K = \{K^{Asx}, K^{Sx}\}$ 是所要优化的参数集, 其中 K^{Asx} 和 K^{Sx} 分别是无症状模型和有症状模型中的参数集. N 表示数学模型中的分子个数, M 是生物实验数据中的时间点的个数, S_1 和 S_2 分别是病毒感染后无症状和有症状个体的人数. $\omega_i^{Asx} = 1 / (\max_{j, k} x_i^{exp, Asx}(t_j, k))^2$, $\omega_i^{Sx} = 1 / (\max_{j, k} x_i^{exp, Sx}(t_j, k))^2$ 及 α_1, α_2 是权重, λ_1, λ_2 和 λ_3 是正则化参数. $\|\cdot\|_p$ 是 1 范数或 2 范数, 用来保证最优参数的稀疏性或稳定性. 在本文研究中, 设定 $\alpha_1 = \alpha_2 = 1$, 意味着目标函数中这 2 部分是同等重要; $\lambda_1 = \lambda_2 = 0.001$, $\lambda_3 = 0.100$, λ_3 取相对大的权重意味着有症状模型和无症状模型中对应的参数比较接近是比较重要的优化目标; $p = 2$ 是为了保证模型的稳定性. 因为缺少病毒感染细胞后的病毒量的实验数据, 所以在优化模型中不考虑病毒的模拟数据, 因而 $N = 5$, $M = 15$ (不考虑实验中的 baseline 数据), $S_1 = 8$, $S_2 = 9$.

由于非线性模型中的参数估计非常复杂, 传统的优化算法可能不能够得到全局最优解^[30-31]. 因而运用文献 [32] 提出的一种新方法 (DMGBDE 算法) 来求解上述最优化问题. DMGBDE 算法把梯度算法嵌入到差分进化 (DE) 算法中, 数值实验表明, 基于种群随机搜索技术的 DMGBDE 算法, 是一种有效解决复杂优化问题的算法. 运用 DMGBDE 算法, 得到无症状和有症状模型中的 2 组最优参数值, 如表 1 中第 3、4 列所示.

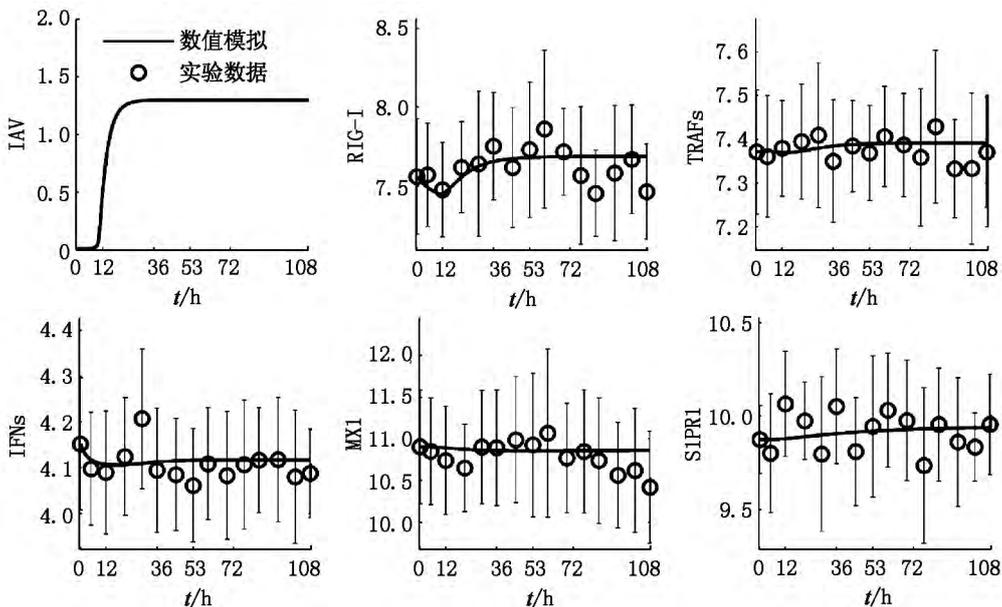
2 数值结果与敏感性分析

2.1 数值结果

基于表 1 中的最优模型参数, 进行数值模拟, 将

其结果与实验数据相比较. 图2和图3分别表示无症状模型和有症状模型中6种分子表达水平的动力学变化过程. 结果显示数值模拟能够很好地吻合实验数据. 进一步计算模型中每个变量的均方误差 (Mean squared error, *MSE*). 图4显示无症状模型中的最大均方误差不超过0.05, 有症状模型中的最大均方误差不超过0.15. 这表明所建立的模型是可靠且合理的, 能够用来模拟病毒感染诱导宿主蛋白表达的生物学现象. 基于优化得到的最优参数, 数值计算得到2个模型的 Jacobian 矩阵在对应平衡点处的特

征值. 无症状模型中的平衡点 (1.296 6, 7.686 4, 7.391 1, 4.118 3, 10.864 8, 9.947 5) 对应的特征值为 $-0.299 8, -0.279 1, -0.159 9, -0.097 5, -0.035 8, -0.023 4$; 有症状模型中的平衡点 (2.979 8, 9.136 0, 7.463 7, 4.231 6, 13.061 5, 9.108 0) 对应的特征值为 $-0.297 6, -0.140 9, -0.133 7, -0.066 1, -0.035 4, -0.025 6$. 所有特征值都为负值, 根据线性稳定性理论可知, 2个模型中的平衡点都是稳定的, 这意味着病毒感染后无症状系统和有症状系统都可以达到各自的稳态, 且有不同的动力学行为.



注: 6个子图分别表示模型中6个生物分子 (IAV, RIG-I, TRAFs, IFNs, MX1, SIPR1) 的表达水平随时间的变化, 实线表示数值模拟结果, 圆圈表示生物实验结果, 每个圆圈处对应的短竖线表示实验误差.

图2 无症状模型中数值模拟与实验数据的比较

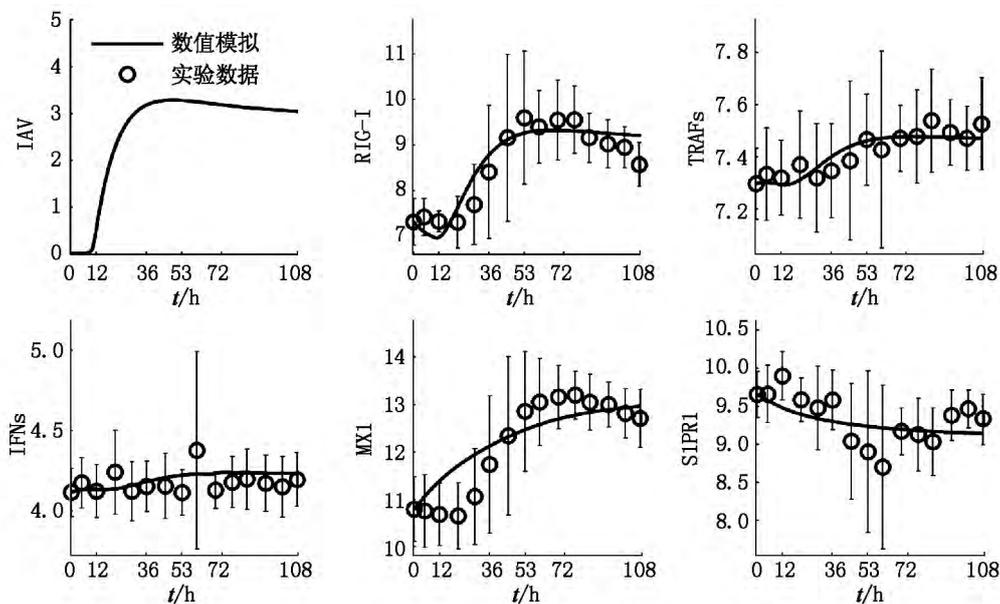
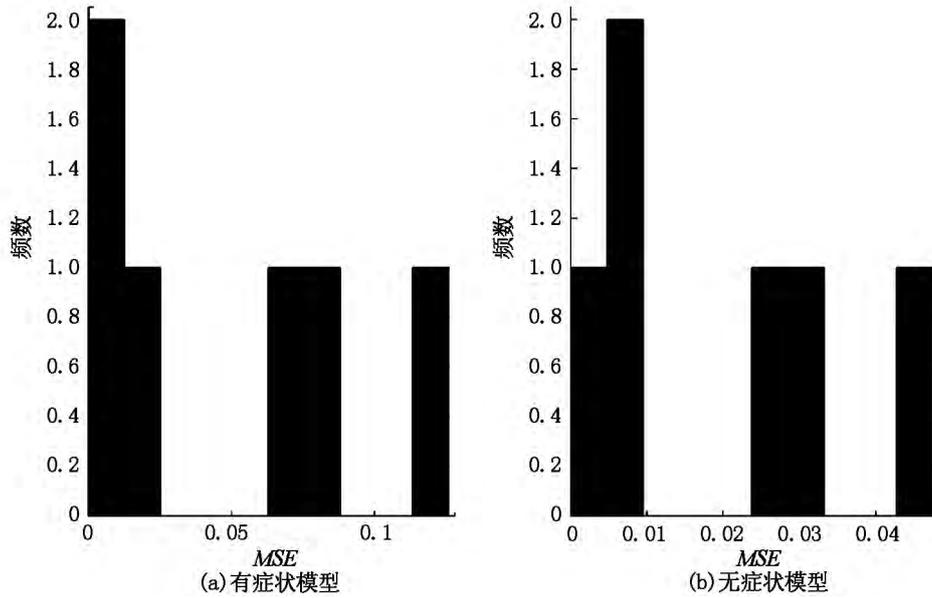


图3 有症状模型中数值模拟与实验数据的比较

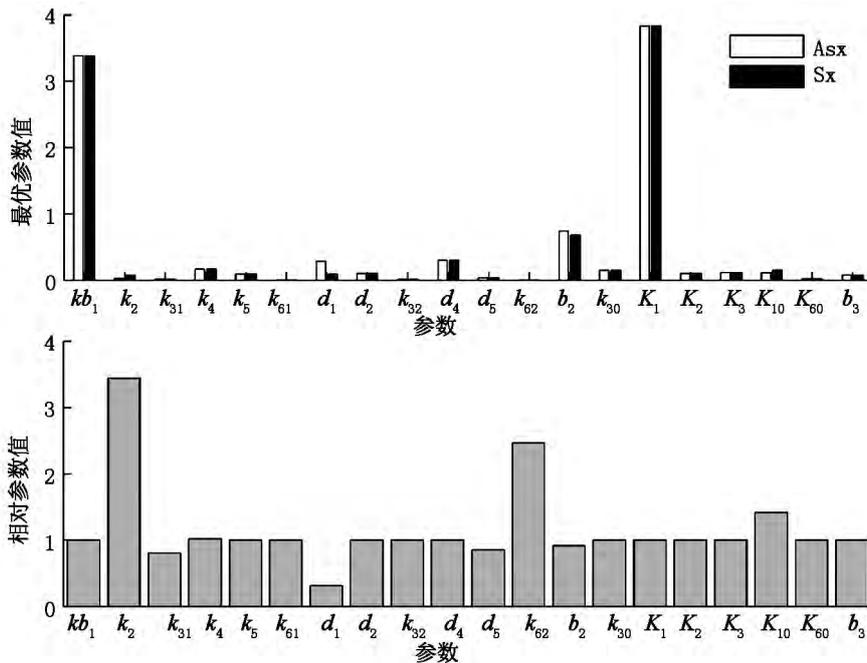


注: 横轴代表均方误差的数值, 纵轴代表落入 x 轴对应区间的变量的个数.

图 4 无症状和有症状 2 个动力学模型中变量的均方误差 (MSE) 的分布

为了研究病毒感染的致病机制, 可比较无症状模型与有症状模型中最优参数值的大小, 如图 5 所示. 从图 5 中可以发现, 大部分动力学参数在 2 个模型中的变化都很小 (如 k_{31} , d_5 , b_2) 或者完全相等 (如 kb_1 , k_4 , k_5 , d_2), 但是有 3 个参数在 2 个模型中的相对

变化比较大, 分别是 k_2 (RIG-I 被病毒诱导的活性速率), d_1 (病毒 mRNAs 的降解率) 和 k_{62} (活化的 S1PR1 失活的速率常数), 意味着这 3 个参数对应的生物过程对于病毒感染人体后是否产生严重的临床症状有非常重要的影响.



注: 上面子图中的黑、白柱状图分别表示有症状模型和无症状模型的最优参数值大小; 下面子图表示 2 个模型中的对应参数的比值 (无症状模型中参数值 / 有症状模型中参数值), 代表了参数的相对变化大小.

图 5 有症状和无症状模型中最优参数值的比较

2.2 参数敏感性分析

在研究信号通路中, 为了研究参数变化对系统

的影响需要做系统中参数的敏感性分析. 局部参数敏感性分析是对参数空间中的一个点进行扰动, 研

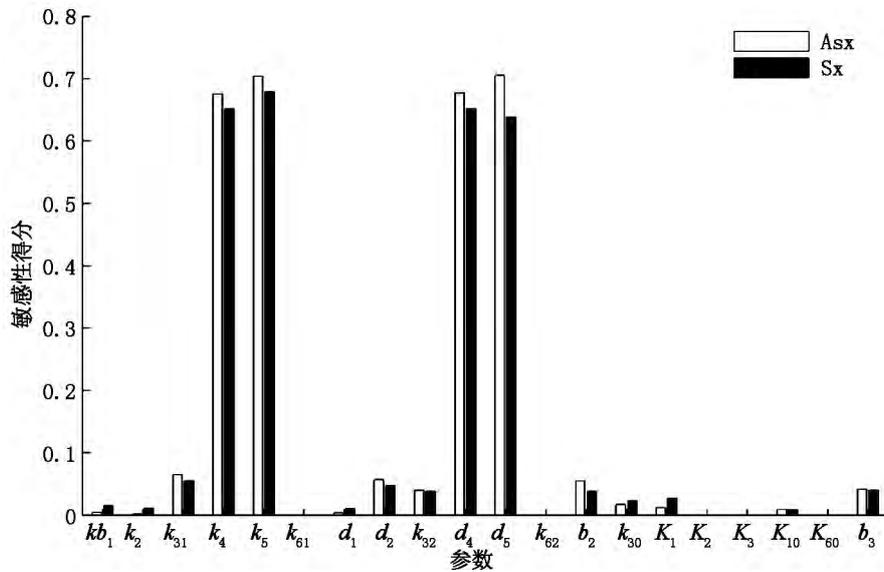
究模型输出的变化,用来考察一个系统对于参数的较小的变动是否稳定,其结果用 1 个数值——敏感性得分(sensitivity score)定量.类似文献[33]中敏感性得分的定义,参数 P_j 在 t 时刻的局部敏感性函数 $s_j(t)$ 定义如下:

$$s_j(t) = \frac{\partial O(t) / \partial P_j(t)}{O(t) / P_j(t)} \approx \frac{|O(P_j + \Delta P_j, t) - O(P_j, t)|}{O(P_j, t)} \bigg/ \left| \frac{\Delta P_j}{P_j} \right|,$$

其中 $O(t)$ 表示在 t 时刻的模型输出(本研究中为 AVPs 的表达水平), P_j 表示第 j 个参数, ΔP_j 表示对 P_j 的一个小扰动,同时保持其他参数值不变.

下面,定义模型输出对于参数 P_j 的局部敏感性得分 S_j ,公式如下:

$$S_j = \frac{1}{M} \sum_{t=1}^M s_j(t),$$



注:白色柱状图和黑色柱状图分别表示无症状(A_{sx})模型和有症状(S_x)模型中抗病毒蛋白对参数的敏感性得分.

图6 参数敏感性分析

3 结论

在最新的 S1PR1 阻止病毒诱导细胞因子过度释放的生物实验现象的基础上,通过整合流感病毒感染后细胞因子释放的信号通路的关键环节,本文以数学建模为工具来研究流感病毒的致病机制,并分别建立了病毒感染后个体未出现症状和出现症状的数学模型.数值模拟结果跟实验数据比较显示所建立的数学模型是合理的,能够刻画已知的生物系统的特性.通过计算分析,发现有症状系统和无症状

其中 M 是实验数据中时间点的个数.

根据上述方法,为了研究随着参数的改变对 AVPs 表达水平的影响,对每个参数扰动 10%,敏感性分析结果如图 6 所示.所有参数的敏感性得分都不超过 0.8,这表明通过优化方法得到的参数相对比较鲁棒,也说明了参数的可靠性.由敏感性函数的定义可知,较高的敏感性得分预示着参数变化对于模型输出结果有相对较高的显著影响.从敏感性结果图 6 中可看出 k_4 (IFNs 被 TRAFs 诱导的活性速率), d_4 (IFNs 的降解率), k_5 (AVPs 被 IFNs 诱导的活性速率)和 d_5 (AVPs 的降解率)对抗病毒蛋白的表达有相对较重要的作用,其他参数对抗病毒蛋白的表达具有较弱甚至没有影响.这个结果显示,干扰素和抗病毒蛋白的生成及降解速率对抗病毒蛋白的表达有非常重要的作用.

系统都能够达到稳态,并且抗病毒蛋白(细胞因子)在 2 种条件下呈现显著不同的动力学过程和稳态水平.通过比较 2 个模型中的动力学参数,发现病毒诱导 RIG-I,病毒 mRNAs 的降解和 S1PR1 的失活这 3 个生物过程,对病毒感染人体后是否导致症状的出现有显著的影响.敏感性分析表明所得到的参数比较鲁棒,并且干扰素和抗病毒蛋白的生成和降解对抗病毒蛋白的表达有非常重要的作用.这些结果可以进一步理解流感病毒的致病机制,为以后实验研究、推动疾病治疗与预防提供重要参考.

4 参考文献

- [1] Medina R A ,Garcia-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments [J]. *Nat Rev Microbiol* ,2011 ,9 (8) : 590-603.
- [2] Horby P. H7N9 is a virus worth worrying about [J]. *Nature* 2013 ,496(7446) : 399.
- [3] Kollmus H ,Wilk E ,Schughart K. Systems biology and systems genetics—novel innovative approaches to study host-pathogen interactions during influenza infection [J]. *Curr Opin Virol* 2014 ,6: 47-54.
- [4] Yan Nan ,Chen Zhijian. Intrinsic antiviral immunity [J]. *Nat Immunol* 2012 ,13(3) : 214-222.
- [5] Iwasaki A ,Pillai P S. Innate immunity to influenza virus infection [J]. *Nat Rev Immunol* 2014 ,14(5) : 315-328.
- [6] Cheung C Y ,Poon L L M ,Lau A S ,et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? [J]. *Lancet* 2002 ,360(9348) : 1831-1837.
- [7] Gilloniz C ,Shinya K ,Peng Xinxia ,et al. Lethal influenza virus infection in macaques is associated with early dysregulation of inflammatory related genes [J]. *PLoS Pathog* 2009 ,5(10) : e1000604.
- [8] Neurath M F. Cytokines in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Immunol* 2014 ,14(5) : 329-342.
- [9] de Jong M ,Simmons C ,Thanlh T ,et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia [J]. *Nat Med* 2006 ,12(10) : 1203-1207.
- [10] Walsh K B ,Teijaro J R ,Wilker P R ,et al. Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 ,108(29) : 12018-12023.
- [11] Teijaro J R ,Walsh K B ,Rice S ,et al. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 , 111(10) : 3799-3804.
- [12] Kholodenko B N. Cell-signalling dynamics in time and space [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006 ,7(3) : 165-176.
- [13] Jin Suoqin ,Li Yuanyuan ,Pan Ruangang ,et al. Characterizing and controlling the inflammatory network during influenza A virus infection [J]. *Sci Rep* 2014 ,4: 3799.
- [14] Li Yongkai ,Yi Ming ,Zou Xiufen. The linear interplay of intrinsic and extrinsic noises ensures a high accuracy of cell fate selection in budding yeast [J]. *Sci Rep* 2014 ,4: 5764.
- [15] 周天寿. 基因表达模型的研究进展: 概率分布 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2013 ,36(3) : 221-229.
- [16] Shaw A C ,Goldstein D R ,Montgomery R R. Age-dependent dysregulation of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol* 2013 ,13(12) : 875-887.
- [17] O' Neill L A ,Golenbock D ,Bowie A G. The history of Toll-like receptors—redefining innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol* 2013 ,13(6) : 453-460.
- [18] Kawai T ,Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity [J]. *Immunity* 2011 ,34(5) : 637-650.
- [19] Tan Jinying ,Pan Ruangang ,Qiao Lei ,et al. Modeling and dynamical analysis of virus-triggered innate immune signaling pathways [J]. *PLoS One* 2012 ,7(10) : e48114.
- [20] Tan Jinying ,Zou Xiufen. Complex dynamical analysis of a coupled network from innate immune responses [J]. *Int J Bifurcat Chaos* 2013 ,23(11) : 1350180.
- [21] Zhang Wei ,Zou Xiufen. Systematic analysis of the mechanisms of virus-triggered type I IFN signaling pathways through mathematical modeling [J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2013 ,10(3) : 771-779.
- [22] Pothlichet J ,Meunier I ,Davis B K ,et al. Type I IFN triggers RIG-I/TLR3/NLRP3-dependent inflammasome activation in influenza a virus infected cells [J]. *PLoS Pathog* 2013 ,9(4) : e1003256.
- [23] Bazhan S I ,Belova O E. Interferon-induced antiviral resistance. A mathematical model of regulation of Mx1 protein induction and action [J]. *J Theor Biol* ,1999 ,198(3) : 375-393.
- [24] Barrett T ,Wilhite S E ,Ledoux P ,et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update [J]. *Nucleic Acids Res* 2013 ,41: 991-995.
- [25] Huang Yongsheng ,Zaas A K ,Rao Arvind ,et al. Temporal dynamics of host molecular responses differentiate symptomatic and asymptomatic influenza a infection [J]. *PLoS Genet* 2011 ,7(8) : e1002234.
- [26] Verhelst J ,Parthoens E ,Schepens B ,et al. Interferon-inducible protein Mx1 inhibits influenza virus by interfering with functional viral ribonucleoprotein complex assembly [J]. *J Virol* 2012 ,86(24) : 13445-13455.
- [27] Schoggins J W ,MacDuff D A ,Imanaka N ,et al. Pan-viral specificity of IFN-induced genes reveals new roles for cGAS in innate immunity [J]. *Nature* 2014 ,505(7485) : 691-695.
- [28] James K A ,Yaffe M B. Data-driven modelling of signal-transduction networks [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006 ,7(11) : 820-828.
- [29] Ramsay J O ,Hooker G ,Campbell D ,et al. Parameter estimation for differential equations: a generalized smoothing approach [J]. *J R Stat Soc B* 2007 ,69(5) : 741-796.

- [30] Jin Suoqin ,Zou Xiufen. Construction of the influenza a virus infection-induced cell-specific inflammatory regulatory network based on mutual information and optimization [J]. BMC Syst Biol 2013 ,7(1) : 105.
- [31] Chen Yu ,Xie Weicheng ,Zou Xiufen. A binary differential evolution algorithm learning from explored solutions [J]. Neurocomputing 2015 ,149(B) : 1038-1047.
- [32] Xie Weicheng ,Yu Wei ,Zou Xiufen. Diversity-maintained differential evolution embedded with gradient-based local search [J]. Soft Comput 2013 ,17(8) : 1511-1535.
- [33] Zou Xiufen ,Xiang Xueshuang ,Chen Yan ,et al. Understanding inhibition of viral proteins on type I IFN signaling pathways with modeling and optimization [J]. J Theor Biol 2010 ,265(4) : 691-703.

The Mathematical Modeling and Analysis for S1PR1-Mediated Cytokine Signaling Pathway

ZOU Xiufen ,NIU Lili ,JIN Suoqin

(School of Mathematics and Statistics ,Wuhan University ,Wuhan Hubei 430072 ,China)

Abstract: Based on the high-throughput data of H3N2 influenza virus ,a nonlinear ordinary differential equations (ODEs) model for S1PR1-mediated cytokines release signaling pathway is built. The parameters in the model are identified using the gradient-based differential evolution (DE) algorithm (DMGBDE) . Numerical simulation results show that the constructed mathematical model can fit the experimental data very well. Moreover ,computational analyses demonstrate that cytokines exhibit significantly different dynamical processes and steady state levels between the asymptomatic and symptomatic people who were infected by influenza virus. In addition ,parameters sensitivity analysis reveals the important factors whether the virus-infected people have severe clinical symptoms. These results can provide theoretical direction for clarifying the molecular pathogenic mechanisms of influenza virus infections.

Key words: cytokines; signaling pathway; mathematical modeling; nonlinear optimization; sensitivity analysis

(责任编辑:王金莲)

(上接第 6 页)

The Review on Study of Probability Master Equations

ZHOU Tianshou

(School of Mathematics and Computational Science ,Sun Yet-Sen University ,Guangzhou Guangdong 510275 ,China)

Abstract: Reaction networks exist extensively in natural systems. In principle ,probability master equations provide the most complete models of probabilistic behavior for any reaction network systems. However analysis and simulation of these equations have been a challenging task for a long time; these problems have not been thoroughly unsolved until now and relevant studies are still continuing. This article presents a systematic and comprehensive review on study of probability master equations ,focusing on common theoretical analysis methods such as linear noise approximation ,common moment-closure methods and binomial moment approach ,and common numerical approaches such as Gillespie stochastic simulation approach ,finite state mapping method and moment-closure formulations. In particular ,some reasons why slow progress is made in study of probability master equations are analyzed ,and possible schemes for solving probability master equations are discussed and suggested.

Key words: reaction the network; probability master equation; moment-closure approach; stochastic simulation

(责任编辑:王金莲)