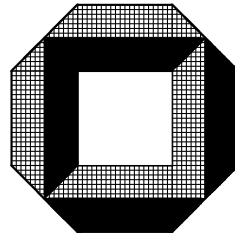


Seminar

Biologische Prinzipien in der Informatik



Universität Karlsruhe (TH)

Fakultät für Informatik

*Institut für Prozessrechentechne, Automation und
Robotik*

Prof. Dr. rer. nat. Brinkschulte

Manuel Nickschas

Florentin Picioroaga

Mathias Pacher

Sebastian Schuster

Alexander von Renteln

Sommersemester 2006

Humorale Immunantwort

Clemens Lode

Inhaltsverzeichnis

1	Humorale Immunantwort	2
1.1	Einleitung	2
1.2	Grundeigenschaften des Immunsystems	3
1.2.1	Grundsätzlicher Ablauf einer Immunantwort	3
1.2.2	Impfung	3
1.2.3	Aktive und passive Immunität	3
1.2.4	Die sekundäre Immunantwort	4
1.3	Humorale Immunantwort	5
1.3.1	B-Zellen	5
1.3.2	Aktivierung der T- und B-Zellen	5
1.3.3	Rolle der Antigene	5
1.3.4	Rolle der Antikörper	6
1.3.5	Klonale Selektion	6
1.4	Selbst-Fremd-Erkennung	7
1.5	Selbst-Fremd-Erkennung am Beispiel Bluttransfusion	7
1.6	Umsetzung in der Informatik	9
1.6.1	Interne Darstellung	9
1.7	Anwendung in der Informatik	14

Kapitel 1

Humorale Immunantwort

1.1 Einleitung

In dieser Ausarbeitung geht es darum, wie ein System möglichst effektiv Fremdkörper erkennen kann ohne von vornherein von deren Struktur zu wissen. Wichtige Punkte sind hier insbesondere die Unterscheidung von eigenen Körperzellen und Fremdkörpern wie auch das Verfahren wie sich das Immunsystem an die Umwelt anpasst.

Auf biochemische und biophysikalische Details wurden aus Gründen des Umfangs keine Rücksicht genommen, da sich die meisten Probleme in der Informatik nicht stellen. Für den zugrunde liegenden Algorithmus ist es irrelevant wie in der Realität z.B. zwischen den Zellen kommuniziert wird oder wie räumliche Strukturen erkannt werden.

Desweiteren beschränkt sich diese Ausarbeitung auf die humorale Immunantwort, d.h. die Abläufe im Blut. Die mit der humoralen eng verbundenen zelluläre Immunantwort konzentriert sich auf die Abläufe in der (infizierten) Zelle.

Primärer Augenmerk soll eine Anwendung in der Informatik sein, die am Ende besprochen wird. Das Problem ein System vor Fremdkörpern durch ein Immunsystem zu schützen entspricht, neben den Details der biologischen Umsetzung, im Grunde dem Problem der Mustererkennung. Konkret ist es die Suche nach effizienten Schablonen die eine möglichst grosse Vielzahl an Fremdkörpern erkennen, gleichzeitig aber nicht auf systemeigene Muster ansprechen.

1.2 Grundeigenschaften des Immunsystems

1.2.1 Grundsätzlicher Ablauf einer Immunantwort

- Makrophagen durchqueren den Körper und nehmen losgelöste Antigene oder ganze Fremdkörper mit Antigenen auf
- Aus den Antigenen werden sogenannte MHC-Moleküle gebildet die auf der Oberfläche präsentiert werden
- Eine T-Helfer-Zelle mit passendem Rezeptor für das präsentierte MHC-Molekül kann nun an der Makrophage andocken und wird dadurch aktiviert.
- Die aktivierte Zelle teilt sich und schüttet Chemikalien aus, die wiederum B-Zellen aktivieren
- Eine B-Zelle mit passendem Rezeptor reagiert auf die ausgeschütteten Chemikalien und kann direkt an das Antigen andocken (in diesem Fall ohne MHC-Molekül), fragmentiert es und präsentiert es ebenfalls an der Oberfläche. Die aktivierte T-Helferzelle dockt an das präsentierte Antigen der B-Zelle an und aktiviert diese.
- Die aktivierte B-Zelle teilt sich in Plasmazellen, die die Antikörper ausschütten und in langlebige Gedächtniszellen als Schutz für spätere Infektionen
- Die Antikörper binden sich an die Antigene und markieren so, dass der damit verbundene Fremdkörper von anderen spezialisierten Zellen zerstört werden soll

1.2.2 Impfung

Neben dem natürlichen Weg einer Infektion (z.B. Tröpfcheninfektion) besteht auch die Möglichkeit das eigene Immunsystem mittels einer Impfung mit der Krankheit zu konfrontieren. Dabei werden abgeschwächte Erreger (inaktivierte Bakterientoxine oder Viren, abgetötete oder geschwächte Bakterien oder auch isolierte Makromoleküle bzw. deren Fragmente) gespritzt oder eingenommen.

1.2.3 Aktive und passive Immunität

Aktive und passive Immunität betrifft die Herkunft der Antikörper . Aktive Immunität hat die Person, deren Immunsystem die Antikörper selbst, als Antwort auf die Präsenz von Pathogenen , produziert hat. Dabei spielt es keine Rolle ob diese Präsenz natürliche Gründe hat oder künstlich mit z.B. einer Impfung herbeigeführt wurde. Passive Immunität bezeichnet den direkten Übergang von Antikörpern entweder von einem Menschen auf den anderen (z.B. bei der Schwangerschaft, von der Mutter zum Kind) oder mithilfe einer Passivimpfung, bei der nur die Antikörper und nicht die Antigene gespritzt / eingenommen werden. Passive Immunität hält sich jedoch lediglich für einige Wochen oder Monate, das körpereigene Immunsystem kennt die Antigene nicht und kann

selbst auch keine Antikörper dagegen produzieren, es kann nur von den Antigenen direkt lernen.

Der Sinn einer aktiven Immunisierung liegt primär darin, dass bei einer zukünftigen Infektion mit dem Antigen das Immunsystem sofort reagieren kann. Der Sinn einer aktiven Immunisierung ist der sofortige Schutz vor einem Antigen bis das körpereigene Immunsystem das neue Antigen gelernt hat und eigene Antikörper produzieren kann.

1.2.4 Die sekundäre Immunantwort

Wird das Immunsystem einmal mit unbekannten Antigenen konfrontiert, dann werden langlebige Gedächtniszellen angelegt, die sich rasch vermehren, wenn sie erneut mit dem Antigen konfrontiert werden. Diese sekundäre Immunantwort verläuft wesentlich schneller und die diesmal produzierten Antikörper binden das Antigen mit höherer Affinität als jene, die im Verlauf der primären Immunantwort gebildet wurden.

1.3 Humorale Immunantwort

1.3.1 B-Zellen

B-Lymphozyten reifen im Knochenmark. Bei Kontakt mit einem Fremdkörper entwickelt sich ein Teil der B-Lymphozyten zu so genannten Plasmazellen, die Antikörper (=Immunglobuline, Ig) gegen diesen Fremdkörper bilden. Plasmazellen leben etwa 2-3 Tage. Aus dem anderen Teil der B-Lymphozyten werden nach Kontakt mit einem Fremdkörper langlebige B-Gedächtniszellen, die noch Jahre später, auch wenn der Körper nicht mehr diesem Fremdkörper ausgesetzt ist, die gleichen Antikörper bilden können, was eine schnellere Reaktivierung der adaptiven Immunabwehr induziert.

Jede reife B-Zelle besitzt auf ihrer Oberfläche einen für diese Zelle spezifischen Antikörper, der als Antigenrezeptor fungiert und für den diese Zelle für den Rest ihres Lebens zuständig ist.

TODO IG-Typen? Affinitätsreifung IgM -> IgG

1.3.2 Aktivierung der T- und B-Zellen

Der erste Schritt bei der Aktivierung der B-Zellen ist die Bindung eines Antigens an einen spezifischen Rezeptor auf der Oberfläche der B-Zelle. Um tatsächlich aktiv zu werden, gibt es im menschlichen Immunsystem aber noch einen Zwischenschritt um die Wahrscheinlichkeit für Autoimmunkrankheiten, d.h. die Erkennung eigener Zellen als Fremdkörper, zu minimieren. Makrophagen, die Fremdkörper aufgenommen und verdaut haben, präsentieren dessen Antigene auf ihrer Oberfläche. T-Zellen erkennen diese Antigene durch Andocken an die Makrophage und klonen sich selbst zu einer spezialisierten T-Helferzelle, die über Cytokine selektiv solche B-Zellen stimuliert, die mit einem solchen Antigen bereits zu tun gehabt haben. B-Zellen präsentieren ebenfalls die Antigene auf ihrer Oberfläche und T-Zellen erkennen diese ebenfalls auf die selbe Weise. Der einzige Unterschied von Makrophagen und B-Zellen in dem Zusammenhang ist, dass Makrophagen mehrere verschiedene Antigene präsentieren können, während B-Zellen, wie auch T-Zellen, antigenspezifisch sind. Sobald ein durch den Kontakt mit einer Makrophage und einer T-Zelle entstandene spezialisierter T-Helferzellenklon an das von der B-Zelle präsentierte Antigen angedockt hat, wird die B-Zelle aktiviert. Aktivierte B-Zellen differenzieren dann zu Plasmazellen und langlebigen Gedächtniszellen. Plasmazellen produzieren dann während ihrer Lebenszeit Antikörper bis die Infektion vorüber ist und einige Zeit darüber hinaus um eine Zweitinfektion rasch bekämpfen zu können.

1.3.3 Rolle der Antigene

QUELLE Als Antigen wird alles bezeichnet, was eine adaptive Immunreaktion auslösen kann. Die chemische Zusammensetzung ist dabei von geringer Bedeutung. Antikörper erkennen grössere, dreidimensionale Oberflächenstrukturen der Antigene. Oft hat ein Makromolekül mehrere solcher Strukturen, so genannte antigene Determinanten oder Epitope, die unabhängig voneinander die

Bildung von Antikörpern auslösen. Umgekehrt können zwei in der Primärstruktur ganz unterschiedliche Moleküle trotzdem vom selben Antikörper erkannt werden, wenn ihre Oberflächenstruktur zufällig sehr ähnlich ist. Man spricht dann von einer Kreuzreaktion. T-Lymphozyten sind nicht auf dreidimensionale Epitope, sondern auf lineare Peptide von 8 bis 20 Aminosäuren Länge spezialisiert.

1.3.4 Rolle der Antikörper

Antikörper verankern sich direkt mit den Antigenen, die sich auf der Oberfläche des Fremdkörpers befinden. Die so markierten Viren, auch „Antigen-Antikörper-Komplex“ genannt, werden dann durch phagocytotische Zellen beseitigt. Zusätzlich können sich die Antikörper zu Agglutinationen (Verklumpungen) zusammenschließen, da jedes Antikörpermolekül mindestens zwei Antigenbindungsstellen besitzt und somit benachbarte Antigenmoleküle vernetzen kann. So markierte Bakterien können leichter durch die schon erwähnten phagocytotischen Zellen aufgefunden werden. TODO lösliche Antigenmoleküle?

1.3.5 Klonale Selektion

F.McFarlane Burnet

„Einzelne Lymphozyten mit bestimmter Antigenspezifität sind in geringer Zahl vorhanden (präexistieren) und werden aktiviert und vermehrt wenn das Antigen auftritt“ TODO Quelle

Jede Zellteilung/klonung ist mit Mutation verbunden, jede Lymphozyte hat somit eine individuelle Antigenspezifität. Nach der Infektion und Erkennung durch das Immunsystem werden besonders diejenigen T- und B-Zellen vermehrt, die eine hohe Antigenspezifität aufweisen, den Fremdkörper also am besten erkennen. Bei anderen T- und B-Zellen wird ein früherer Zelltod eingeleitet. Dieser Mechanismus ist sehr ähnlich der natürlichen Selektion in der Evolution und wird im letzten Kapitel näher besprochen.

1.4 Selbst-Fremd-Erkennung

Um Fremdkörper zu erkennen muss nicht nur der Körper an sich erkannt werden, es muss auch festgestellt werden, ob es sich dabei um eine eigene Zelle oder eine Fremdzelle (oder Fremdkörper) handelt. Hierzu muss dem Immunsystem zum einen ein Merkmal vorliegen, das die eigenen Zellen eindeutig identifiziert und zum anderen muss dieses Merkmal gelernt werden. Hierzu muss in kontrollierter Umgebung jede neuentstandene T- und B-Zelle (TODO auch B-Zellen?) getestet werden, ob sie körpereigene Moleküle erkennt und je nach dem zerstört oder funktionsunfähig gemacht werden. Dieser Vorgang nennt sich selektive Deletion und im Körper passiert er im Thymus und im Knochenmark. Das eindeutige Merkmal sind eine Gruppe von Proteinmoleküle die durch eine Anzahl von Genen codiert werden und "Haupthistokompatibilitätskomplex" (MHC-major histocompatibility complex) genannt werden. Aufgrund der grossen Anzahl von Möglichkeiten (20 MHC-Gene und 100 Allele von jedem Gen) hat jeder Mensch einen unterschiedlichen MHC Marker.

In diesem Auswahlprozess werden etwa 95 Prozent aller neu gebildeten Zellen aussortiert, da sie körpereigene Strukturen erkennen. Funktioniert die Selektion nicht richtig, dann treten Autoimmunkrankheiten auf, das Immunsystem greift dann körpereigenes Gewebe an.

1.5 Selbst-Fremd-Erkennung am Beispiel Bluttransfusion

Blutzellen, wie jede Körperzelle, haben spezifische Antigene auf ihrer Oberfläche. Im Menschen gibt es zwei verschiedene Antigene, A und B. Ein Mensch mit Blutgruppe A hat Blutzellen mit Antigen A und er besitzt Antikörper zu Antigen B, ein Mensch mit Blutgruppe B hat Blutzellen mit Antigen B und besitzt Antikörper zu Antigen A. Empfängt ein Mensch mit Blutgruppe A Blut von einem Menschen mit Blutgruppe B werden diese Blutzellen als Fremdkörper angesehen und vom Immunsystem angegriffen. Sonderstellungen haben Menschen mit Blutgruppe 0, deren Blutzellen haben weder Antigene A oder B, sie können also jedem Menschen spenden. Umgekehrt haben sie aber Antikörper gegen A und gegen B, können selbst also nur Blut von Menschen mit Blutgruppe 0 empfangen. Menschen mit Blutgruppe AB können selbst nur Menschen mit Blutgruppe AB spenden, da sie aber keine Antikörper gegen A oder B haben, können sie Blut jeglichen Typs empfangen.

Dass überhaupt Antikörper gegen andere Blut-Antigene existieren, liegt daran, dass die Antigene recht einfach aufgebaut sind und auch bei einigen, ungefährlichen Bakterien auftauchen. Beispielsweise in Menschen mit Blutgruppe A existieren keine Bakterien mit Antigen B, da sie vom Immunsystem unschädlich gemacht werden. Gleichzeitig erwirbt das Immunsystem dadurch auch eine Immunität gegen Blut mit Antigen B. Bakterien die Antigen A besitzen werden dagegen nicht angegriffen.

Ein Sonderfall ist der sog. Rhesus-Faktor. Ein Embryo hat nicht die selben DNS wie die Mutter, es müssen also spezielle Vorkehrungen existieren, damit

der Embryo nicht als Fremdkörper abgestossen wird. Dies geschieht durch die Placenta-Barriere, die auch zur Versorgung des Kindes dient. Durch diese Barriere können Antikörper der Klasse IgM nicht hindurch. Andere Antikörper, gegen Blutzellen mit Antigenen gegen den Rhesus-Faktor der Blutzellen.

Ist die Mutter selbst Rh-positiv, dann besitzt sie keine Antikörper gegen den Rhesus-Faktor, kann auch keine bilden und es besteht kein Problem. Ist die Mutter selbst Rh-negativ kann es passieren, dass, wenn z.B. bei der Geburt kleine Blutmengen in den Kreislauf der Mutter gelangen, dort Antikörper gegen den Rhesus-Faktor gebildet werden. Bei einer zweiten Schwangerschaft können diese gebildeten Antikörper in den Organismus des Embryos gelangen und dort die Rh-positiven Blutzellen angreifen.

Als Gegenmassnahme kann man der Mutter nach der Geburt durch eine Passivimpfung mit Anti-Rh-Antikörpern injizieren. Dadurch bildet das mütterliche Immunsystem keine eigenen Antikörper und weitere Schwangerschaften sind möglich.

1.6 Umsetzung in der Informatik

Im folgenden soll eine vereinfachte, auf die Grundprinzipien reduzierte Umsetzung des Immunalgorithmus in der Informatik dargestellt werden. Bei der Umsetzung in der Informatik sind einige die sich im menschlichen Körper stellenden Probleme irrelevant, beispielsweise müssen nicht alle Funktionsbestandteile dezentralisiert sein wie im Immunsystem, der Algorithmus selbst muss nicht parallelisiert werden sondern kann zentral auf einer CPU ablaufen.

1.6.1 Interne Darstellung

Antikörper und Antigene werden durch Bitstrings dargestellt. Trifft ein Antikörper auf ein Antigen mit invertiertem Bitstring, dann wird das Antigen erkannt. Einzige Ausnahme ist, dass eine 0 sowohl auf eine 1 als auch auf eine 0 passt. Ein solches 'dontcare' Symbol ist, wie später klar wird, notwendig und ist auch im natürlichen Immunsystem verwirklicht. Eine 1 könnte man sich als räumliche Erhebung vorstellen, zwei 1en passen dann nicht auf einen Platz.

Es werden nun also solche Antikörper-Bitstrings zufällig erstellt. Anschließend wird geprüft, ob diese Bitstrings körpereigene Antigene erkennen (selektive Deletion, wie im Thymus bzw. dem Knochenmark). In der Anwendung in der Informatik hiesse das, dass dem kuenstlichen Immunsystem ein 'gesunder' Ablauf in einer Simulation vorgespielt wird und alle Antikörper die auf diesen Ablauf ansprechen gelöscht werden. Diese Bedingung muss erfuehlt sein, auch das menschliche Immunsystem wuerde nicht funktionieren, wenn die Antikörper nicht aufgelöst würden, die auf eigene Antigene ansprechen bzw. wenn im Thymus bzw. Knochenmark selbst Antigene von körperfremden und gefährlichen Erregern liegen würden. Würde ein Antikörper alle Antigene erkennen, dann wäre das System zwar 'immun' gegen alle Fremdkörper, erkennt sich aber auch selbst.

Als nächstes muss man sich Gedanken machen, wann ein Antikörper ein Antigen erkennt. Wie gut ein Antikörper auf ein Antigen passt, nennt man Antigenaffinität oder im Weiteren 'Fitness'. In diesem Zusammenhang benutzen wir folgende Formel für die Fitness:

TODO Formatierung

Fitness (Antikörper a, Antigen g) = Anzahl von 1-0 und 0-1 Kombinationen minus Anzahl von 1-1 Kombinationen

Beispiel:

Antigen: 10111

Antikörper1: 01101

++-+- = 1

Antikörper2: 01001

++++- = 3

Der Einfachheit halber sollen hier nur Bitstrings gleicher Länge untersucht werden. Erlaubt man längere Antigenstrings ergeben sich zusätzliche Effekte,

insbesondere sprechen dann wahrscheinlich mehrere Antikörper auf ein Antigen an. Für den Algorithmus selbst ist das aber nebensächlich.

Der Algorithmus selbst basiert auf natürlicher Selektion. In einer Schleife wird die Qualität eines jeden Antikörpers getestet, die besten Lösungen werden weiterverwendet und mutiert, die schlechtesten Lösungen werden verworfen. Wie Mutation und Selektion umgesetzt werden gibt es verschiedene Ansätze (bei der Mutation z.B. Punktmutation, Verschiebung von Blöcken und bei der Selektion z.B. Prozentzahl der selektierten besten Lösungen, Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Weiterverwendung usw.). Der Forschungsbereich der Evolutionären Algorithmen beschäftigt sich intensiv mit den Fragestellungen, wie all diese variablen Parameter und Optionen verwendet werden sollten um ein gutes Ergebnis zu bekommen.

Man lässt nun also folgenden Algorithmus durchlaufen:

Erstelle eine Anzahl n zufälliger Antikörper ($n \gg 2$ hoch Bitstringlänge)

Schleife Beginn

Entferne Antikörper die körpereigene Antigene erkennen

Prüfe die Fitness einiger oder aller Antikörper bezüglich der sich momentan im System befindlichen Antigene

Wähle die Antikörper mit der höchsten Fitness

Lösche die Antikörper mit der geringsten Fitness

Klone die besten Antikörper um wieder n Antikörper im System zu haben

Mutiere die neuen Antikörper

Schleife Ende

Beispiel:

Körperfremde Antigene: 1011, 1001, 0001

Körpereigene Antigene: 0010, 1011

$n = 4$

Antikörper a1, a2, a3, a4: 0000, 1000, 0100, 1011

Fitness a1: $3 + 2 + 1 = 6$

Fitness a2: $1 + 0 + 2 = 3$

Fitness a3: - wird entfernt, erkennt körpereigenes Antigen

Fitness a4: $-3 + -1 + 1 = -3$

a1 und a2 werden ausgewählt und zufällig an einer Stelle mutiert:

neue Antikörper: 0010, 0001, 1100, 1001

Fitness a1: $1 + 3 + 2 = 6$

Fitness a2: $1 + 0 + -1 = 0$

Fitness a3: $2 + 1 + 3 = 6$

Fitness a4: $-1 + -2 + 0 = -3$

a1 und a3 werden ausgewählt und zufällig an einer Stelle mutiert:

neue Antikörper: 0010, 0001, 1100, 1001

Fitness a1: $1 + 3 + 2 = 6$

Fitness a2: $1 + 0 + -1 = 0$

Fitness a3: $2 + 1 + 3 = 6$

Fitness a4: $-1 + -2 + 0 = -3$

Code einer sehr einfachen Umsetzung:

```
include <stdio.h>
include <stdlib.h>
include <time.h>
define LAENGE 10
define ANTIKOERPER 4
define FREMDEANTIGENE 10
define EIGENEANTIGENE 2
define WAEHLEBESTE 2
define DURCHLAEUFE 50

void mutiere(int* array, int length)
{
    for(int i = 0; i < 10; i++)
    {
        int punktmuation = rand()%length;
        int wert = array[punktmuation];
        if(wert == 0)
            array[punktmuation] = 1;
        else array[punktmuation] = 0;
    }
}

int fitness_funktion(int a, int b)
{
    if((a == 0) && (b == 0))
        return 0;
    else if((a == 1) && (b == 0))
        return 1;
    else if((a == 0) && (b == 1))
        return 1;
    else if((a == 1) && (b == 1))
        return -1;
}

int main()
{
    srand(time(NULL));
    int fremde_antigene[FREMDE_ANTIGENE][LAENGE];
    int eigene_antigene[EIGENE_ANTIGENE][LAENGE];
    int antikoerper[ANTIKOERPER][LAENGE];
    int fitness[ANTIKOERPER];
    int max_fitness[WAEHLE_BESTE];
    int waehle_beste[WAEHLE_BESTE];
    int ersetze[WAEHLE_BESTE];
    int ersetze_zaebler;

    for(int j = 0; j < LAENGE; j++)
    {
        for(int i = 0; i < ANTIKOERPER; i++)
            antikoerper[i][j] = rand()%2;
        for(int i = 0; i < FREMDE_ANTIGENE; i++)
            fremde_antigene[i][j] = rand()%2;
        for(int i = 0; i < EIGENE_ANTIGENE; i++)
            eigene_antigene[i][j] = rand()%2;
    }
    for(int d = 0; d < DURCHLAEUFE; d++)
    {
        for(int i = 0; i < ANTIKOERPER; i++)
        {
            fitness[i] = 0;
            for(int j = 0; j < FREMDE_ANTIGENE; j++)
            {
                int summe = 0;
                for(int k = 0; k < LAENGE; k++)
                    summe += fitness_funktion(antikoerper[i][k], fremde_antigene[j][k]);
                fitness[i] += summe;
            }
            bool erkennt_selbst = false;
            for(int j = 0; j < EIGENE_ANTIGENE; j++)
            {
                int n = 0;
```

```

        for(int k = 0; k < LAENGE; k++)
            n += (fitness_funktion(antikoerper[i][k], eigene_antigene[j][k]) == -1) ? 1 : 0;
        if(n == LAENGE)
        {
            erkennt_selbst = true;
            break;
        }
    }
    if(erkennt_selbst)
        fitness[i] = -9999;
}

for(int i = 0; i < WAEHLE_BESTE; i++)
{
    max_fitness[i] = fitness[i];
    waehle_beste[i] = i;
    ersetze[i] = i+WAEHLE_BESTE;
}

for(int i = WAEHLE_BESTE; i < ANTIKOERPER; i++)
{
    bool schon_gewaehlt = false;
    for(int j = 0; j < WAEHLE_BESTE; j++)
        if(waehle_beste[j] == i)
        {
            schon_gewaehlt = true;
            break;
        }
    if(schon_gewaehlt)
        continue;
    int min_fitness = max_fitness[0];
    int min = 0;
    for(int j = 1; j < WAEHLE_BESTE; j++)
        if(min_fitness > max_fitness[j])
        {
            min_fitness = max_fitness[j];
            min = j;
        }

    if(min_fitness < fitness[i])
    {
        max_fitness[min] = fitness[i];
        waehle_beste[min] = i;
    }
}

ersetze_zaeher = 0;
for(int i = 0; i < ANTIKOERPER; i++)
{
    bool gewaehlt = false;
    for(int j = 0; j < WAEHLE_BESTE; j++)
        if(waehle_beste[j] == i)
        {
            gewaehlt = true;
            break;
        }
    if(!gewaehlt)
    {
        ersetze[ersetze_zaeher] = i;
        ersetze_zaeher++;
    }
}

for(int j = 0; j < WAEHLE_BESTE; j++)
{
    for(int k = 0; k < LAENGE; k++)
        antikoerper[ersetze[j]][k] == antikoerper[waehle_beste[j]][k];
    mutiere(antikoerper[ersetze[j]], LAENGE);
}
}

return EXIT_SUCCESS;
}

```


1.7 Anwendung in der Informatik

TODO Beispiele tatsaechlicher Anwendungen

Literaturverzeichnis

- [1] NEIL A. CAMPBELL *Biologie*
- [2] AUTORNAME V. 2006: Seite X „Überschrift / Kapitelname“