Математическая модель адаптивного иммунного ответа на основе процесса распознавания в стохастической системе "ключ-замок» методами искусственного интеллекта

А. С. Братусь[1], Г.А. Бочаров[2], Е. С. Огородник[1], В.С. Самокатов[1]
(1-Российский Университет Транспорта, 2-Институт Вычислительной Математики РАН)

15 конференция "Математические моделям и численные методы в биологии и медицине" 01.11-04.11, 2023, Москва Институт вычислительной математики РАН)

Механизмы врожденного иммунитета не всегда могут сдержать развитие инфекции. В таких случаях запускается адаптивный иммунный ответ. В отличие от врожденного иммунитета, реализуемого клетками, сформировавшимися в процессе онтогенеза независимо от контакта с патогенными микроорганизмами, адаптивный иммунный ответ развивается только в ответ на контакт с конкретным антигеном. Первый шаг в адаптивном иммунном ответе, ведущий иммунитету — это активация Т-клеток. Показано, что антиген, попадающий в какую-либо ткань, не влечет Т-клеточный ответ, иными словами, Т-клетки не становятся специализированными. По свидетельству многих биологов (например К. Северин) генно-молекулярный механизм специализации Т-клеток остается до конца не изучена. Если отвлечься от описания этого механизма в терминах биохимии и молекулярной биологии, то можно рассмотреть этот процесс, как процесс распознавания подходящего ключа к замку, устройство которого, априори, не известно. Причем, в силу случайного характера появления конкретного антигена и мутаций этот механизм должен быть устойчивым по отношению к возможным реализациям антигена.

1. Постановка задачи.

Рассмотрим математическую модель адаптивного ответа, основанную на представлении антигена (замка) в форме марковского гауссовского случайного процесса. Выбор марковского случайного процесса для построения модели объясняется прежде всего справедливостью центральной предельной теоремой, согласно которой нормальное распределение носит универсальный характер.

Представим антигены (замки) в форме гауссовских случайных процессов $\boldsymbol{r_i(t)}$, где $\boldsymbol{i = 1, 2, \dots, n}$; $\boldsymbol{t \in [0, T]}$ с математическим ожиданием $\boldsymbol{\rho_i}$ и корреляционной функцией, которая задается формулой:

$$\boldsymbol{K_{r_i} = \mathbb{E}[(r_i(t) - \rho_i)(r_i(t+\gamma) - \rho_i)] = \sigma_i^2 e^{-k_i|\gamma|}}, \quad (1.1)$$

где $\boldsymbol{k_i}$ - параметр затухания, $\boldsymbol{k_i > 0}$.

Важно отметить, что каждый такой процесс можно описать в форме стохастического дифференциального уравнения [1]:

$$\boldsymbol{dr_i(t) = -k_i(r_i(t) - \rho_i)dt + \sigma_i\sqrt{2k_i}dW_t^i, \;\; i = 1, 2, \dots, n} \qquad (1.2)$$

Здесь $\boldsymbol{W_t^i}$ – независимые Винеровские случайные процессы;
$-\boldsymbol{k_i}(\boldsymbol{r_i}(\boldsymbol{t}) - \boldsymbol{\rho_i})$ – величина сноса случайного процесса, в которых величины $\boldsymbol{\sigma_i}$, $\boldsymbol{\rho_i}$, и $\boldsymbol{k_i}$ представляют ожидаемые, но неизвестные случайные величины, распределенные по гауссовскому закону.
Возникает вопрос о биологической интерпретации гауссовского случайного процесса $\boldsymbol{r_i}(\boldsymbol{t})$ Далее полагаем, что этот процесс описывает стохастическую эволюцию показателей роста антигенов.

По существу, процесс, описанный уравнением (1.2), представляет собой гауссовский сигнал с шумом в форме Винеровского процесса [2]. Особенность этого представления в нашем случае заключается в том, что мы полагаем известными значения выражения $\boldsymbol{k_i}(\boldsymbol{r_i}(\boldsymbol{t}) - \boldsymbol{\rho_i})$ в уравнении (1.2), хотя в действительности эти значения также являются случайными величинами. В итоге, каждый антиген (замок) описывается набором параметров $\boldsymbol{\rho_i}$, $\boldsymbol{\sigma_i}, \boldsymbol{k_i}$.

На Рис.1 представлены экспериментально полученные реализации девяти гауссовских случайных процессов (сигналов), представляющие антигены (замки), где $\boldsymbol{r_i}(\boldsymbol{t}) \in [\boldsymbol{0}, \boldsymbol{60}]$, $\boldsymbol{t} \in [\boldsymbol{0}, \boldsymbol{20}]$. Важно отметить, что значения параметров $\boldsymbol{\rho_i}$, $\boldsymbol{\sigma_i}, \boldsymbol{k_i}$ этих процессов не известны.

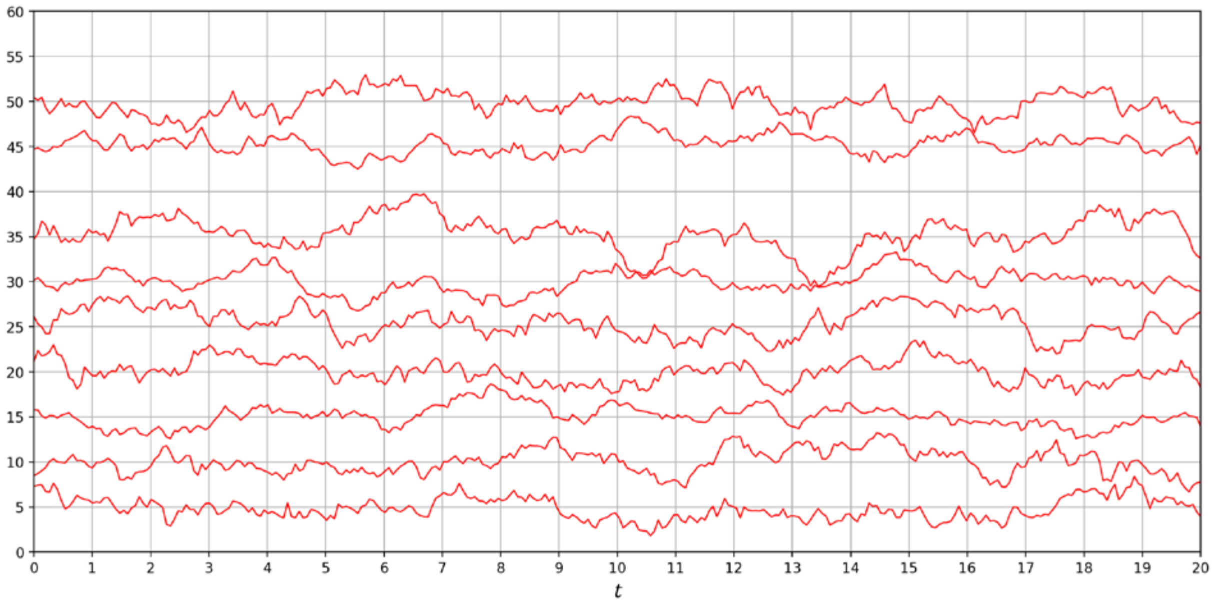


Рис. 1. Графики реализации гауссовских случайных процессов.

Рассмотрим набор функций $\boldsymbol{R_1(t), R_2(t), \dots, R_n(t)}$ и управлений $\boldsymbol{u_i(t), i = 1, 2, \dots, n}$

$$\frac{d\boldsymbol{R_i(t)}}{\boldsymbol{dt}} = \boldsymbol{u_i(t)},\ \boldsymbol{R_i(0) = R_i^0},\ \ |\boldsymbol{u_i(t)}| \le \boldsymbol{M_i}, \boldsymbol{i = 1, 2, \dots, n},$$
$$\boldsymbol{M_i} - const > 0. \quad (1.3)$$

Введем в рассмотрение гауссовский стохастический процесс (1.2) следующего вида.

$$\boldsymbol{dr_i(t) = -k_i(r_i(t) - \rho_i) + R_i(t)dt + \sigma_i\sqrt{2k_i}dW_t^i, i =}$$
$$\boldsymbol{= 1, 2, \dots n} \quad (1.4)$$

Определение. Процесс распознавания антигена (замка) Т-клетками (ключом) назовем успешной адаптацией иммунной системы, если существует такой набор функций $\boldsymbol{R_1(t), R_2(t), \dots, R_n(t)}$ и управлений $\boldsymbol{u_i(t), |u_i(t)| \le M_i\ i = 1, 2, \dots, n}$ для которых математическое ожидание суммы квадратов разности величин $\boldsymbol{r_i(T)}$ и $\boldsymbol{R_i(T)}$ в некоторый фиксированный момент времени **T**

$$\mathbb{E}\left[\sum_{\boldsymbol{i=1}}^{\boldsymbol{n}} (\boldsymbol{r_i(T) - R_i(T)})^2\right] \quad (1.5)$$

достигает минимального значения.

Здесь $\boldsymbol{u_i(t), i = 1, 2, \dots, n}$ –функции, которые определяют динамику и интенсивность ответной реакции иммунной системы, $\boldsymbol{r_i(T)}$ – реализации гауссовских случайных процессов, которые описываются системой стохастических уравнений (1.2) с параметрами $\boldsymbol{\rho_i, \sigma_i}$ и $\boldsymbol{k_i}$.
Таким образом, набор управляемых функций $\boldsymbol{R_i(t)}$, и соответствующих управлений $\boldsymbol{u_i(t), i = 1, 2, \dots, n}$ определяют иммунный ответ (ключи) для реализаций процессов $\boldsymbol{r_i(t)}$, (замков), которые представлены в форме конкретных сигналов и могут быть описаны с помощью стохастических уравнений (1.2) с некоторыми, априори неизвестными параметрами $\boldsymbol{\rho_i, \sigma_i}$ и $\boldsymbol{k_i}$.
Отметим, что если математические ожидания $\boldsymbol{\rho_i}$ случайных процессов $\boldsymbol{r_i(t)}$ расположены достаточно близко к друг другу, то вместо набора ключей $\boldsymbol{R_1(t), R_2(t), \dots, R_n(t)}$ можно использовать единственный ключ $\boldsymbol{R(t)}$.

В итоге, возникает необходимость решений следующей последовательности задач:

a) **Задача оценки неизвестных параметров реализаций гауссовских случайных процессов случайных процессов (сигналов), представляющие антигены (замки).**

По представленным экспериментальным реализациям гауссовских случайных процессов (сигналов-замков) (см. например Рис.2) найти значения параметров $\boldsymbol{\rho_i}, \boldsymbol{\sigma_i}$ и $\boldsymbol{k_i}$, для которых случайные гауссовские процессы, описываемые стохастическими уравнениями (1.2), максимально приближают представленные экспериментальные реализации (сигналы).

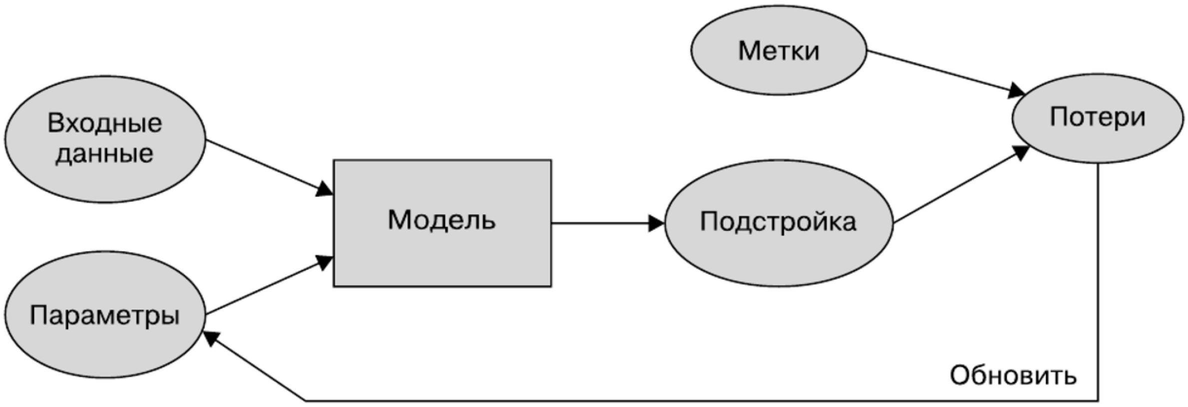
b) **Задача поиска успешной ответной реакции иммунной системы**.

Найти функции $\boldsymbol{u_i(t)}$, и $\boldsymbol{R_i(t)}, \boldsymbol{i = 1, 2, \dots\ n, 0 \le t \le T}$ иммунного ответа (ключи), реализующие выполнение условия (1.5).

2.Задача оценки неизвестных параметров реализаций гауссовских случайных процессов.

Поиск неизвестных параметров гауссовского случайного процесса с помощью нейронной сети.

Машинное обучении – это обучение программ путем предоставления компьютеру учиться на собственном опыте, а не путем ручного кодирования отдельных шагов.



$r_i(t)$	ρ_i	σ_i	k_i	MSE
1	2	3	4	5
1	10.041866	1.4134887	0.66909146	1.6530183913
2	4.7783995	1.1483144	0.80656379	1.4967315975
3	15.092849	1.0731053	0.89025241	1.6090420344
4	45.215565	1.0186287	0.94579828	1.0758478421
5	49.840149	1.1152391	0.51695204	2.1015052742
6	30.051739	1.0640465	1.2193501	1.6033914196
7	20.075294	1.1122452	0.66497195	1.6146535328
8	35.348888	1.0703243	1.3656757	2.6905345959
9	25.381662	1.7355775	1.0270127	2.2265286318

Здесь MSEL -функция среднеквадратичной ошибки между гауссовским процессом с найденными значениями параметров и неизвестным гауссовским процессов $r_i(t)$.

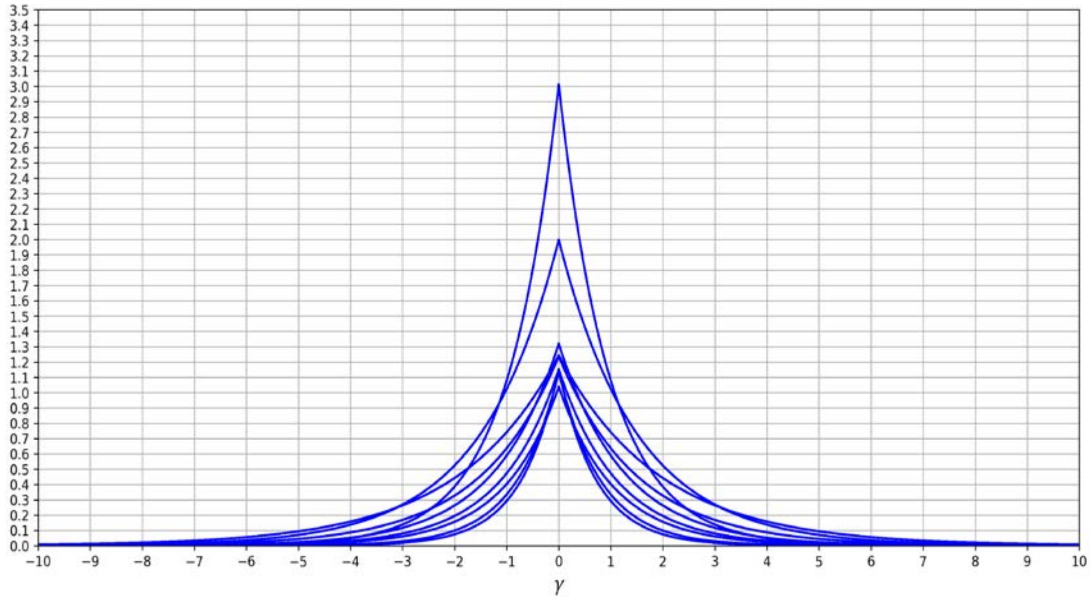


Рис. 3. График корреляционных функций гауссовских стационарных процессов при найденных параметрах

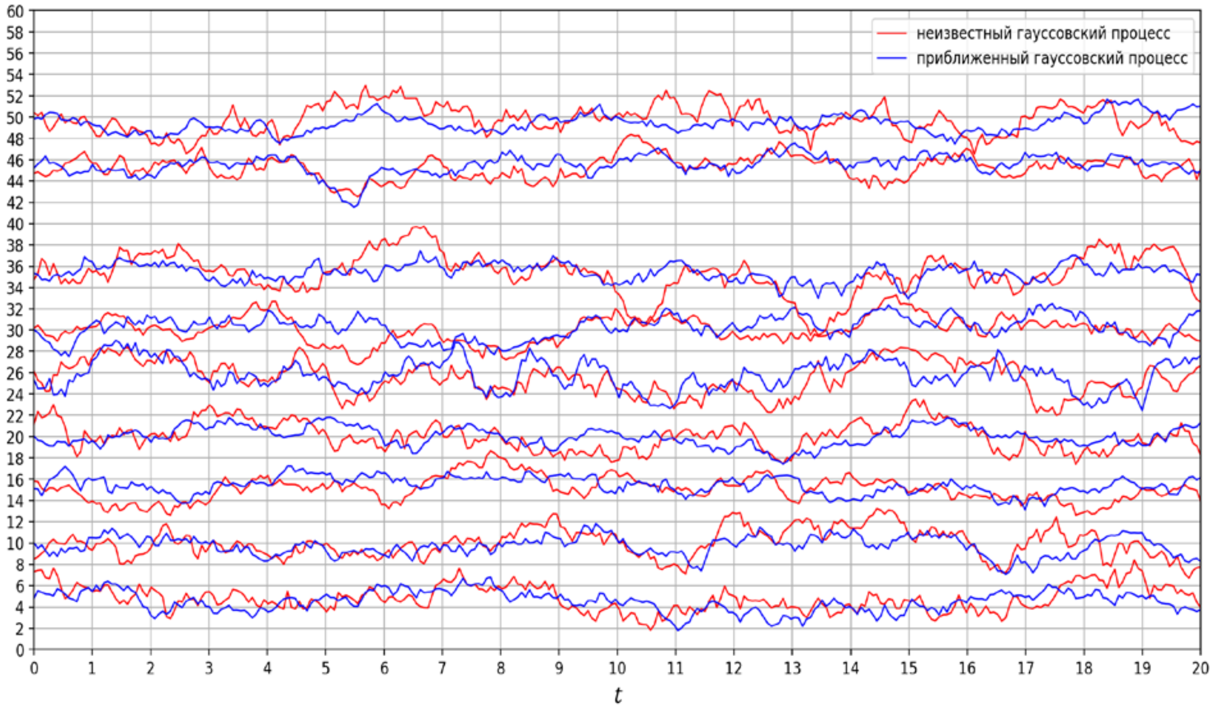


Рис. 4 Реализации неизвестных и приближенных гауссовских стохастических процессов.

Используя формулу (3.7) и найденные параметры ρ_i, σ_i и k_i в таблице 4.1, можно оценить ошибку прогнозирования по всем возможным реализациям неизвестного гауссовского случайного процесса $r_i(t)$ воспользовавшись формулой (3.12), а также вычислим относительную ошибку δ_i для ρ_i.

Таблица.2. Ошибка прогнозирования по реализациям процесса $r_i(t)$ и относительная ошибка δ_i

$r_i(t)$	Δ_{r_i}	δ_i
1	1.3639760826908929	0.13582894680041466
2	0.9002119359820173	0.18839193666875642
3	0.7861544629364361	0.0520878770427264
4	0.7083616329303052	0.015666322712771703
5	0.849053754848424	0.017035538052834153
6	0.7729375982233355	0.025720228643784492
7	0.8445455058917578	0.04206889851235841
8	0.7820850592176259	0.022124742911789074
9	2.0564172584702	0.08101980313464895

Таблица.2. Ошибка прогнозирования по реализациям процесса $r_i(t)$ и относительная ошибка δ_i

3.**Поиск успешной ответной реакции иммунной системы**.

Решение этой задачи осуществляется с помощью уравнения Гамильтона - Якоби- Беллмана (Г-Б-Я уравнения) [5] с целью минимизации математического ожидания функционала (1.5).
Рассмотрим сначала случай реализации одного случайного гауссовского (сигнала) и одной управляемой функции $\boldsymbol{R(t)}$ иммунного ответа.
Пусть найдено решение задачи об оценке параметров $\boldsymbol{\rho}, \boldsymbol{\sigma}$ и $\boldsymbol{k}$ реализации случайного процесса (сигнала-замка). Тогда гауссовский случайный процесс можно представить в виде стохастического дифференциального уравнения.

$$\boldsymbol{dr(t) = \left(-k(r(t)-\rho) + R(t)\right) dt + \sigma\sqrt{2k} dW_t}, \quad (3.1)$$

с параметрами $\boldsymbol{\rho}, \boldsymbol{\sigma}$ и $\boldsymbol{k}$ найденными в результате решения первой из поставленных задач.
Обозначим через $\boldsymbol{W(r, R, \tau), \tau = T - t}$ минимальное значение функционала $\mathbb{E}[\sum_{i=1}^{n}(\boldsymbol{r_i(T) - R_i(T)})^2]$ (1.5), которое может быть достигнуто в процессе успешного распознавания антигена (замка) Т-клетками (ключом) в задаче (1.3) – (1.5) в момент времени t=T.

Функция $\boldsymbol{W(r,R,\tau;\rho)}$, $\boldsymbol{\tau = T - t}$ является решением следующей задачи Коши для уравнения Г-Я-Б [3,4]:

$$\frac{\partial W}{\partial \tau} = -k(r-\rho)\frac{\partial W}{\partial r} + \min_{|u|\le M}\left\{\frac{\partial W}{\partial R}u\right\} + \sigma^2 k\frac{\partial^2 W}{\partial r^2}, \tag{3.2}$$

$$W(r,R,0;\rho) = (r-R)^2 \tag{3.3}$$

Синтез управления ответной реакции иммунной системы определяется равенством [6]

$$u(r,R,\tau;\rho) = \begin{cases} -M, & W_R(r,R,\tau;\rho) > 0 \\ M, & W_R(r,R,\tau;\rho) < 0 \\ \text{не определено}, & W_R(r,R,\tau;\rho) = 0 \end{cases}$$

Здесь и далее индексы внизу у функции $\boldsymbol{W}$ означают вычисление соответствующих частных производных.

Пусть $\boldsymbol{W_R > 0}$. Решение задачи $(3.2)-(3.3)$ в этом случае обозначается через $\boldsymbol{W^+(r,R,\tau)}$**.** Это решение имеет вид:

$$\begin{gathered} W^+(r,R,\tau,\rho) = \big(Z(r,\tau;\rho) - (R - M\tau)\big)^2 + \sigma^2\left(1 - e^{-2k\tau}\right) \\ Z(r,\tau;\rho) = e^{-k\tau}(r-\rho)/k + \rho \end{gathered} \tag{3.4}$$

В силу условия $\boldsymbol{W_R > 0}$ решение, представленное формулой (3.4) справедливо лишь в области

$$D^+ = \{r,R,\tau;\rho\colon\ R > Z(r,\tau;\rho) + M\tau\} \tag{3.5}$$

Поступая аналогично в случае, когда $\boldsymbol{W_R < 0}$ получим решение задачи $(3.2)-(3.3)$ $\boldsymbol{W^-(r,R,\tau)}$**:**

$$W^-(r,R,\tau;\rho) = \big(Z(r,\tau;\rho) - (R + M\tau)\big)^2 + \sigma^2\left(1 - e^{-2k\tau}\right), \tag{3.6}$$

которое справедливо в области

$$D^- = \{r,R,\tau;\rho\colon\ R < Z(r,\tau;\rho) - M\tau\} \tag{3.7}$$

Рассмотрим функцию

$$W(r,R,\tau;\rho) = \begin{cases} W^+(r,R,\tau;\rho), & (r,R,\tau;\rho) \in D^+ \\ W^-(r,R,\tau;\rho), & (r,R,\tau;\rho) \in D^- \\ W^0(r,R,\tau;\rho), & (r,R,\tau;\rho) \in D^0 \end{cases} \tag{3.8}$$

Важно отметить, что при решении задачи успешного распознавания и построения ответной иммунной реакции в задаче $(1.3)-(1.5)$ **учитывалось лишь возможные реализации Винеровского процесса.** Однако, при этом не принималось во внимание распределение случайной величины $\boldsymbol{r(t)}$ **по гауссовскому закону с найденными в результате решения первой задачи приближенными значениями параметров** $\boldsymbol{\rho, \sigma}$ **и** $\boldsymbol{k}$**,** для которых отклонение экспериментально полученной реализации от гауссовского случайного процесса со значениями этих параметров является минимальным.

Поэтому необходимо произвести операцию осреднения функции $\boldsymbol{W(r, R, \tau)}$ по всем реализациям гауссовского распределения $\boldsymbol{r(\tau)}$:

$$\overline{W}(R,\tau;\rho) = \int_{-\infty}^{+\infty} W(r,R,\tau)\, P_\sigma(r-\rho)dr$$

$$P_\sigma(r-\rho) = \frac{1}{2\sqrt{\pi}\sigma} e^{-\frac{(r-\rho)^2}{2\sigma^2}} \tag{3.12}$$

Вычисляя производную функции $\boldsymbol{\overline{W}(R,\tau;\rho)}$ по переменной $\boldsymbol{R}$ в равенстве (3.13), получим **синтез управления ответной реакции иммунной системы** в форме функции, зависящей только от $\boldsymbol{R}$, $\boldsymbol{\tau}$ и значений параметра $\boldsymbol{\rho}$, который определяется следующими равенствами:

$$U(R,\tau;\rho) = \begin{cases} -M, & R > \rho + M\tau \\ M, & R < \rho - M\tau \\ 0, & \rho - M\tau \le R \le \rho + M\tau \end{cases} \tag{3.14}$$

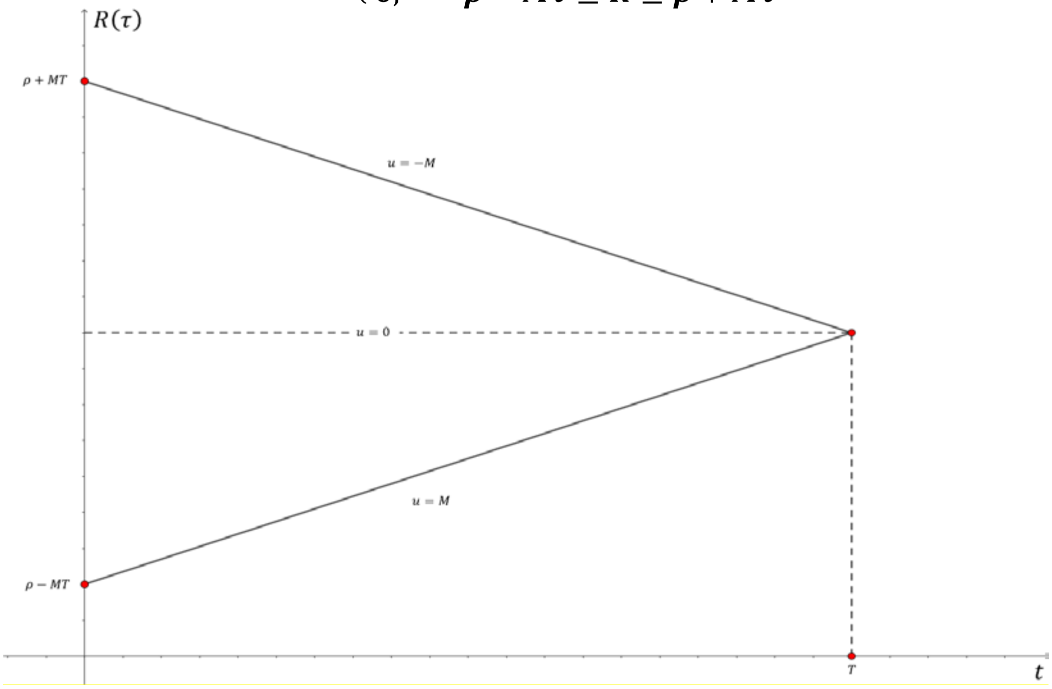


Рис. 5 Графическое представление синтеза управления, $\boldsymbol{0 < M \le \frac{\rho}{T}}$.

В области $\boldsymbol{D^0}$происходит неуправляемое движение под действием случайных возмущений. Если в результате этого движения фазовая траектория попадает в область $\boldsymbol{D^-}$ или $\boldsymbol{D^+}$, то происходит коррекция движения под действием управлений $\boldsymbol{U(R,\tau) = \pm M}$.

В общем случае функция $\boldsymbol{W(\bar{r}, \bar{R}, \tau), \bar{r} = (r_1, r_2, \dots, r_n), \bar{R} = (R_1, R_2, \dots, R_n), \tau = T - t}$ может быть представлена в виде суммы функций

$$W(\bar{r}, \bar{R}, \tau) = \sum_{i=1}^{n} W_i(r_i, R_i, \tau), \tag{3.15}$$

4.Динамика изменения численности антигена в случае успешной адаптации иммунной системы.

Пусть адаптация иммунной системы завершилась успешно, тогда стохастическое уравнение (3.1), описывающее динамику показателей роста антигена (замков), принимает вид:

$$dr(t) = \big(-k(r(t)-\rho) + R(t)\big)dt + \sigma\sqrt{2k}dW_t \qquad (4.1)$$

Если динамику численности антигенов можно описать уравнением Гомпертца, то:

$$dv(t) = \big[r(t)v(t)\big(S - log\big(v(t)\big)\big)\big]dt, \quad S\text{-}const>0.$$

Полагая $w(t) = log\,(v(t))$, получим следующее уравнение:

$$dw(t) = [r(t)(S - w(t))]dt$$

(4.2)

Рассмотрим систему стохастических уравнений (4.1), (4.2).

Функция $F(\,w, r, \tau)$, $\tau = T - t$, представляющая математическое ожидание величины популяции антигена w в момент времени $t = T$ является решением задачи Коши для уравнения Фейнмана-Каца-Колмогорова [1,2]:

$$\frac{\partial F}{\partial \tau} = r(S-w)\frac{\partial F}{\partial v} - k[\;\;(r-\rho+R(\tau)]\frac{\partial F}{\partial r} + \sigma_1^2 k \;\; \frac{\partial^2 F}{\partial r^2},$$

$$F(w, r, T) = w$$

(4.3)

В соответствии с полученными ранее равенствами (3.14), функция $R(\tau)$ определяется следящими соотношениями:

$$R(\tau) = \begin{cases} \qquad \rho + M(T-\tau) \\ \qquad \rho - M(T-\tau) \\ 0, \quad \rho - M(T-\tau) \le R(\tau) \le \rho + M(T-\tau) \end{cases}$$

$$0 \le \tau \le T$$

(4.4)

Решение задачи (4.3) находится в явном аналитическом виде:

$$F(w, r, \tau) = S - (S-w)e^{z_1(r,\tau)+z_2(\tau)}$$

$$z_1(r,\tau) = -\rho\tau + \frac{r-\rho}{k}\big(e^{-k\tau} - 1\big) + \int_0^\tau R(s)\big(1 - e^{-ks}\big)ds$$

$$z_2(\tau) = \frac{\sigma^2}{k}\int_0^\tau \quad (e^{-k\tau} - 1)^2 ds$$

Для получения окончательного результата необходимо дополнительно вычислить математическое ожидание функции $F\;(w, r, \tau)$ по всем гауссовским распределениям величин r :

$$\overline{F}(w,\tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(w,\xi,\tau)P \quad (\xi - \rho)d\xi$$

$$P \quad (\xi - \rho) = 2\sigma \quad \sqrt{\pi k} \quad e^{\frac{-(\xi-\rho)^2}{4\sigma_1^2 k_1}}$$

Литература

1. R. S. Liptser, A. N. Shiryaev. Statistic of random processes. 1977, Springer, v. 394.
2. Oksendal B. Stochastic Differential Equations. 2000, Springer.

3. Джереми Х., Сильвейн Г. Глубокое обучение с fastai и PyTorch: минимум формул, минимум кода, максимум эффективности. — СПб.: Питер, 2022, — 624.

4. Пойнтер Я. Программируем с PyTorch: Создание приложений глубокого обучения. — СПб.: Питер, 2020, — 256 с.

5. Peng S. Stochastic Hamilton -Jacobi-Bellman equation. 1992, SIAM Journal on Control and Optimization, V.30, 2. httpps://doi.org./101137/0330018.

6. Bratus A. S. Numerical solution for the random media. 1971, Space Research. V. 9,

Спасибо за внимание.