

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0972.2014.04.037

癌症的系统生物学模型研究进展

周建平^{a, b*}

(攀枝花学院 a. 医学院; b. 附属医院 四川 攀枝花 617000)

摘要:系统生物学研究采用的是系统性的研究方法,即获取并整合目标系统不同层次的生物学信息,构建适用于该生物系统的数学模型,对该系统的特征性行为进行系统性研究。癌症是一种复杂的生物系统,已成为系统生物学的热点领域。癌症的系统生物学模型是对传统的癌症动物模型的补充,主要包括:统计推断模型、生化网络模型、以及组织水平模型等。本文综述了这些系统模型方法在癌症研究中的应用情况及其取得的重要研究成果。

关键词:癌症;系统生物学;数学模拟

中图分类号:R34 文献标志码:A 文章编号:1003-0972(2014)04-0619-06

Progress in Systems Biological Modeling of Cancer

Zhou Jianping^{a, b*}

(a. Department of Medicine; b. Affiliated Hospital, Panzhihua University, Panzhihua 617000, China)

Abstract: Systems biology is a biology-based inter-disciplinary field which focuses on complex interactions within biological systems. Systems biological study can integrate multi-dimensional data describing the target biological system at different levels, and establish mathematical models of the system to study the characteristic behaviors of the system by virtual simulation, interference and forecasts. As complex biological systems, cancers have been extensively studied in systems biology. Systems biology models of cancers, including statistics-based models, signaling and metabolic biochemical models and tissue-level models are valuable supplement to traditional animal models in cancer research. In this review, some valuable mathematical modeling efforts made in cancer systems biology were overviewed.

Key words: cancer; systems biology; mathematical modeling

0 引言

癌症系统生物学是一个试图整合不同层次信息以理解癌症生物系统如何行使功能的领域。其主要研究方法是:综合运用多源数据,并用数学语言描述系统中的所有组件及其相互关系,期望最终能够建立针对特定癌症系统的数学模型^[1]。癌症系统生物学模型,是对传统的动物体内模型的补充,是结合许多不同学科领域,透过彼此相互的合作,建立的可定量模拟癌症系统内各种相互作用和关键行为的模型^[2]。本文综述了部分具有代表性的癌症模型研究工作,展望了未来癌症系统生物学的研究方向,探讨了其对癌症的生物学研究和临床实践可能带来的影响。

1 统计学模型

统计学方法是一种经典的生物学研究方法,癌症统计学模型主要用于鉴别癌症的某些基本特征,发现有价值的癌症分子靶标,或预测癌细胞内各种分子互作网络的拓扑结构等,有助于发现致癌过程中的关键分子事件和途径。

1.1 基因聚类模型

1.1.1 转录谱模型 细胞癌变源于基因组的遗传学或(和)表观遗传学变异,癌细胞的转录谱必然不同于正常组织细胞。转录谱的独特变异,可以作为特定癌症在转录水平上的基本特征,用于对特定癌症的鉴别、亚型鉴定或预测肿瘤对特定治疗方案的反应。构建基于癌症转录谱的聚类模型,首先需

收稿日期:2014-04-20;修订日期:2014-07-28;*.通信联系人, E-mail: pzhzhjp@163.com

基金项目:国家自然科学基金项目(81301893)

作者简介:周建平(1981-),男,四川乐山人,讲师,博士,主要从事癌症靶向药物作用机制及其系统生物学研究工作。

要获得癌细胞全基因组的转录数据,然后采用数学方法或数学与实验相结合的方法分析这些数据,最后得出特定的聚类结果。聚类分析的每个亚类均代表着一组数量相对较少,但高度相关的转录物。常用的聚类分析方法有:分级聚类、 k 均值聚类、支持向量、人工神经网络,以及基于等位基因的相对表达量的分类方法等。通过统计模型聚类分析得到的癌症转录特征,可以视为癌症在基因表达水平的一个函数,用于预测包括非小细胞肺癌和小儿白血病^[3-4]在内的多种肿瘤的复发率和总体生存率。此外,转录分类模型还被用于预测肿瘤对化疗药物的反应,显示其具有重要的潜在临床应用价值。

1.1.2 基因功能分类模型 根据不同基因在生理和功能上的相关性,将基因分组为特定的功能模块,用于对转录活性、蛋白质活化等生物学功能在癌变过程中发生了变异的基因进行分组。例如,为了鉴别人类乳腺癌和前列腺癌等肿瘤中哪些信号通路活性发生了变异,Subramanian等开发了一种基于转录组数据的基因集合富集分析法(Gene Set Enrichment Analysis)^[5]及其他相关分析工具,实现了对癌细胞基因表达数据的聚类分析。此外,通过整合蛋白质互作网络和基因表达的数据,也能将肺癌和乳腺癌等癌症的癌变相关基因进行分类^[6-7]。这种基于基因功能进行聚类的模型分析方法获得的聚类结果,与实验方法确定的癌变相关通路的成员基因是一致的^[8-10],说明这种聚类方法是一种有效的癌症系统分析方法。然而,这种方法还有很大的局限性。由于人类对真核细胞中基本生物学信息的认识还极其有限,我们现在用于建立这种模型的基因功能信息是片面、不完整,甚至不准确的。因此,现有的基于基因功能的聚类模型,并不能准确而完整地描述癌症这一复杂生物系统所蕴含的所有信息。对癌症相关基因的功能解析,仍然显得任重而道远。

1.2 信号网络结构推断模型

癌症信号网络结构的推断模型,主要是通过区分调控元件的靶标同源性和在网络中的离散状态,定性地建立起基因间的相互作用,可用于推断癌细胞内关键分子调控网络的拓扑结构,阐明重要的遗传相互作用,确定关键调控位点等。

1.2.1 信号通路推断模型 信号通路推断模型,是仅基于单条或几条密切相关的通路而构建的亚细胞网络模型,能采用不同形式的实验数据,在转录或信号转导水平,对目标通路中基因间的调控关

系进行预测。例如,在对凋亡信号通路的研究中,研究人员首先对促凋亡信号TNF的活性进行了实验干扰,然后设计了一种新的统计推断方法,将活性受到实验扰动的下游分子归为同一信号通路的“主要信号组分”^[11-12]。这表明,即便是如凋亡一样复杂的细胞效应,也能用少量经典的信号通路进行描述。对受体酪氨酸激酶的模型研究发现,受体酪氨酸激酶与下游蛋白对接亲和力的线性叠加效应,使得不同的受体酪氨酸激酶信号转导通路间存在着复杂的通路串话^[13]。而这种高度复杂的信号转导系统,用传统的“单变量”生物学研究模式是很难对其进行全面而准确的解析。通过引入通路串话效应,这种模型甚至成功预测了药物组合治疗对癌细胞迁移能力的影响^[14]。这类模型分析方法的不足在于,所建立的模型缺乏延展性,很难扩展到对更大、更复杂网络的研究。因为建立网络结构推断模型,须引入先验信息,以缩小模型的网络搜索空间,增加推断的准确性。但是,这些先验信息的引入也限制了其进一步发展的空间。

1.2.2 基因组水平的网络推断模型 由于对人类基因组认识的局限性,现有的用于人类癌症研究的基因组水平网络推断模型其实是一种亚基因组水平模型,其采用的方法主要有贝叶斯网络推断方法和概率布尔网络方法等。贝叶斯网络推断方法,能根据基因间物理或功能上的联系,将数以千计的基因进行聚类分析。概率布尔网络方法,是一种半定量的网络分析方法,适用于对大规模生物系统的拓扑结构研究。在一项对黑色素瘤的研究中,研究人员在布尔网络分析方法中引入了“种子”基因的概念^[15],将有相互作用的一组基因作为建立网络模型的起点,然后通过迭代延伸的方式,将与该初始网络有关联的其他基因逐渐包含到模型中,并最终成功构建了亚基因组水平的网络推断模型。虽然这类网络推断方法在用“合成数据”进行验证的时候都表现得非常稳定,但当真正用于对实验获得的基因表达数据集进行分析时,却往往表现欠佳^[16]。这说明,即便是亚基因组的调控网络也是高度复杂的,要构建出理想的网络推断模型,必须采用大规模数据集。

2 生化反应网络模型

生化反应网络模型与统计学模型不同,其模型系统内的基因、蛋白质,以及生化代谢物间的相互作用关系都是已经确知的。这类模型中的网络连接

都是基于已知的分子间相互作用,而不是建立在统计相关性推断上的。因此,重要的生化反应特征数据是构建生化反应网络模型的基础。这些生化反应信息包括反应的化学计量参数、热力学特性、酶活力、浓度变化模式,以及反应速率常数等。

2.1 化学计量模型

生化反应网络最基本的数学表达形式就是化学计量模型。这种模型仅用反应物和产物的数量关系,来描述生物分子间的相互转换作用。在癌症研究中,化学计量模型被广泛用于人类代谢网络^[17]、信号转导网络^[18]、转录和翻译网络^[19],以及基因调控网络^[20]的研究。构建化学计量模型,首先要将反应网络转化为化学计量方程组,然后用数学语言描述这些计量方程,最后才能将其转化成可运算的模型。除此之外,还需要一些基于约束条件的分析运算工具,用于对模型进行性能评价,指导模型验证和优化。约束条件可以是生化反应的规模、流量、能量、电荷和热力学限制等环境或理化约束因子,它们主要用作模型的平衡语句,约束模型的运行空间。该约束语句代表着一个由所有允许的网络状态构成的解空间,可以用来描述生化网络系统所有可能的功能或允许出现的表型。迄今为止,最大的人类化学计量模型是人类总体代谢网络^[17]模型。该模型由1496个基因和3748个反应构成的88条代谢通路组成。除了具有一般网络计量模型的功能外,还能用于分析网络拓扑结构与人体代谢疾病^[21]之间的关系。该模型为人类所有200多种组织细胞及其癌变细胞的代谢网络研究奠定了基础,是人类系统生物学研究的重要里程碑。

2.2 动力学模型

动力学模型由生化反应网络加上反应速率常数构成,基本运算单元是常微分方程,其规模远小于全基因组模型,常用于精确量化许多重要的分子过程,如反馈和前馈调节、竞争性抑制、翻译后修饰和转录调控等。这种基于常微分方程的网络模型,在计算分子的生成和消耗速率时,依据的规则是质量作用定律。由于很难获得网络中所有反应的速率常数,人们常采用米氏近似或时间刻度分离等方法,简化模型假设。动力学模型不需稳态假设,适用于研究复杂的分子动力学过程。在癌症研究中,小规模的动力学模型现在主要用于重现一些关键的反应细节,帮助人们更好地认识细胞癌变的复杂分子机制。下面列举了一些这方面的研究成果。

转录因子 NF- κ B 的活性异常与肿瘤发生、恶

性转化,以及化疗耐受密切相关。研究者用动力学模型分析了不同亚型的 NF- κ B 激酶(I κ B)与 NF- κ B 活性的相关性^[22],发现 I κ B α 通过负反馈机制,能快速消减 NF- κ B 的活性;而 I κ B β 和 I κ B ϵ 则是对 NF- κ B 活性起稳定作用。肿瘤抑制基因 p53 和 MDM2 癌基因之间负反馈回路的动力学模型^[23]分析,发现对蛋白质生成速率的低频干扰,会对 p53-Mdm2 系统的信号振幅产生剧烈的影响。p53 响应 DNA 损伤的反应动力学模型^[24]显示,在随机设定双链断裂位点的初始数目和 DNA 修复过程的情况下,p53 和 Mdm2 的表达丰度呈现协同振荡的关系。MAPK 通路的动力学模型研究发现^[25-26],决定 MAPK 通路活化持续时间的最重要因素是一种反馈抑制机制,该反馈机制控制着 MAPK 活化信号的衰减过程,其作用强度的不同会导致由不同信号分子激活的 MAPK 通路的活性存在显著差异。

3 肿瘤微环境和组织水平模型

细胞外基质、“宿主”细胞、胞外信号因子,以及局部组织的代谢状态等,构成了癌细胞生长和转化的微环境。描述这类复杂的环境因子需要大量的参数。根据所采用参数类型的不同,癌症的组织模型可分为非连续体模型(也叫“基于主体的模型”)和连续体模型^[27-28]。前者适用于被研究单元数量较少的情况;而后者更适合在研究对象数量较大,构建非连续体模型成本过高的时候。癌症的组织模型主要用于整合影响癌症的生物环境方面的信息,对机体中的组织癌变过程进行多维度的考察。

3.1 连续体模型

连续体模型可用于描述和模拟癌变过程中,细胞内外因素之间的相互作用,是一种强大的癌症系统研究工具。在连续体模型中,与癌细胞相互作用的各种环境因子被理想化的描述为连续分布变量,并采用偏微分方程计算各环境因素的作用强度。连续体模型已做研究的微环境因素包括缺氧对细胞周期进程的影响^[29]、机械作用力对肿瘤侵袭的影响^[30]以及细胞外基质的相互作用^[31]等。为了研究结肠直肠癌病人^[32-33]结肠隐窝内癌细胞种群的动态变化规律,研究人员利用连续体模型描述了肿瘤干细胞、分化中的细胞和已分化细胞之间的相互作用,并从组织水平上对肿瘤侵袭和肿瘤块的生长进行了定量预测。除了这种单相模型之外,也有模型将实体瘤看做一个多相体系,既有“固定相”,也有

“移动相”,模型既要考虑不同相之间的质量转移和调控关系,也要描述不同相间细胞增殖速率和凋亡率的差异.在研究养分的有效性、力学参数^[34]以及肿瘤细胞的突变率等环境因子对肿瘤侵袭和转移的影响规律时,这些环境因子的非线性变化模式以及彼此间的组合效应也是模型构建时须描述的重要参数.

3.2 基于主体的模型

考虑到在真实的体内肿瘤微环境中,环境因子对癌细胞个体的影响其实是高度不均一和间断性的^[35].基于主体(即癌细胞)的非连续体模型将单个癌细胞描述成一个占据特定位置和空间的离散实体,并根据预设的规则描述细胞之间以及细胞与环境因子间断断续的相互作用^[36].这类模型描述的肿瘤微环境,是一个存在于特定空间中的,由不同类型的细胞、遗传因素和环境因素等构成的多功能实体.基于主体的模型对系统的起始状态敏感,通过计算特定时间段内发生某事件的概率,可用于模拟癌变过程中的某些随机现象.这类随机现象包括肿瘤细胞的立体形态^[37]、免疫系统的监视^[38]、血管生成^[39]和细胞运动的动力学特征等^[40].有的模型甚至用胞外信号、血流量和组织降解等方面的多种参数,模拟了肿瘤血管生成时的时空变化模式^[41].

随着对肿瘤微环境的深入研究,人们越来越倾向于将连续体模型和非连续体模型的环境参数纳入统一的“杂合”模型中,用模块化方法分别描述具有不同分布特征的环境因子.例如,为了研究癌细胞内的决策过程对肿瘤恶性生长^[31]的影响,研究模型就既考虑细胞外生物分子分布的连续性,也描述了细胞位置的不连续性.在另一项研究中,研究者为了模拟脑部实体肿瘤的生长过程^[42],甚至

采用集成整合的方式,直接将一个受体信号通路的连续体模型,一个胞内转录调节网络,与相关细胞周期动力学特征和细胞移动的三维数据等进行了整合,形成了一个更大更复杂的非连续体模型.这种集成技术,通过综合运用不同的尺度和复杂度的各种串联信息,实现了对生物系统的多尺度嵌套式描述,加深了人们对癌症的认识.

4 结语

癌症发生和转化机制的高度复杂性,推动了癌症系统生物学模型研究的迅速发展.强大的高通量检测新技术、标准化的数据传输格式、开放的网络数据库构成了癌症系统生物学模型开发的基础.癌症的计算机模型是对癌症系统特征的数学描述,在癌症基础研究、抗癌药物研发及癌症临床诊疗研究中都有潜在的应用价值^[43].

现有的癌症系统生物学模型主要包括统计学模型、生化反应网络模型和组织水平模型等.统计学模型主要用于鉴别癌症的生物学特征,临床上可用于癌症诊疗方法有效性的预测,辅助癌症治疗方法的选择.生化反应网络模型,能以较高的分辨率,动态的描述癌细胞内的分子作用网络,实现对癌细胞信号转导和代谢活动的精细模拟.癌症的组织水平模型,能有效地描述癌细胞与组织微环境间的相互作用,可整合多种异源数据,同时对癌症进行多尺度多层次的模拟分析.随着生物检测技术的迅速发展,以及机器运算能力的指数级增长,癌症的系统生物学模型开发和分析技术必将以一种令人振奋的速度得到完善.我们相信,随着癌症系统生物学模型的分辨率、研究规模和预测能力的逐步提高,系统生物学研究方法必将进一步推动癌症临床医学诊断和治疗技术的快速发展.

参考文献:

- [1] Iglesias P. *Systems Biology: the role of engineering in the reverse engineering of biological signaling* [J]. *Cells*, 2013, 2 (2): 393-413.
- [2] Faratian D, Bown J, Smith V A, et al. *Cancer systems biology* [C] // Yan Q. *Systems biology in drug discovery and development*. New Jersey: Humana Press, 2010: 245-263.
- [3] Chen H Y, Yu S L, Chen C H, et al. *A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer* [J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356 (1): 11-20.
- [4] Yeoh E J, Ross M E, Shurtleff S A, et al. *Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling* [J]. *Cancer Cell*, 2002, 1 (2): 133-143.
- [5] Subramanian A, Tamayo P, Mootha V K, et al. *Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles* [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102 (43): 15545-15550.
- [6] Tucker-Kellogg G, Lee E, Chuang H Y, et al. *Inferring pathway activity toward precise disease classification* [J]. *PLoS Computational Biology*, 2008, 4 (11): e1000217.

- [7] Chuang H Y , Lee E , Liu Y T , et al. *Network-based classification of breast cancer metastasis* [J]. *Molecular Systems Biology* ,2007 (3) : 140-144.
- [8] Saal L H , Johansson P , Holm K , et al. *Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity* [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,2007 ,104 (18) : 7564-7569.
- [9] Smid M , Wang Y , Zhang Y , et al. *Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse* [J]. *Cancer Research* ,2008 ,68 (9) : 3108-3114.
- [10] Yu J X , Sieuwerts A M , Zhang Y , et al. *Pathway analysis of gene signatures predicting metastasis of node-negative primary breast cancer* [J]. *BMC Cancer* ,2007 ,7 : 182-186.
- [11] Miller-Jensen K , Janes K A , Brugge J S , et al. *Common effector processing mediates cell-specific responses to stimuli* [J]. *Nature* ,2007 ,448 (7153) : 604-608.
- [12] Janes K A , Albeck J G , Gaudet S , et al. *A systems model of signaling identifies a molecular basis set for cytokine-induced apoptosis* [J]. *Science* ,2005 ,310 (5754) : 1646-1653.
- [13] Gordus A , Krall J A , Beyer E M , et al. *Linear combinations of docking affinities explain quantitative differences in RTK signaling* [J]. *Molecular Systems Biology* ,2009 ,5 (235) : 20-25.
- [14] Kumar N , Afeyan R , Kim H D , et al. *Multipathway model enables prediction of kinase inhibitor cross-talk effects on migration of Her2-overexpressing mammary epithelial cells* [J]. *Molecular Pharmacology* ,2008 ,73 (6) : 1668-1678.
- [15] Hashimoto R F , Kim S , Shmulevich I , et al. *Growing genetic regulatory networks from seed genes* [J]. *Bioinformatics* ,2004 ,20 (8) : 1241-1247.
- [16] Soranzo N , Bianconi G , Altafini C. *Comparing association network algorithms for reverse engineering of large-scale gene regulatory networks: synthetic versus real data* [J]. *Bioinformatics* ,2007 ,23 (13) : 1640-1647.
- [17] Duarte N C , Becker S A , Jamshidi N , et al. *Global reconstruction of the human metabolic network based on genomic and bibliomic data* [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ,2007 ,104 (6) : 1777-1782.
- [18] Papin J A , Hunter T , Palsson B O , et al. *Reconstruction of cellular signalling networks and analysis of their properties* [J]. *Nature Review Molecular Cell Biology* ,2005 ,6 (2) : 99-111.
- [19] Feist A M , Hergard M J , Thiele I , et al. *Reconstruction of biochemical networks in microorganisms* [J]. *Nature Review Microbiology* ,2009 ,7 (2) : 129-143.
- [20] Gianchandani E P , Papin J A , Price N D , et al. *Matrix formalism to describe functional states of transcriptional regulatory systems* [J]. *PLoS Computational Biology* ,2006 ,2(8) : e101.
- [21] Papin J A , Palsson B O. *The JAK-STAT signaling network in the human B-cell: an extreme signaling pathway analysis* [J]. *Biophysical Journal* ,2004 ,87 (1) : 37-46.
- [22] Hoffmann A , Levchenko A , Scott M L , et al. *The ikappaB-NF-kappaB signaling module: temporal control and selective gene activation* [J]. *Science* ,2002 ,298 (5596) : 1241-1245.
- [23] Geva -Zatorsky N , Rosenfeld N , Itzkovitz S , et al. *Oscillations and variability in the p53 system* [J]. *Molecular Systems Biology* ,2006 ,2 : 2006.0033.
- [24] Ma L , Wagner J , Rice J J , et al. *A plausible model for the digital response of p53 to DNA damage* [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,2005 ,102 (40) : 14266-14271.
- [25] Asthagiri A R , Lauffenburger D A. *A computational study of feedback effects on signal dynamics in a mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway model* [J]. *Biotechnology Progress* ,2001 ,17 (2) : 227-239.
- [26] Brightman F A , Fell D A. *Differential feedback regulation of the MAPK cascade underlies the quantitative differences in EGF and NGF signaling in PC12 cells* [J]. *FEBS Letters* ,2000 ,482 (3) : 169-174.
- [27] Araujo R P , McElwain D L. *A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling* [J]. *Bulletin of Mathematical Biology* ,2004 ,66 (5) : 1039-1091.
- [28] Bellomo N , Preziosi L. *Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system* [J]. *Mathematical and Computer Modelling* ,2000 ,32 (3/4) : 413-452.
- [29] Alarcon T , Byrne H M , Maini P K. *A mathematical model of the effects of hypoxia on the cell-cycle of normal and cancer cells* [J]. *Journal of Theoretical Biology* ,2004 ,229 (3) : 395-411.
- [30] Ambrosi D , Mollica F. *The role of stress in the growth of a multicell spheroid* [J]. *Journal of Mathematical Biology* ,2004 ,48 (5) : 477-499.
- [31] Anderson A R A. *A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion* [J]. *Mathematical Medicine and Biology* ,2005 ,22 (2) : 163-186.
- [32] dOnofrio A , Tomlinson I P. *A nonlinear mathematical model of cell turnover , differentiation and tumorigenesis in the intestinal crypt* [J]. *Journal of Theoretical Biology* ,2007 ,244 (3) : 367-374.
- [33] Johnston M D , Edwards C M , Bodmer W F , et al. *Mathematical modeling of cell population dynamics in the colonic crypt and in colorectal cancer* [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,2007 ,104 (10) : 4008-4013.

- [34] Macklin P, Lowengrub J. *Nonlinear simulation of the effect of microenvironment on tumor growth* [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2007, 245 (4): 677-704.
- [35] Rew D A. *Tumour biology, chaos and non-linear dynamics* [J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 1999, 25 (1): 86-89.
- [36] Deisboeck T S, Zhang L, Yoon J, et al. *In silico cancer modeling: is it ready for prime time?* [J]. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2009, 6 (1): 34-42.
- [37] Kansal A R, Torquato S, Harsh G I, et al. *Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton* [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2000, 203 (4): 367-382.
- [38] Mallet D G, De Pillis L G. *A cellular automata model of tumor-immune system interactions* [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2006, 239 (3): 334-350.
- [39] Bauer A L, Jackson T L, Jiang Y. *A cell-based model exhibiting branching and anastomosis during tumor-induced angiogenesis* [J]. *Biophysical Journal*, 2007, 92 (9): 3105-3121.
- [40] Mansury Y, Deisboeck T S. *The impact of "search precision" in an agent-based tumor model* [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2003, 224 (3): 325-337.
- [41] McDougall S R, Anderson A R A, Chaplain M A J. *Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: Clinical implications and therapeutic targeting strategies* [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2006, 241 (3): 564-589.
- [42] Zhang L, Athale C A, Deisboeck T S. *Development of a three-dimensional multiscale agent-based tumor model: simulating gene-protein interaction profiles, cell phenotypes and multicellular patterns in brain cancer* [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2007, 244 (1): 96-107.
- [43] 宋添添, 崔庆华. 系统生物学在医学研究中的应用 [J]. *中国医学前沿杂志*, 2013, 5 (5): 21-26.

责任编辑:任长江

(上接第609页)

参考文献:

- [1] Olsen E, Pilkerton S, Garland J, et al. *Extending Strategies for optimal bucking to harvesting and site preparation* [J]. *Western J of Applied Forestry*, 1990, 5 (1): 12-15.
- [2] Lembesky M, Chi U. *Decision simulators speed implementation and improve operations* [J]. *Interfaces*, 1984, 14 (4): 1-15.
- [3] Sessions J, Olsen E, Garland J. *Tree bucking for optimal stand value with log allocation constraints* [J]. *Forest Science*, 1989, 35 (1): 271-276.
- [4] 倪元增. 最优原条造材的探讨 [J]. *东北林学院学报*, 1979 (1): 109-114.
- [5] 王景欣, 王景昌. 原条量材优化理论 [M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 1992.
- [6] 马继东. 原条量材优化决策系统的研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2007.
- [7] Sedgewick R, Wayne K. *Algorithms fourth edition* [M]. [S. l.]: Pearson Education, 2011.
- [8] Wikipedia. Longest path problem [EB/OL] [2014-07-17]. http://en.wikipedia.org/wiki/Longest_path_problem.
- [9] Ioannidou K, Mertzios G B, Nikolopoulos S D. *The longest path problem has a polynomial solution on interval graphs* [J]. *Algorithmica*, 2011, 61 (2): 320-341.
- [10] Mertzios G B, Corneil D G. *A simple polynomial algorithm for the longest path problem on cocomparability graphs* [J]. *SIAM Journal on Discrete Mathematics*, 2012, 26 (3): 940-963.
- [11] Mikael N. *Mathematical programming models for optimal log bucking* [M]. Stockholm, Sweden: Linköping University, 1985.
- [12] Session J. *Making better tree-bucking decisions: A network solution* [J]. *The Compiler*, 1998, 6 (1): 5-9.
- [13] 屈婉玲, 刘田, 张立昂, 等. 算法设计与分析 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2011.

责任编辑:郭红建