

**Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης  
Πολυτεχνική Σχολή  
Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών  
Ηλεκτρονικών Υπολογιστών**

**Διπλωματική εργασία**

# **ΤΕΧΝΗΤΑ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ**

**Διονύσιος Περδίκης**

*Επιβλέπων:*

**Καθ. Βασίλειος Πετρίδης**

**Οκτώβριος 2006**

# Περιεχόμενα

Εισαγωγή .....	5
----------------	---

## Κεφάλαιο Α΄: Βιολογικό Ανοσοποιητικό Σύστημα (ΑΣ)

1. Βασικά στοιχεία.....	7
2. Μηχανισμοί λειτουργίας.....	9
α. Σύστημα μη ειδικής ανοσίας.....	9
β. Σύστημα ειδικής ανοσίας.....	11
3. Αρχή της Επιλογής Κλώνου.....	15
α. Η θεωρία.....	15
β. Ανοσολογική μάθηση και μνήμη.....	16
γ. Ωρίμανση της χημικής συγγένειας.....	18
4. Θεωρία Ανοσοποιητικού Δικτύου.....	20
α. Η θεωρία.....	20
β. Ανοσολογική μάθηση και μνήμη.....	22
5. Διάκριση μεταξύ εαυτού και ξένου.....	23
α. Θετική Επιλογή.....	25
β. Αρνητική Επιλογή.....	25

## Κεφάλαιο Β΄: Τεχνητά Ανοσοποιητικά Συστήματα (ΤΑΣ)

1. Εισαγωγική παρουσίαση των ΤΑΣ.....	27
α. Τι είναι ένα Τεχνητό Ανοσοποιητικό Σύστημα;.....	27
β. Ορόσημα στην ιστορία των ΤΑΣ.....	28
γ. Επιστημονικά γεγονότα και κύριες εκδόσεις σχετικές με ΤΑΣ.....	29
2. Χρήσιμες, από υπολογιστική σκοπιά, ιδιότητες του ΑΣ που μεταφέρονται στα ΤΑΣ.....	30
3. Πλαίσιο ανάπτυξης ΤΑΣ.....	32
4. Μαθηματικά εργαλεία περιγραφής των ΤΑΣ.....	58

α. Αλυσίδες Markov και η σύγκλιση ενός αλγορίθμου βελτιστοποίησης ΤΑΣ.....	58
β. Η μη γραμμική δυναμική των πληθυσμών των κυττάρων στα ΤΑΣ....	60
5. ΤΑΣ και Εξελικτικοί Αλγόριθμοι.....	61
6. Υβριδοποίηση των ΤΑΣ με άλλες τεχνικές της Εύκαμπτης Πληροφορικής...	63
α. ΤΑΣ και Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ).....	63
β. ΤΑΣ και Εξελικτικοί Αλγόριθμοι (ΕΑ).....	64
γ. ΤΑΣ και συλλογισμός βασισμένος σε παραδείγματα (CBR).....	66
δ. ΤΑΣ και Συστήματα Ταξινόμησης (ΣΤ).....	67
ε. ΤΑΣ και Ασαφή Συστήματα (ΑΦΣ).....	67
στ. ΤΑΣ και υπολογιστές DNA .....	68
7. Εφαρμογές των ΤΑΣ.....	69
α. Αναγνώριση προτύπων.....	70
β. Ασφάλεια πληροφοριακών συστημάτων.....	70
γ. Ανίχνευση ανωμαλιών.....	74
δ. Διάγνωση σφαλμάτων.....	75
ε. Βελτιστοποίηση.....	76
στ. Χρονοπρογραμματισμός.....	76
ζ. Ρομποτική.....	77
η. Αυτόματος έλεγχος.....	79
θ. Οικολογία.....	79
8. Μελλοντικές προκλήσεις για τα ΤΑΣ.....	81

## Κεφάλαιο Γ': Δοκιμές

1. Οι συναρτήσεις δοκιμής.....	84
α. Η συνάρτηση Rastrigin.....	84
β. Η συνάρτηση Sphere (Σφαίρα) (de Jong 1).....	85
γ. Η συνάρτηση Rosenbrock (de Jong 2).....	86
δ. Η βηματική συνάρτηση (Step - de Jong 3).....	87
ε. Η συνάρτηση Michalewicz.....	88
στ. Η συνάρτηση τετάρτου βαθμού με γκαουσιανό θόρυβο (Quartic with Gaussian noise – de Jong 4).....	89

2. Ο αλγόριθμος CLONALG.....	90
3. Ο αλγόριθμος opt-aiNet.....	95
4. Το λογισμικό.....	100
5. Ο Γενετικός Αλγόριθμος.....	103
6. Δοκιμές στις 2 διαστάσεις.....	106
7. Δοκιμές στις 10 διαστάσεις.....	112
α. Rastrigin.....	112
β. Sphere.....	113
γ. Rosenbrock.....	113
δ. Βηματική.....	114
ε. Michalewicz.....	114
στ. Τετάρτου βαθμού με γκαουσσισιανό θόρυβο.....	114
8. Δοκιμές στις 100 διαστάσεις.....	115
α. Rastrigin.....	115
β. Sphere.....	116
γ. Rosenbrock.....	116
δ. Βηματική.....	118
ε. Michalewicz.....	118
στ. Τετάρτου βαθμού με γκαουσσισιανό θόρυβο.....	119
9. Συμπεράσματα από τις δοκιμές.....	119

<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>123</b>
--------------------------	------------

<b>Παράρτημα.....</b>	<b>130</b>
-----------------------	------------

## Εισαγωγή

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι μια πρώτη προσέγγιση στα Τεχνητά Ανοσοποιητικά Συστήματα (στο εξής ΤΑΣ).

Τα ΤΑΣ εμφανίστηκαν περίπου την τελευταία δεκαπενταετία και σήμερα μπορούν πλέον να θεωρηθούν ως μια νέα τεχνική της Υπολογιστικής Νοημοσύνης. Στην Υπολογιστική Νοημοσύνη μπορούμε να κατατάξουμε συστήματα όπως τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, τα Ασαφή Συστήματα, τα Έμπειρα Συστήματα και την Εξελικτική Υπολογιστική, δηλαδή συστήματα τα οποία είναι ικανά να προσαρμόζουν τη συμπεριφορά τους προκειμένου να επιτύχουν κάποιο σκοπό, συνήθως τη λύση κάποιου προβλήματος, σε μια ποικιλία από περιβάλλοντα (Fogel, 2000). Μάλιστα, οι αλγόριθμοι των ΤΑΣ εμφανίζουν πολλές ομοιότητες με τους Εξελικτικούς Αλγορίθμους της λεγόμενης Εξελικτικής Υπολογιστικής και θα μπορούσαν να ταξινομηθούν στην ίδια κατηγορία με αυτούς. Ωστόσο, υπάρχουν και σημαντικές διαφορές. Τόσο οι ομοιότητες όσο και οι διαφορές αυτές θα επισημανθούν στη συνέχεια.

Όλες αυτές οι τεχνικές αποτελούν, επίσης, κλάδους της Εύκαμπτης Πληροφορικής, δηλαδή μιας συλλογής σχετικά νέων υπολογιστικών τεχνικών οι οποίες εφαρμόζονται σε πολλές περιοχές της επιστήμης και της μηχανικής, όπου ο σκοπός είναι η μελέτη, η μοντελοποίηση ή η ανάλυση πολύπλοκων φαινομένων ή συστημάτων, όπως βιολογικά ή ανθρώπινα συστήματα. Η διαφορά της με την παραδοσιακή Άκαμπτη Πληροφορική είναι ότι, προσπαθώντας να μιμηθεί τον τρόπο συλλογισμού του ανθρώπινου μυαλού, είναι πολύ πιο ανεκτική στην ανακρίβεια, την αβεβαιότητα και τη μερική αλήθεια. Έτσι, καταφέρνει να επιτύχει υψηλή ικανότητα ανάλυσης, ευρωστία και λύσεις χαμηλού κόστους.

Στο πλαίσιο της εργασίας αυτής, αρχικά γίνεται μια συνοπτική περιγραφή του Βιολογικού Ανοσοποιητικού Συστήματος του ανθρώπου που στοχεύει στην εξοικείωση με τις βασικές αρχές, στοιχεία και μηχανισμούς λειτουργίας του, πολλά από τα οποία μεταφέρονται στα ΤΑΣ (**κεφάλαιο Α**). Στη συνέχεια καταγράφονται τα κυριότερα μοντέλα, αλγόριθμοι, εφαρμογές των ΤΑΣ, καθώς και οι ιστορικοί σταθμοί και οι ερευνητές που σημάδεψαν την εξέλιξή τους, ενώ γίνεται και μια συζήτηση για τις μελλοντικές προοπτικές τους (**κεφάλαιο Β**). Στο ίδιο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στα μαθηματικά εργαλεία που μπορούν να περιγράψουν τη συμπεριφορά των ΤΑΣ,

καθώς και στη σχέση τους με άλλες τεχνικές της Εύκαμπτης Πληροφορικής και ειδικότερα με τους Εξελικτικούς Αλγορίθμους. Τέλος, δοκιμάζονται δύο αλγόριθμοι ΤΑΣ στη βελτιστοποίηση μιας σειράς συναρτήσεων (συναρτήσεις δοκιμής) στις 10 και 100 διαστάσεις και συγκρίνονται με έναν κλασσικό Γενετικό Αλγόριθμο (**κεφάλαιο Γ**). Στο ίδιο κεφάλαιο, γίνεται στις 2 διαστάσεις η ίδια σύγκριση μόνο για τη συνάρτηση δοκιμής Rastrigin, καθώς και θεωρητική σύγκριση με την τυχαία αναζήτηση και επιπλέον, ελέγχεται η ικανότητα των δύο αλγορίθμων ΤΑΣ στην προσέγγιση των πολλαπλών ελαχίστων της συνάρτησης αυτής. Με τις παραπάνω δοκιμές προκύπτουν ορισμένα αρχικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων αλγορίθμων ΤΑΣ σε προβλήματα βελτιστοποίησης τα οποία καταγράφονται επίσης στο **κεφάλαιο Γ**.

Σχετικά με τις βασικές βιβλιογραφικές συνεισφορές στην εργασία κρίνεται επιβεβλημένο να αναφερθούν τα παρακάτω:

α. Τα κεφάλαια Α και Β βασίστηκαν στο βιβλίο των Leonardo Nunes de Castro και Jonnathan Timmis “*Artificial Immune Systems: A New Computational Intelligence Approach*” (de Castro & Timmis, 2002a).

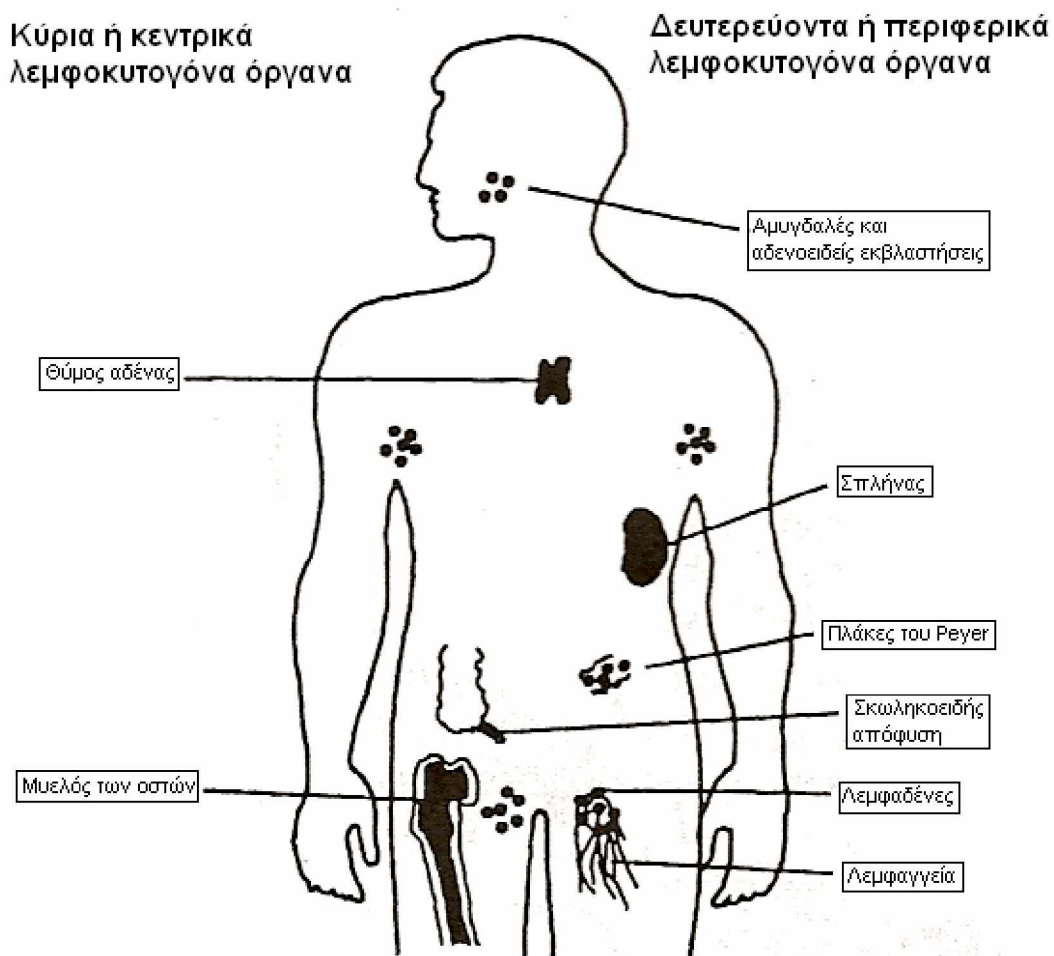
β. Η παράγραφος 4 του κεφαλαίου Β που αναφέρεται στα μαθηματικά μοντέλα των ΤΑΣ, βασίστηκε στο άρθρο των Suzan Stepney *et al.* “Conceptual Frameworks for Artificial Immune Systems”, δημοσιευμένο στο περιοδικό “*International Journal of Unconventional Computing*” (Stepney *et al.*, 2005).

γ. Οι αλγόριθμοι που δοκιμάζονται είναι οι CLONALG (de Castro & Von Zuben, 2002) και opt-aiNet (de Castro & Timmis, 2002b).

# Α΄. Βιολογικό Ανοσοποιητικό Σύστημα

## 1. Βασικά στοιχεία

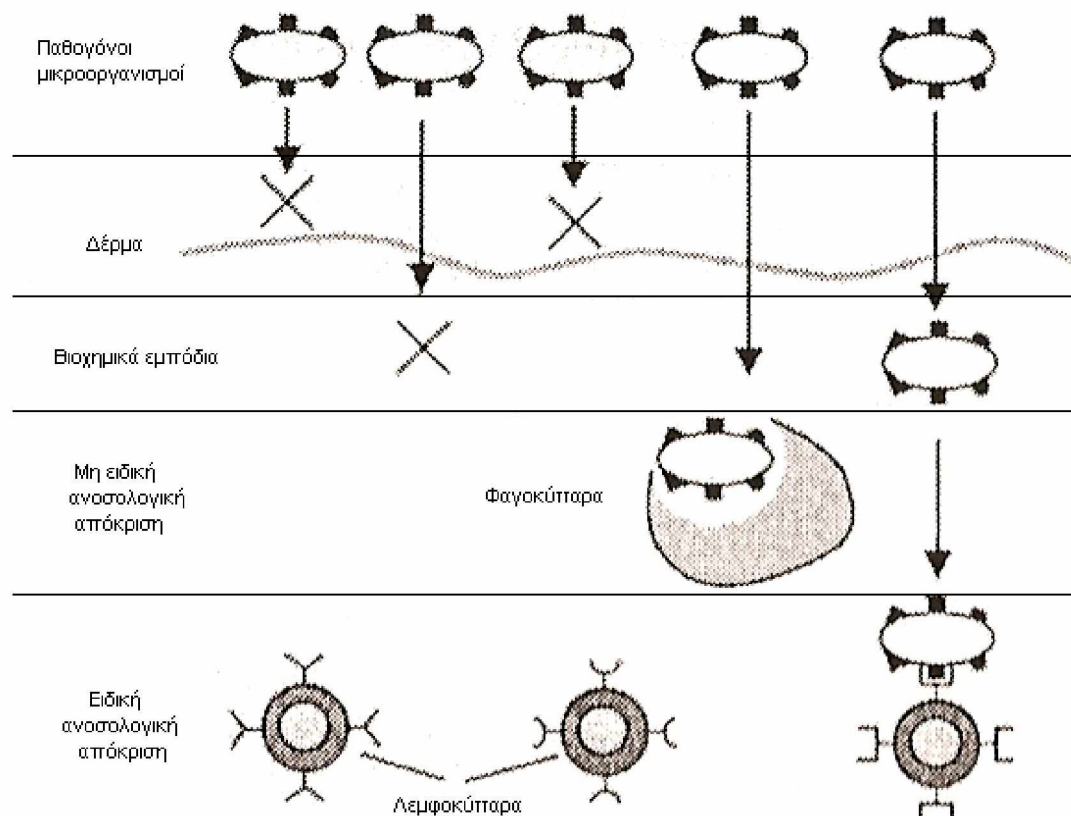
Ανοσοποιητικό Σύστημα (*immune system*, στο εξής ΑΣ) ονομάζεται το σύστημα του οποίου η κύρια λειτουργία είναι να προστατεύει τον οργανισμό μας από τις συνεχείς επιθέσεις εξωτερικών μικροοργανισμών. Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει με εξειδικευμένο τρόπο και εξοντώνει επιλεκτικά ξένους εισβολείς με μια διαδικασία γνωστή ως ανοσιακή απόκριση (*immune response*). Άτομα που δεν υποκύπτουν σε μια ασθένεια όταν προσβληθούν από αυτή ονομάζονται άνοσα (*immune*), ενώ η κατάσταση αντίστασης σε μια συγκεκριμένη ασθένεια αποκαλείται ανοσία (*immunity*).



Σχήμα Α.1.1 Λεμφοκυτογόνα όργανα (de Castro & Timmis, 2002a, σ.16)

Πολλά όργανα κατανεμημένα σε ολόκληρο το σώμα συνιστούν το ΑΣ και ονομάζονται *λεμφοκυτογόνα όργανα (lymphoid organs)*. Τα λεμφοκυτογόνα όργανα διακρίνονται στα *κύρια (ή κεντρικά)*, συγκεκριμένα ο μυελός των οστών και ο θύμος αδένας, και τα *δευτερεύοντα (ή περιφερειακά)*, δηλαδή οι αμυγδαλές και οι αδеноειδείς εκβλαστήσεις, οι λεμφαδένες, η σκωληκοειδής απόφυση και οι πλάκες του Peyer, ο σπλήνας και τέλος, τα λεμφαγγεία (Σχήμα Α.1.1).

Το ΑΣ μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει μια αρχιτεκτονική που συγκροτείται από διαδοχικά επίπεδα προστασίας στα οποία κατανέμονται διάφορες ρυθμίσεις και αμυντικοί μηχανισμοί (Σχήμα Α.1.2).



**Σχήμα Α.1.2** Αρχιτεκτονική διαδοχικών επιπέδων του Α.Σ (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 18)

Τα επίπεδα αυτά μπορούν να διακριθούν ως εξής:

- *Φυσικά εμπόδια*: δέρμα, ρινικές τρίχες και βλεννογόνο, βήχας και φτάρνισμα.
- *Βιοχημικά εμπόδια*: βιολογικά υγρά όπως το σάλιο, ο ιδρώτας και τα δάκρυα

περιέχουν καταστρεπτικά ένζυμα, το γαστρικό οξύ θα σκοτώσει τους περισσότερους μικροοργανισμούς που βρίσκονται στις τροφές και τα ποτά, ενώ τα επίπεδα pH και η



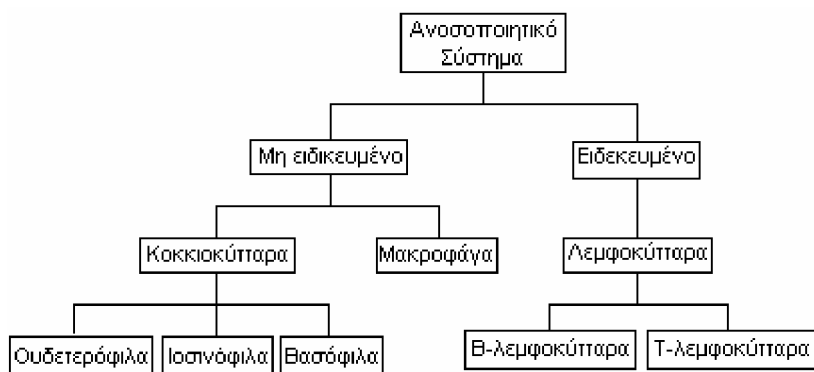
θερμοκρασία του σώματος δημιουργούν αποτρεπτικές συνθήκες ζωής και ανάπτυξης για κάποιους εισβολείς.

- Μη ειδική απόκριση (*innate response*) και
- Ειδική απόκριση (*adaptive response*.)

Τα δύο τελευταία επίπεδα αποτελούν τις δύο κύριες γραμμές άμυνας του ΑΣ και γι' αυτό θα διερευνηθούν ξεχωριστά παρακάτω.

## 2. Μηχανισμοί λειτουργίας

Το ΑΣ συγκροτείται από δύο γραμμές άμυνας: το σύστημα μη ειδικής ανοσίας (*Innate Immune System*) και το σύστημα ειδικής ανοσίας (*Adaptive Immune System*). Και τα δύο συστήματα βασίζονται στη δραστηριότητα των λευκών αιμοσφαιρίων, ή λευκοκυττάρων. Τα διάφορα είδη λευκοκυττάρων φαίνονται στο Σχήμα Α.2.1.



Σχήμα Α.2.1 Είδη λευκοκυττάρων (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 14)

### α. Σύστημα μη ειδικής ανοσίας

Το σύστημα μη ειδικής ανοσίας αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας απέναντι σε διάφορους τύπους μικροοργανισμών. Συγκροτείται από τα φαγοκύτταρα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα μακροφάγα (*macrophages*) και τα κοκκιοκύτταρα (*granulocytes*), διαλυτούς παράγοντες όπως το συμπλήρωμα (*complement system*) και από ένα περιορισμένο αριθμό ενζύμων.

Τα κύτταρα του συστήματος μη ειδικής ανοσίας είναι άμεσα σε θέση να αντιμετωπίσουν μια μεγάλη ποικιλία βακτηρίων χωρίς να απαιτείται προηγούμενη

έκθεσή τους σε αυτά. Αυτή η αντίδραση θα συμβεί με τον ίδιο τρόπο σε όλα τα φυσιολογικά άτομα.

Τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα έχουν επιφανειακούς υποδοχείς οι οποίοι κατασκευάζονται και κωδικοποιούνται στο βλαστικό κέντρο (*germinal center*) και είναι γνωστοί ως υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (*pattern recognition receptors - PRR*). Οι PRR έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα μικρόβια (*pathogen associated molecular patterns-PAMPs*). Το γεγονός ότι PAMPs παράγονται μόνο από μικρόβια - εισβολείς και ποτέ από τον ξενιστή οργανισμό, επιτρέπει το σύστημα μη ειδικής ανοσίας να παίζει ένα ρόλο στη διάκριση μεταξύ του εαυτού (*self*) και του μη εαυτού (*nonself*) ή ξένου του οργανισμού.

Τα βακτηριακά μόρια τα οποία προσδένονται στους υποδοχείς PRR προκαλούν τα κύτταρα να τα εγκολπώσουν και να ενεργοποιήσουν αμυντικούς μηχανισμούς μεταξύ των οποίων τη φαγοκυττάρωση (*phagocytosis*), τη σύνθεση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, τη σύνθεση νιτρικού οξειδίου στα μακροφάγα, καθώς και την έκκριση κυτοκινών (*cytokines*), δηλαδή πρωτεϊνών οι οποίες επηρεάζουν τη συμπεριφορά άλλων κυττάρων. Οι κυτοκίνες, μάλιστα, οι οποίες παράγονται από τα λεμφοκύτταρα ονομάζονται λεμφοκίνες (*lymphokines*). Συγκεκριμένα εκκρίνονται φλεγμονώδεις κυτοκίνες (*inflammatory cytokines*) και χημειοκίνες (*chemokines*) οι οποίες αποτελούν ένα ενδογενές σύνολο σημάτων υπεύθυνο για τη στρατολόγηση λεμφοκυττάρων στον τόπο της μόλυνσης, αλλά και για τη ρύθμιση των κατάλληλων αμυντικών μηχανισμών όπως, για παράδειγμα, τη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, οι κυτοκίνες προκαλούν τον πυρετό.

Το συμπλήρωμα αποτελείται από πρωτεΐνες του πλάσματος και επιτελεί τις εξής λειτουργίες:

- *Χημειοταξία (chemotaxis)*: προσέλκυση φαγοκυττάρων στον τόπο της μόλυνσης.
- *Ωψονοποίηση (opsonization)*: επικάλυψη ενός οργανισμού με πρωτεΐνες οι οποίες τον κάνουν ελκυστικό για τα φαγοκύτταρα.
- *Αναφυλαξία (anaphylaxis)*: αύξηση της ροής αίματος στον τόπο της μόλυνσης και της διαπερατότητας των αγγείων.
- *Λύση (lysis)*: καταστροφή της πλασματικής μεμβράνης ορισμένων κυττάρων μεταξύ των οποίων και μερικών βακτηρίων και ιών.

Τέλος, τα κύτταρα του συστήματος μη ειδικής ανοσίας παίζουν ένα κρίσιμο ρόλο στη αρχικοποίηση και τον έλεγχο της ειδικής ανοσιακής απόκρισης μετά από την αναγνώριση ενός PAMP από ένα PRR.

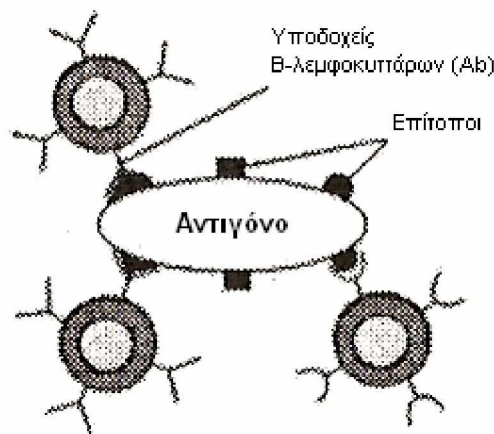
## **β. Σύστημα ειδικής ανοσίας**

*Αντισώματα (antibodies)* ονομάζονται πρωτεΐνες του ΑΣ οι οποίες έχουν την ιδιότητα να προσδένονται σε άλλους παράγοντες, τα *αντιγόνα (antigens)*. Τα αντιγόνα μπορεί να είναι ξένα, π.χ. επιφανειακά μόρια που συναντώνται σε παθογόνα, ή και *αυτοαντιγόνα (self-antigens)*, τα οποία συντίθενται από ομάδες κυττάρων ή μορίων του σώματός μας.

Η παραγωγή αντισωμάτων ως απόκριση σε ένα συγκεκριμένο μολυσματικό παράγοντα ονομάζεται *ειδική ανοσιακή απόκριση (specific or adaptive immune response)*. Τα αντιγόνα μπορούν να διεγείρουν το σύστημα ειδικής ανοσίας το οποίο είναι υπεύθυνο για αυτή την απόκριση.

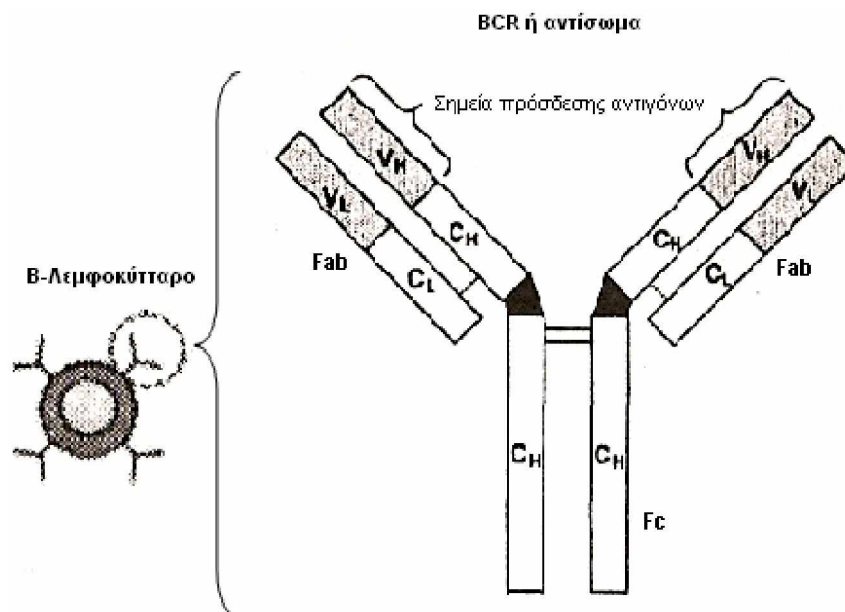
Τα βασικά στοιχεία του συστήματος ειδικής ανοσίας είναι τα λεμφοκύτταρα τα οποία διακρίνονται σε *B- και T- λεμφοκύτταρα (B- & T- lymphocytes)*. Εκατομμύρια λεμφοκύτταρα κυκλοφορούν στο σώμα μας. Καθένα από αυτά φέρει επιφανειακά μόρια υποδοχείς ικανά να αναγνωρίζουν αντιγόνα και να προσδένονται σε αυτά. Οι υποδοχείς αυτοί, όμως, είναι μοναδικής εξειδίκευσης, μια ιδιότητα που ονομάζεται *μονοεξειδίκευση (monospecificity)*.

Οι υποδοχείς των B-λεμφοκυττάρων (*B-Cell Receptors, BCR*) αλληλεπιδρούν με αντιγονικά μόρια ελεύθερα σε διάλυμα. Οι BCR προσδένονται στην κυτταρική επιφάνεια του B-λεμφοκυττάρου και εκκρίνονται με τη μορφή αντισωμάτων όταν αυτό ενεργοποιηθεί ως απόκριση σε παθογόνους παράγοντες. Η αναγνώριση του αντιγόνου συμβαίνει στο μοριακό επίπεδο και βασίζεται στη συμπληρωματικότητα μεταξύ της περιοχής πρόσδεσης του υποδοχέα και μιας περιοχής του αντιγόνου που ονομάζεται *επίτοπος (epitope)*. Σε αντίθεση με τα λεμφοκύτταρα, ένα αντιγόνο μπορεί να επιδείξει διαφορετικούς επίτοπους. Επομένως, διαφορετικά αντισώματα μπορούν να αναγνωρίσουν το ίδιο αντιγόνο (Σχήμα A.2.2).



**Σχήμα A.2.2** Πρόσδεση των υποδοχέων Β-λεμφοκυττάρων στους διαφορετικούς επίτοπους ενός αντιγόνου (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 23)

Οι BCR αποτελούνται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες: δύο πανομοιότυπες ελαφρές (L) και δύο πανομοιότυπες βαριές (H) (Σχήμα A.2.3). Αυτές συνθέτονται από μια αμινοτελική περιοχή που είναι πολυμεταβλητή (V-περιοχή) και από μια καρβοξυτελική σταθερή περιοχή η οποία μπορεί να προσλάβει μια από λίγες συγκεκριμένες μορφές (C-περιοχή). Η V-περιοχή είναι υπεύθυνη για την αναγνώριση του αντιγόνου. Περιέχει ιδιαίτερες επιμέρους μεταβλητές περιοχές, των οποίων η σύνθεση ίσως είναι αποτέλεσμα της επαφής με κάποιο αντιγόνο και οι οποίες ονομάζονται περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας (*complementary determination regions*).

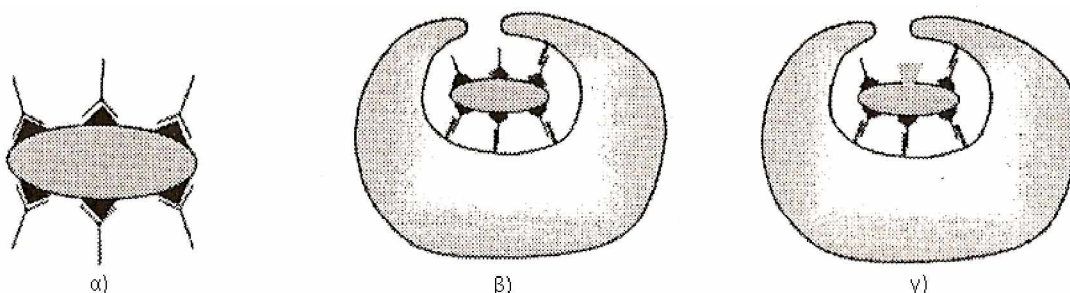


**Σχήμα A.2.3** BCR ή αντίσωμα (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 23-24)

Μια πολυπεπτιδική αλυσίδα αντισώματος κωδικοποιείται σε πολλαπλά γονιδιακά τμήματα διάσπαρτα κατά μήκος ενός χρωμοσώματος του γονιδιώματος. Ο συνδυασμός των τμημάτων αυτών από τον οποίο προκύπτει ένα νέο αντίσωμα ευθύνεται για τη μεγάλη ποικιλία αντισωμάτων, ενώ η γενετική σύνταξη (ανασυνδυασμός) των υποδοχέων (*receptors' editing*) και σωματικές υπερμεταλλάξεις (*somatic hypermutation* - μεταλλάξεις με υψηλό ρυθμό) κατά τον πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων, βελτιώνουν τη χημική συγγένεια (*affinity*) αντιγόνου-αντισώματος. Η χημική συγγένεια νοείται ως η ισχύς της πρόσδεσης μεταξύ του υποδοχέα του κυττάρου και του επίτοπου.

Το είδος της ειδικής ανοσιακής απόκρισης, το οποίο συμβαίνει στα εξωκυτταρικά υγρά, χαρακτηρίζεται από την παρουσία διαλυτών ουσιών και βασίζεται στο ρόλο των Β-λεμφοκυττάρων, ονομάζεται *χυμική ανοσιακή απόκριση (humoral immune response ή antibody mediated immune response)*. Όταν ένα Β-λεμφοκύτταρο προσδεθεί σε ένα αντιγόνο ενεργοποιείται με την απαραίτητη συμβολή *συν-διεγερτικών σημάτων (co-stimulatory signals)* ώστε να πολλαπλασιαστεί και να γίνει έκκριση πολλών αντισωμάτων της συγκεκριμένης εξειδίκευσης. Τα αντισώματα συμβάλλουν στην ανοσία κυρίως με τρεις τρόπους (Σχήμα Α.2.4):

- *Ουδετεροποίηση (Neutralization)*: τα αντισώματα που προσδένονται στο παθογόνο εμποδίζουν τις τοξικές του επιδράσεις.
- *Ωψονοποίηση*
- *Ενεργοποίηση του συμπληρώματος*

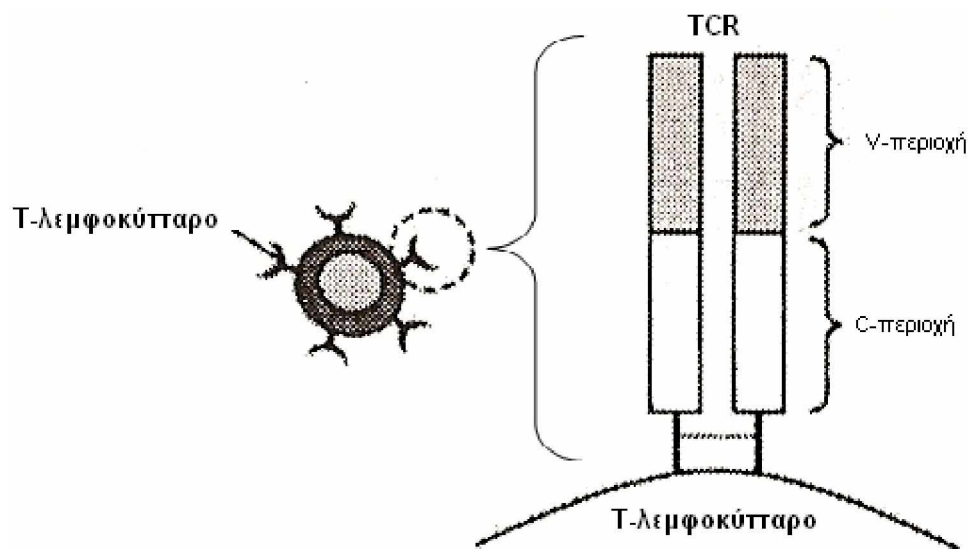


**Σχήμα Α.2.4** Συμβολή των αντισωμάτων στην ανοσία: α) Ουδετεροποίηση, β) Ωψονοποίηση, γ) Ενεργοποίηση του συμπληρώματος (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 27)

Τα Τ-λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε *βοηθητικά (T<sub>H</sub>, helper T-cells)* και *κυτταροτοξικά (T<sub>K</sub>, cytotoxic T-cells)*. Σε αντίθεση με τους BCR, οι υποδοχείς των Τ-

λεμφοκυττάρων (*T-Cell Receptors -TCR*) αναγνωρίζουν αντιγόνα τα οποία επεξεργάζονται και τα παρουσιάζουν επιφανειακά μόρια αποκαλούμενα *μείζονα σύμπλοκα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complexes, MHCs)* με την εξής διαδικασία: Εξειδικευμένα *αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigens Presenting Cells - APCs)* όπως τα μακροφάγα κυκλοφορούν στο σώμα μας και «καταπίνουν» αντιγόνα. Τα αντιγόνα αυτά διασπώνται σε *αντιγονικά πεπτίδια*. Κομμάτια των πεπτιδίων αυτών προσδένονται με μόρια MHCs. Έπειτα, τα σύμπλοκα MHCs/πεπτίδια εμφανίζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και παρουσιάζονται στα T-λεμφοκύτταρα. Τα MHCs προσδένονται σε πεπτίδια τόσο από ξένα μόρια όσο και από μόρια του ίδιου του οργανισμού και τα παρουσιάζουν στα T-λεμφοκύτταρα. Έτσι, τα τελευταία παίζουν ρόλο και στη διάκριση μεταξύ του *εαυτού (self)* και του *ξένου (nonself)*.

Ο TCR αποτελείται όπως και ο BCR από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες οι οποίες κωδικοποιούνται από τέσσερις διαφορετικές γονιδιακές βιβλιοθήκες ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , και  $\delta$ ). Σε αντίθεση όμως με τον BCR που έχει δύο σημεία πρόσδεσης ο TCR έχει μόνο ένα (Σχήμα A.2.5).



Σχήμα A.2.5 T-λεμφοκύτταρο και TCR (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 28)

Η ειδική ανοσιακή απόκριση, στην οποία πρωταγωνιστικό ρόλο παίζουν ειδικοί τύποι κυττάρων όπως τα T-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, ονομάζεται *κυτταρική*

ανοσιακή απόκριση (*cellular immune response* ή *cell mediated immune response*). Τα βασικά της στάδια είναι τα εξής:

- *Αναγνώριση αντιγόνου*: συμβαίνει με την αναγνώριση ενός συμπλόκου MHC-πεπτιδίου από ένα T-λεμφοκύτταρο.
- *Ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός του T-λεμφοκυττάρου*: απαιτούνται και εδώ συν-διεγερτικά σήματα.
- *Δραστική φάση*: το ενεργοποιημένο T-λεμφοκύτταρο εκκρίνει χημικές ουσίες ή λεμφοκίνες. Αυτές διεγείρουν την ανάπτυξη του ίδιου του T-λεμφοκυττάρου και κινητοποιούν άλλα συστατικά του ΑΣ με σκοπό την εξουδετέρωση του αντιγόνου. Επιπροσθέτως, τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (T<sub>K</sub>) μπορούν να καταστρέψουν άλλα κύτταρα με την επαφή μαζί τους.

### 3. Αρχή της Επιλογής Κλώνου

#### α. Η θεωρία

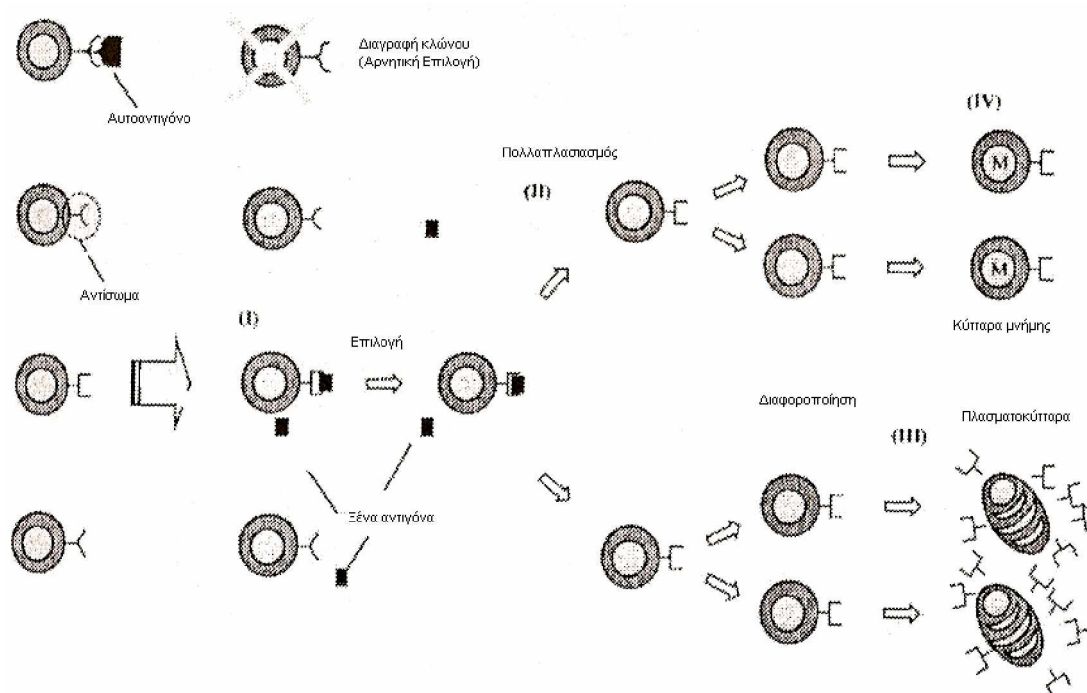
Η *Αρχή της Επιλογής Κλώνου* (*Clonal Selection Principle*) ή *Αρχή της Επέκτασης κλώνου* (*Clonal Expansion Principle*) (Burnet, 1959) είναι η θεωρία που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις βασικές ιδιότητες της ειδικής ανοσιακής απόκρισης σε μια αντιγονική διέγερση. Εισάγει την ιδέα ότι μόνο εκείνα τα κύτταρα που είναι ικανά να αναγνωρίζουν κάποιο αντιγόνο θα πολλαπλασιαστούν και θα διαφοροποιηθούν σε ενεργά κύτταρα, οπότε επιλέγονται σε αντίθεση με τα υπόλοιπα (Σχήμα Α.3.1). Η Αρχή της Επιλογής Κλώνου εφαρμόζεται τόσο στα Β-λεμφοκύτταρα όσο και στα T-λεμφοκύτταρα, με τη διαφορά ότι μόνο στα πρώτα συμβαίνει μετάλλαξη κατά την αναπαραγωγή.

Όταν ένας οργανισμός εκτίθεται σε ένα αντιγόνο τα Β-λεμφοκύτταρα αποκρίνονται με την παραγωγή αντισωμάτων. Κάθε Β-λεμφοκύτταρο παράγει μόνο ένα είδος αντισώματος. Οι BCR προσδένονται στο αντιγόνο και με ένα δεύτερο συνδιεγερτικό σήμα από βοηθητικά κελιά (όπως T<sub>H</sub>) προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων και τη διαφοροποίησή τους σε τελικά, μη διαιρούμενα κύτταρα τα οποία εκκρίνουν αντισώματα και αποκαλούνται *πλασματοκύτταρα* (*plasma cells*). Τα πλασματοκύτταρα είναι αυτά που εκκρίνουν αντισώματα με το

μεγαλύτερο ρυθμό. Ωστόσο, και τα διαιρούμενα Β-λεμφοκύτταρα συνεχίζουν την έκκριση, όμως με χαμηλότερο ρυθμό.

Τα Β-λεμφοκύτταρα μπορούν επιπλέον να διαφοροποιηθούν σε μακρόβια Β-λευκοκύτταρα μνήμης (*memory cells*). Αυτά κυκλοφορούν στο αίμα, τη λέμφο και τους ιστούς πιθανά χωρίς να εκκρίνουν αντισώματα. Ωστόσο, όταν εκτεθούν σε μια δεύτερη αντιγονική διέγερση αρχίζουν γρήγορα να διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα ικανά να παράγουν αντισώματα υψηλής χημικής συγγένειας. Αυτά είναι προεπιλεγμένα για το συγκεκριμένο αντιγόνο που προκάλεσε την πρωτογενή απόκριση.

Η θεωρία προτείνει, επίσης, ότι τυχόν αυτοαναδραστικά λεμφοκύτταρα απομακρύνονται από το ρεπερτόριο πριν από την ωρίμανσή τους.



**Σχήμα Α.3.1** Η Αρχή της Επιλογής Κλώνου: Μόνο τα Β-λεμφοκύτταρα που μπορούν να αναγνωρίσουν ξένα αντιγόνα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται είτε σε πλασματοκύτταρα είτε σε κύτταρα μνήμης. Αντίθετα, τα Β-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα εξουδετερώνονται (de Castro & Timmis, 2002α, σ. 30)

## β. Ανοσολογική μάθηση και μνήμη

Σύμφωνα με την παραπάνω θεωρία το ΑΣ επιδεικνύει ικανότητες μάθησης και μνήμης.

Η μάθηση επιτυγχάνεται με τους παρακάτω μηχανισμούς:

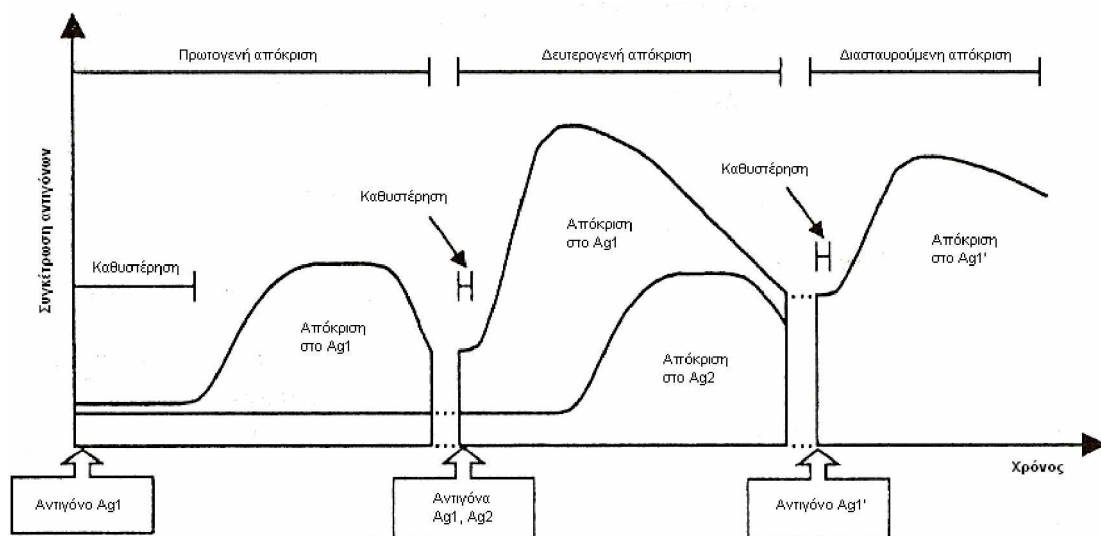


- Επαναλαμβανόμενη έκθεση σε αντιγονική διέγερση.
- Αύξηση στο μέγεθος ιδιαίτερων υποπληθυσμών από Β-λεμφοκύτταρα (κλώνοι).
- Ωρίμανση της χημικής συγγένειας (*affinity maturation*) του υποδοχέα του αντιγόνου (δηλ. του αντισώματος) (θα περιγραφεί στην επόμενη παράγραφο).

Αναλόγως, η μνήμη είναι αποτέλεσμα των εξής μηχανισμών:

- Παρουσία των κυττάρων μνήμης, δηλ. μακρόβιων λεμφοκυττάρων τα οποία παραμένουν σε μια κατάσταση αναμονής μέχρι μια δεύτερη αναμέτρηση με το ίδιο αντιγόνο.
- Επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ένα αντιγόνο απουσία μόλυνσης, ή λόγω χρόνιας χαμηλού βαθμού μόλυνσης.
- Διασταυρούμενη αντίδραση (*cross-reactivity*), δηλαδή η ιδιότητα του ΑΣ να παρουσιάζει μια πιο αποτελεσματική δευτερογενή ανοσοποιητική απόκριση σε ένα αντιγόνο που σχετίζεται δομικά με κάποιο στο οποίο είχε εκτεθεί στο παρελθόν (ικανότητα γενίκευσης ή ένα είδος συσχετικής μνήμης).

Στο Σχήμα Α.3.2 απεικονίζεται η συγκέντρωση αντισωμάτων κατά την πρωτογενή απόκριση (πρώτη έκθεση σε ένα αντιγόνο), τη δευτερογενή (δεύτερη απόκριση στο ίδιο αντιγόνο) και την διασταυρούμενη απόκριση (απόκριση σε ένα αντιγόνο δομικά παρεμφερές με το πρώτο).



Σχήμα Α.3.2 Πρωτογενής, δευτερογενής και διασταυρούμενη απόκριση (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 32)

Παρατηρούμε ότι χάρις στους παραπάνω μηχανισμούς η δευτερογενής απόκριση χαρακτηρίζεται από μικρότερη φάση καθυστέρησης, μεγαλύτερο ρυθμό παραγωγής αντισωμάτων και μακρύτερη περίοδο σύνθεσης αντισωμάτων, ενώ μια μικρότερη δόση αντιγόνων μπορεί να την προκαλέσει σε σχέση με αυτή που προκάλεσε την πρωτογενή. Παρόμοια χαρακτηριστικά παρουσιάζει και η διασταυρούμενη απόκριση.

### γ. Ωρίμανση της χημικής συγγένειας

Τα αντισώματα που είναι παρόντα σε μια δευτερογενή απόκριση έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερη συγγένεια από αυτά που συναντώνται στην πρωτογενή απόκριση. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται *ωρίμανση της ανοσοποιητικής απόκρισης (maturation of immune response)*, συμβαίνει μόνο σε αποκρίσεις οι οποίες εξαρτώνται από T-λεμφοκύτταρα και προϋποθέτει ότι τα σημεία πρόσδεσης των αντιγόνων υπόκεινται σε δύο μηχανισμούς: την υπερμετάλλαξη (hypermutation) και τη γενετική σύνταξη (ανασυνδυασμό) των υποδοχέων (receptors' editing).

Τριών ειδών μεταλλάξεις έχουν παρατηρηθεί στη V-περιοχή των αντισωμάτων:

- Σημειακές μεταλλάξεις
- Μικρές διαγραφές
- Μη αμοιβαία ανταλλαγή ακολουθίας η οποία έπεται της γονιδιακής μετατροπής.

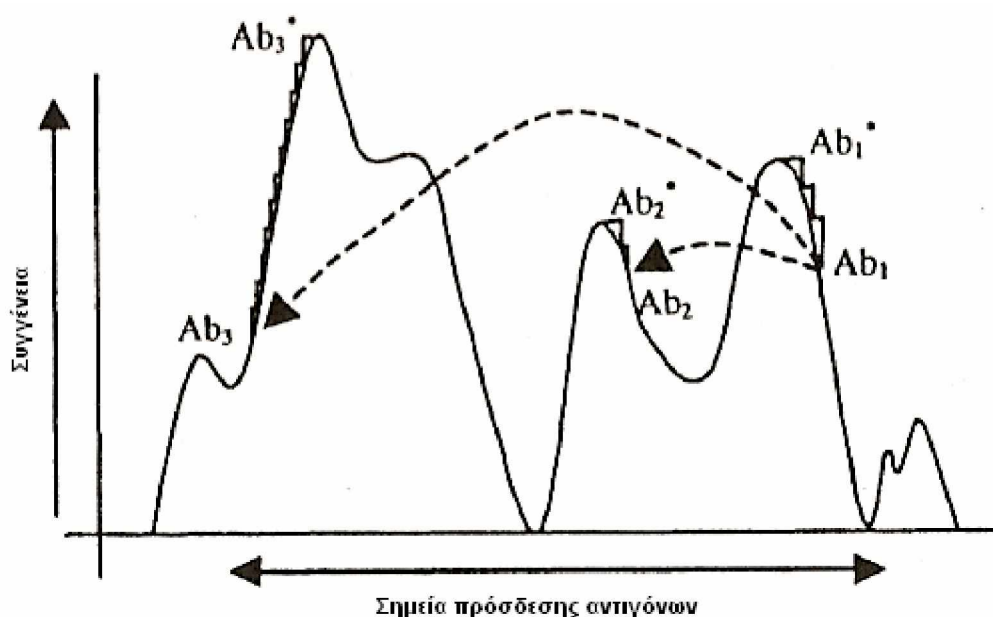
Ο ρυθμός μετάλλαξης είναι περίπου  $10^{-3}$  ανά ζεύγος βάσεων (base pair - bp) των V-περιοχών ανά γενιά. Δεδομένου ότι το συνδυασμένο μήκος των V-περιοχών είναι 700bp, θα εισαχθεί κατά μέσο όρο περίπου μια μετάλλαξη ανά κυτταρική διαίρεση. Ένα σύντομο ξέσπασμα μεταλλάξεων ακολουθείται πιθανόν από μια παύση ώστε να επιτραπεί η επιλογή και η κλωνοποίηση ενός αντισώματος το οποίο επιδεικνύει υψηλότερη συγγένεια. Επιπλέον, υπάρχουν μηχανισμοί με τους οποίους σπάνια B-λεμφοκύτταρα με υποδοχείς υψηλής συγγένειας επιλέγονται να κυριαρχήσουν στην απόκριση.

Ταυτόχρονα, κύτταρα με υποδοχείς χαμηλής συγγένειας ή κύτταρα τα οποία λόγω της τυχαίας φύσης της διαδικασίας μετάλλαξης αναπτύσσουν ειδικεύσεις ενάντια στον ίδιο τον οργανισμό, όπως και κύτταρα με κατεστραμμένα τα σημεία πρόσδεσης πρέπει να καταστραφούν με αποτελεσματικότητα. Ένας πιθανός τρόπος εξουδετέρωσής τους είναι η *απόπτωση (apoptosis)* στα βλαστικά κέντρα (δηλαδή μια διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου η οποία κωδικοποιείται σε κάθε

κύτταρο στο οποίο μια διαδοχή διακυτταρικών γεγονότων καταλήγει στη συμύκνωση (*condensation*) του DNA, το θρυμματισμό, το θάνατο και τη φαγοκύτωση των υπολειμμάτων του κυττάρου).

Πρόσφατα αποτελέσματα δείχνουν ότι κάποια B-λεμφοκύτταρα αντί να εξουδετερωθούν υποβάλλονται σε γενετικό ανασυνδυασμό των υποδοχέων τους: αυτά τα κύτταρα διέγραψαν τους αυτοανασυνδυαστικούς υποδοχείς τους και ανέπτυξαν τελείως καινούριους μέσω γενετικού ανασυνδυασμού.

Εν τέλει, όπως δείχνει και το Σχήμα Α.3.3 οι σημειακές μεταλλάξεις είναι κατάλληλες για τοπική αναζήτηση σε ένα χώρο συγγένειας ενώ η γενετική σύνταξη (ανασυνδυασμός) των υποδοχέων βοηθάει να απεγκλωβιστεί η ανοσοποιητική απόκριση από μη ικανοποιητικά τοπικά βέλτιστα. Επιπλέον, μια μερίδα νέων κυττάρων από το μυελό των οστών προστίθεται στο ρεπερτόριο διατηρώντας την ποικιλότητά (*diversity*) του.

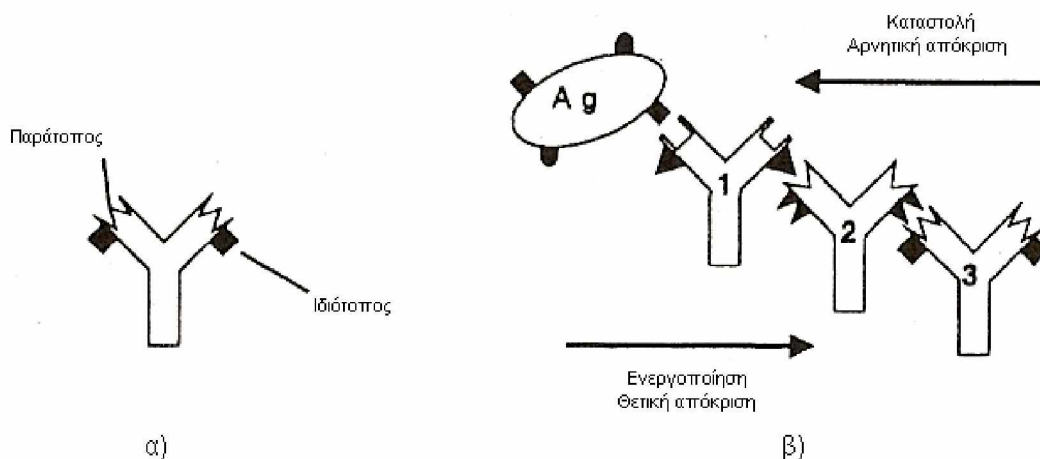


**Σχήμα Α.3.3** Σχηματική αναπαράσταση ενός χώρου συγγένειας: με αστερίσκο σημειώνονται τα αντισώματα που προκύπτουν από σημειακή μετάλλαξη, ενώ τα βέλη δείχνουν τη μεταπήδηση σε περιοχή άλλου τοπικού μεγίστου χάρις σε γενετικό ανασυνδυασμό (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 35)

## 4. Θεωρία Ανοσοποιητικού Δικτύου (Immune Network Theory)

### α. Η θεωρία

Η θεωρία του Ανοσοποιητικού (ή Ιδιοτυπικού) Δικτύου προτάθηκε το 1974 από τον Ν. Κ. Jerne. Ο Jerne ονόμασε *παράτοπο* (*paratope*) την περιοχή του αντισώματος που είναι υπεύθυνη για την αναγνώριση (μέσω συμπληρωματικότητας) ενός αντιγόνου. *Ιδιότοπο* (*idiotype*) ορίστηκε ως το σύνολο από επίτοπους οι οποίοι εκτίθενται από τις V-περιοχές ενός συνόλου από αντισώματα και ως *ιδιότοπο* (*idiotope*), κάθε ξεχωριστό ιδιοτυπικό επίτοπο. Τα πρότυπα των ιδιότοπων καθορίζονται από τις ίδιες V-περιοχές των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των αντισωμάτων που καθορίζουν και τους παράτοπους. Έτσι, οι ιδιότοποι βρίσκονται μέσα και γύρω από το σημείο πρόσδεσης και κάθε βραχίονας Fab ενός αντισώματος επιδεικνύει έναν παράτοπο και ένα μικρό σύνολο από ιδιότοπους (Σχήμα Α.4.1 (α)).



**Σχήμα Α.4.1** α) Παράτοπος και ιδιότοπος σε αντίσωμα, β) Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε αντιγόνα και αντισώματα, καθώς και μεταξύ αντισωμάτων στο Ανοσοποιητικό Δίκτυο (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 42)

Το ΑΣ ορίστηκε, σαν ένα τεράστιο και πολύπλοκο δίκτυο από παράτοπους που αναγνωρίζουν σύνολα από ιδιότοπους και από ιδιότοπους που αναγνωρίζουν σύνολα από παράτοπους (Σχήμα Α.4.1 (β)). Σε αυτό το δίκτυο αλληλεπιδρούν μόρια και κύτταρα καθώς οι BCR υποδοχείς συναντώνται τόσο στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων όσο και ελεύθερα. Κάθε στοιχείο του δικτύου μπορεί και να αναγνωρίσει και να αναγνωριστεί. Όταν ένα αντίσωμα αναγνωρίσει έναν επίτοπο πάνω σε ένα αντιγόνο ή έναν ιδιότοπο πάνω σε ένα άλλο αντίσωμα μπορεί να

Σύνολο που αναγνωρίζει

Ag (επίτοπος)

Εξένη διέγερση

Εσωτερική εικόνα

Αντι-ιδιωματικό σύνολο

Σύνολο διαφορετικής εξειδίκευσης

Η συμπεριφορά αυτή περιγράφεται στο Σχήμα Α.4.2: όταν ένα αντιγόνο διεγείρει το ΑΣ ο επίτοπός του αναγνωρίζεται (με διαφορετικούς βαθμούς συγγένειας) από ένα σύνολο διαφορετικών παράτοπων, έστω  $p_1$ . Αυτοί οι παράτοποι συνυπάρχουν τόσο σε Β-λεμφοκύτταρα όσο και σε ελεύθερα μόρια υποδοχείς με συγκεκριμένους ιδιότοπους. Έτσι, το σύνολο των παράτοπων  $p_1$  σχετίζεται με ένα σύνολο από ιδιότοπους, έστω  $i_1$ . Το σύμβολο  $p_1 i_1$  υποδηλώνει ολόκληρο το σύνολο των αντισωμάτων που αναγνωρίζουν και των λεμφοκυττάρων που δυνητικά θα αποκριθούν σε ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Μέσα στο ανοσοποιητικό δίκτυο κάθε παράτοπος του συνόλου  $p_1$  αναγνωρίζει ένα σύνολο από ιδιότοπους και ολόκληρο το σύνολο  $p_1$  αναγνωρίζει ένα ακόμη μεγαλύτερο σύνολο από ιδιότοπους. Το σύνολο αυτό των ιδιότοπων, έστω  $i_2$ , αποκαλείται *εσωτερική εικόνα* ή *αναπαράσταση* (*internal image*) του επίτοπου (αντιγόνου) επειδή αναγνωρίζεται από το ίδιο σύνολο  $p_1$  που αναγνώρισε και το αντιγόνο. Το σύνολο  $i_2$  σχετίζεται με ένα σύνολο  $p_2$  από παράτοπους που βρίσκονται στα Β-λεμφοκύτταρα και στα μόρια υποδοχείς του

συνόλου  $p_2i_2$ . Επιπλέον, κάθε ιδιότοπος του συνόλου  $p_1i_1$  αναγνωρίζεται από ένα σύνολο από παράτοπους, έτσι ώστε ολόκληρο το σύνολο  $i_1$  αναγνωρίζεται από ένα ακόμη μεγαλύτερο σύνολο από παράτοπους, έστω  $p_3$ , το οποίο βρίσκεται μαζί με ένα σύνολο  $i_3$  από ιδιότοπους στα B-λεμφοκύτταρα και μόρια υποδοχείς του αντι-ιδιοτυπικού συνόλου  $p_3i_3$ . Συνεχίζοντας με αυτόν τον τρόπο φτάνουμε σε όλο και μεγαλύτερα σύνολα που αναγνωρίζουν ή αναγνωρίζονται από άλλα σύνολα ορισμένα πιο πριν στο δίκτυο. Εκτός από το σύνολο  $p_1i_1$  που αναγνωρίζει, υπάρχει και ένα σύνολο  $p_3i_1$  αντισωμάτων που επιδεικνύουν ιδιότοπους του συνόλου  $i_1$ , τα οποία δεν ταιριάζουν με τον ξένο επίτοπο. Τα βέλη στο σχήμα υποδηλώνουν ένα φαινόμενο διέγερσης όταν ιδιότοποι αναγνωρίζονται από παράτοπους και ένα φαινόμενο καταστολής όταν παράτοποι αναγνωρίζουν ιδιότοπους σε μόρια υποδοχείς.

## **β. Ανοσολογική μάθηση και μνήμη**

Σύμφωνα με τη θεωρία του ανοσοποιητικού δικτύου, η μάθηση και η μνήμη επιτυγχάνονται μέσω της αυτορύθμισης του και της προσαρμογής του στην παρουσία ξένων ουσιών, έτσι ώστε να διατηρήσει την εσωτερική του κατάσταση μέσα σε μια συγκεκριμένη περιοχή λειτουργίας. Η ρύθμιση αυτή συνίσταται στη μεταβολή των συγκεντρώσεων μορίων και κυττάρων, αλλά και των συγγενειών τους με αντιγόνα, η οποία γίνεται με συνεχή τρόπο.

Για να περιγράψουν ο F. Varela και οι συνεργάτες του τη λειτουργία του δικτύου εισήγαγαν τρεις σημαντικές έννοιες:

- *Δομή*: η δομή του δικτύου περιγράφει τους τύπους αλληλεπίδρασης ανάμεσα στα μοριακά και κυτταρικά στοιχεία του χωρίς να ασχολείται με τις συνέπειες που έχουν στη λειτουργία του.
- *Δυναμική*: η δυναμική του δικτύου αναφέρεται στις μεταβολές με το χρόνο των συγκεντρώσεων και των συγγενειών των μορίων και των κυττάρων που αποτελούν το ΑΣ. Έτσι, στην ουσία περιγράφει πώς το δίκτυο προσαρμόζεται στον εαυτό του και στο περιβάλλον του.
- *Μεταδυναμική*: αναφέρεται στο θάνατο κάποιων στοιχείων του δικτύου και στο *μηχανισμό στρατολόγησης νέων* (*immune recruitment mechanism*) τον οποίο διαθέτει το ΑΣ. Η μεταδυναμική επιτρέπει το δίκτυο να καλύπτει νέες περιοχές

του χώρου των αντιγόνων και να προσαρμόζεται σε μια μεγάλη ποικιλία νέων εισβολέων.

Σε ένα τέτοιο δίκτυο η διατήρηση της μνήμης επιτυγχάνεται όχι τοπικά σε κάποιο κύτταρο, αλλά διανέμεται σαν ένα δυναμικό πρότυπο ολόκληρου του πληθυσμού του δικτύου.

## **5. Διάκριση μεταξύ του εαυτού και του ξένου (self/nonself discrimination)**

Για καθέναν από τους κύριους τύπους κυτταρικών συστατικών του λεμφοειδούς συστήματος (B- και T-λεμφοκύτταρα) θεωρούμε τρία είδη ρεπερτορίων:

- *Εν δυνάμει ρεπερτόριο (potential repertoire)*: το συνολικό ρεπερτόριο που μπορεί να δημιουργηθεί από τον αριθμό, τη δομή και τους μηχανισμούς έκφρασης των συλλογών από γονίδια που κωδικοποιούν αντισώματα ή υποδοχείς T-λεμφοκυττάρων, συν τις πιθανές μεταλλάξεις που μπορούν να συμβούν.
- *Διαθέσιμο (ή εκφρασμένο) ρεπερτόριο (available or expressed repertoire)*: το σύνολο των διάφορων μορίων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως λεμφοκυτταρικοί υποδοχείς ακόμη κι αν προς το παρόν αυτό δε συμβαίνει.
- *Υπάρχον ρεπερτόριο (actual repertoire)*: το σύνολο αντισωμάτων και υποδοχέων που έχουν παραχθεί από ενεργά λεμφοκύτταρα και συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις που συνθέτουν την αυτόνομη λειτουργία του ΑΣ μια δεδομένη στιγμή.

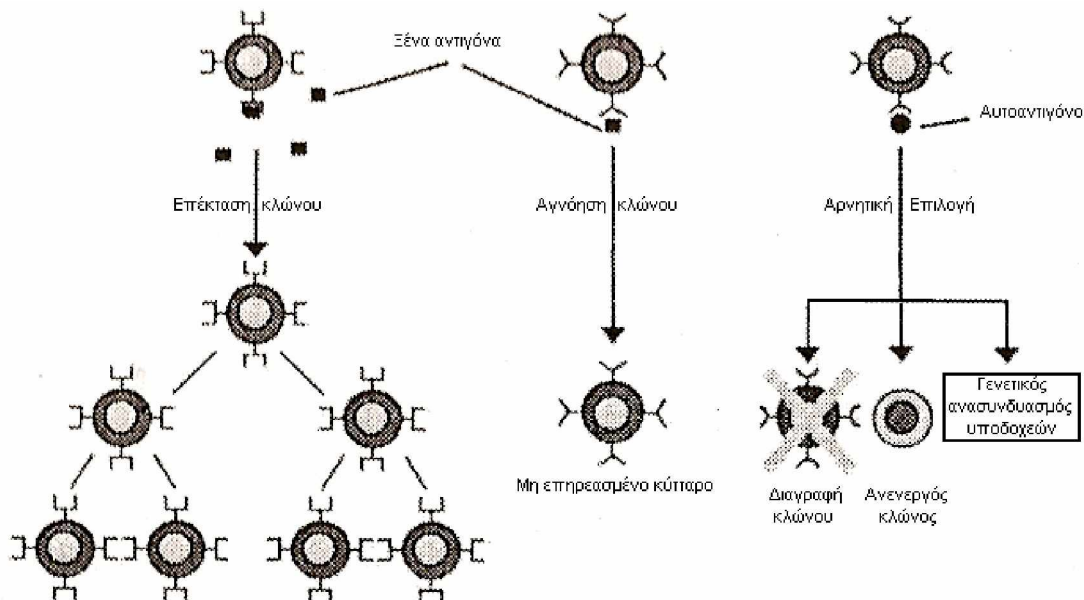
Το ΑΣ είναι *πλήρες (complete)* όσον αφορά την ικανότητά του να αναγνωρίζει αντιγόνα. Δηλαδή, μπορεί να αναγνωρίσει κάθε αντιγόνο, ακόμη και αυτά που κατασκευάζονται τεχνητά. Οι ιδιότητές του που καθιστούν αυτό δυνατό είναι η *ποικιλότητα (diversity)*, η διασταυρούμενη αντίδραση και η *πολυεξειδίκευση (multispecificity)*, δηλαδή η αναγνώριση πολύ διαφορετικών χημικών δομών δεδομένου ενός πολύ μικρού αριθμού αλληλεπιδράσεων συμπληρωματικότητας. Οι δυο τελευταίες ιδιότητες εξηγούν πως το ρεπερτόριο των λεμφοκυττάρων μπορεί να αναγνωρίσει το σύνολο των αντιγόνων, το οποίο είναι πολύ μεγαλύτερο.

Καθώς το αξίωμα της πληρότητας συνεπάγεται ότι το ΑΣ μπορεί να αναγνωρίσει και τα αυτοαντιγόνα, καθίσταται απαραίτητος ένας μηχανισμός διάκρισης των μορίων των κυττάρων του ίδιου του οργανισμού και των ξένων μορίων. Διαφορετικά η απόκριση του ΑΣ στρέφεται ενάντια στα αυτοαντιγόνα προκαλώντας αυτοάνοσες (*autoimmune*) ασθένειες. Η μη απόκριση σε ένα αυτοαντιγόνο ονομάζεται αυτοανοχή (*self-tolerance*) ή απλά ανοχή (*tolerance*).

Η αναγνώριση ενός αντιγόνου από ένα μόριο υποδοχέα ενός λεμφοκυττάρου δεν οδηγεί αναπόφευκτα στην ενεργοποίηση του λεμφοκυττάρου. Μερικά από τα πιθανά αποτελέσματα από την αναμέτρηση μεταξύ ενός λεμφοκυτταρικού μορίου υποδοχέα και ενός αντιγόνου είναι:

- Επέκταση κλώνου: αναγνώριση ενός ξένου αντιγόνου παρουσία συνδιεγερτικών σημάτων.
- Θάνατος ή απενεργοποίηση (*anergy*)
- Αγνόηση (*ignorance*)
- Θετική Επιλογή (*Positive Selection*)
- Αρνητική Επιλογή (*Negative Selection*)

Τα παραπάνω φαίνονται και στο Σχήμα Α.5.1:



**Σχήμα Α.5.1** Πιθανά αποτελέσματα από τη συνάντηση ενός μορίου-υποδοχέα λεμφοκυττάρου με ένα αντιγόνο (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 37)



Οι δυο τελευταίοι μηχανισμοί οι οποίοι διασφαλίζουν την εξουδετέρωση τόσο των λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα όσο και αυτών που δεν είναι αρκετά ικανά στην αναγνώριση ξένων αντιγόνων, θα περιγραφούν πιο αναλυτικά στις επόμενες παραγράφους.

#### **α. Θετική Επιλογή (Positive Selection)**

Η Θετική Επιλογή των T-λεμφοκυττάρων λαμβάνει χώρα στο θύμο αδένα και συνίσταται στη διάσωση από το θάνατο εκείνων των ανώριμων T-λεμφοκυττάρων (που ονομάζονται *θυμοκύτταρα (thymocytes)*), των οποίων οι υποδοχείς είναι ικανοί για αναγνώριση και πρόσδεση με self-MHC μόρια, τα οποία τους παρουσιάζουν τα ξένα αντιγόνα.

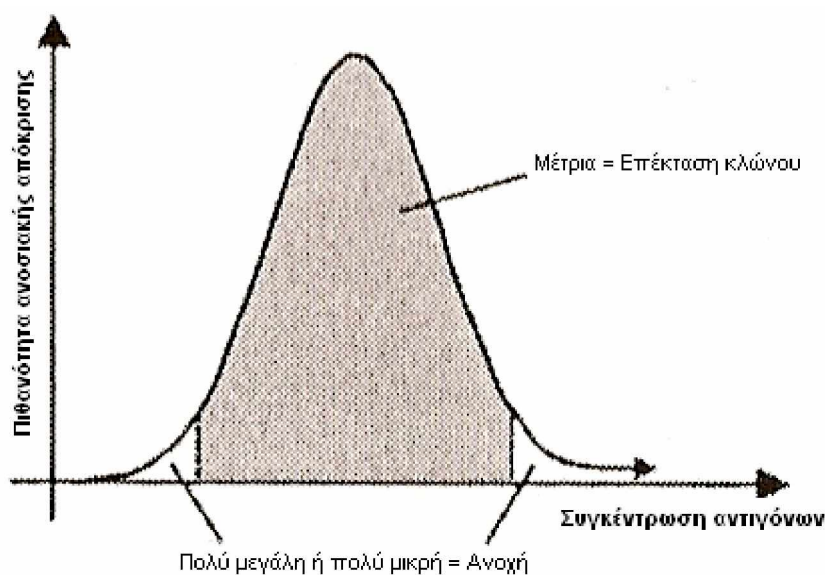
Αναλόγως, η Θετική Επιλογή των B-λεμφοκυττάρων συνίσταται στη διάσωση από το θάνατο ώριμων B-λεμφοκυττάρων χάρις στην αναγνώριση κάποιου ξένου μορίου παρουσία συνδιεγερτικών σημάτων.

#### **β. Αρνητική Επιλογή (Negative Selection)**

Η Αρνητική Επιλογή στα T-λεμφοκύτταρα συμβαίνει τόσο στο θύμο αδένα όσο και στα περιφερειακά όργανα και συνίσταται στη θανάτωση εκείνων των T-λεμφοκυττάρων τα οποία αλληλεπιδρούν με πεπτίδια του ίδιου του οργανισμού που τους παρουσιάζονται από MHC μόρια. Η διαδικασία της διαγραφής εξαρτάται από τη χημική συγγένεια μεταξύ του TCR υποδοχέα και του αυτοαντιγόνου. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή, τόσο πιο αποτελεσματικά εκκαθαρίζονται τα συγκεκριμένα T-λεμφοκύτταρα από το ρεπερτόριο. Ωστόσο, κάποια αυτοαναδραστικά T-λεμφοκύτταρα δραπετεύουν από το θύμο αδένα διότι η παραπάνω διαδικασία δεν είναι τέλεια. Όμως, απουσία των συνδιεγερτικών σημάτων η πρόσδεση ενός τέτοιου T-λεμφοκυττάρου σε κάποιο σύμπλεγμα MHC-πεπτιδίου δε θα οδηγήσει σε ενεργοποίηση αλλά σε ανοχή.

Η ανοχή στα T-λεμφοκύτταρα δεν αρκεί για την προστασία απέναντι στην αυτοανοσία (*autoimmunity*). Τα ανώριμα B-λεμφοκύτταρα μέσα στο νωτιαίο μυελό είναι και αυτά ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ανοχή. Αλλά και τα ώριμα B-λεμφοκύτταρα μπορούν επίσης να καθίστανται ανεκτικά όταν αναμετρηθούν με αντιγόνα απουσία συνδιεγερτικών σημάτων. Σε αυτήν την περίπτωση η ενεργοποίηση ή η ανοχή εξαρτώνται από τον αριθμό, την ισχύ και τη στιγμή όπου θα εμφανιστούν τα

συνδिएγερτικά σήματα. Συγκεκριμένα μια σύντομη και ξαφνική σύνδεση Β-λεμφοκυττάρου-αντιγόνου (χαρακτηριστική της παρουσίας ξένων αντιγόνων) θα έχει κατά κανόνα ως αποτέλεσμα την κλωνοποίηση. Αντίθετα μια συνεχή και σχετικά αδύναμη διέγερση (τυπική για αυτοαντιγόνα) ή πιθανά μια περίπτωση πολύ υψηλής συγκέντρωσης αντιγόνων, μπορούν να οδηγήσουν σε ανοχή η οποία χαρακτηρίζεται από την παρεμπόδιση της κλωνοποίησης και περαιτέρω, την απόπτωση του κυττάρου. Τα παραπάνω σκιαγραφούνται στο Σχήμα Α.5.2:



**Σχήμα Α.5.2** Πιθανότητα απόκρισης του ΑΣ σε σχέση με τη συγκέντρωση αντιγόνων που ανιχνεύεται: η γκριζα περιοχή, όπου η συγκέντρωση των αντιγόνων δεν είναι ούτε πολύ μεγάλη ούτε πολύ μικρή, οδηγεί σε ανοσιακή απόκριση (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 41)

## **Β'. Τεχνητά Ανοσοποιητικά Συστήματα**

### **1. Εισαγωγική παρουσίαση των ΤΑΣ**

#### **α. Τι είναι ένα Τεχνητό Ανοσοποιητικό Σύστημα;**

Σε μια προσπάθεια να ορίσουν το πεδίο των Τεχνητών Ανοσοποιητικών Συστημάτων (ΤΑΣ στο εξής) διάφοροι συγγραφείς έχουν προτείνει ορισμούς όπως οι τέσσερις που ακολουθούν:

ΟΡΙΣΜΟΣ 1: *‘Τα ΤΑΣ είναι μεθοδολογίες χειρισμού, ταξινόμησης, αναπαράστασης δεδομένων και συμπερασμού οι οποίες ακολουθούν ένα βιολογικά εύλογο παράδειγμα, αυτό του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος’* (Starlab Research Laboratories, όπως αναφέρεται από τους de Castro & Timmis, 2002a, σ. 58).

ΟΡΙΣΜΟΣ 2: *‘ΤΑΣ είναι ένα υπολογιστικό σύστημα που βασίζεται σε μεταφορές από το φυσικό ανοσοποιητικό σύστημα’* (Timmis & Neal, 2000).

ΟΡΙΣΜΟΣ 3: *‘Τα ΤΑΣ είναι ευφυείς μεθοδολογίες εμπνευσμένες από το ανοσοποιητικό σύστημα που αποσκοπούν στη λύση πραγματικών προβλημάτων’* (Dasgupta, 1999).

ΟΡΙΣΜΟΣ 4: *‘Τα ΤΑΣ είναι προσαρμοστικά συστήματα εμπνευσμένα από τη θεωρητική ανοσολογία και από παρατηρημένες ανοσοποιητικές λειτουργίες, αρχές και μοντέλα, τα οποία εφαρμόζονται στη λύση προβλημάτων’* (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 58).

Σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό, για να χαρακτηριστεί ένα σύστημα ως ΤΑΣ πρέπει, κατ’ ελάχιστον, (α) να περιλαμβάνει ένα βασικό μοντέλο από κάποιο στοιχείο του ΑΣ, (β) να είναι σχεδιασμένο ενσωματώνοντας ιδέες από τη θεωρητική ή/και πειραματική ανοσολογία και (γ) να αποσκοπεί στη λύση κάποιου προβλήματος. Η πλειονοψηφία των ΤΑΣ χρησιμοποιούν λίγες μόνο ιδέες και υψηλά επίπεδα αφαίρεσης από το ΑΣ. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί όροι για να περιγραφεί το συγκεκριμένο πεδίο όπως *Ανοσολογική Υπολογιστική (Immunological Computation)*, *Ανοσοϋπολογιστική (Immunocomputing)*, *Υπολογιστική Ανοσολογία (Computational Immunology)* ή *Συστήματα βασισμένα στην Ανοσία (Immune-based Systems)*.

## **β. Ορόσημα στην ιστορία των ΤΑΣ.**

Η πρώτη αναφορά στον όρο *‘τεχνητά ανοσοποιητικά συστήματα’* χρονολογείται το 1990 από τον H. Sieburg και τους συνεργάτες του (Sieburg *et al.*, 1990).

Ωστόσο, το πεδίο εγκαινιάστηκε από δύο διαφορετικές εργασίες: αυτή του J. D. Farmer και των συνεργατών του (Farmer *et al.*, 1986) και αυτή του G. W. Hoffmann (1986). Στην πρώτη οι συγγραφείς πρότειναν ένα μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου του οποίου η βασική μορφή (εξισώσεις κίνησης), μπορούσαν να παρατηρηθούν και σε άλλα βιολογικά συστήματα. Αναπαριστώντας συστήματα ταξινόμησης σε μορφή δυναμικών συστημάτων, οι συγγραφείς τα συνέκριναν με το μοντέλο αυτό και διαπίστωσαν σημαντικές ομοιότητες. Στην εργασία του Hoffmann, ο συγγραφέας ερεύνησε τις ομοιότητες και τις διαφορές μεταξύ του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, προκειμένου να σχηματίσει ένα νέο μοντέλο νευρωνικού δικτύου.

Οι εργασίες των H. Bersini και F. J. Varela (Bersini & Varela, 1990, 1991, Bersini, 1991) είναι οι πρώτες γνωστές εφαρμογές των ανοσοποιητικών αλγορίθμων στη λύση προβλημάτων. Βασισμένοι στο δικό τους μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου, οι συγγραφείς αποτίμησαν την απόδοση αυτών των αλγορίθμων σε προβλήματα όπως μηχανικής μάθησης (machine learning), βελτιστοποίησης και προσαρμοστικού ελέγχου.

Η έρευνα στα ΤΑΣ συνεχίστηκε με τη χρήση γενετικών αλγορίθμων στη μελέτη της ικανότητας δυαδικών μοντέλων ΑΣ στην αναγνώριση προτύπων (Forrest & Perelson, 1991, Forrest *et al.*, 1993). Με την αύξηση στη χρήση ανοσοποιητικών μοντέλων από την κοινότητα της επιστήμης των υπολογιστών, οι ερευνητές σύντομα διαπίστωσαν τη δυνατότητα εφαρμογής τους στην ανάπτυξη *υπολογιστικών ανοσοποιητικών συστημάτων (computer immune systems)* στη λεγόμενη *Υπολογιστική Ανοσολογία (Computational Immunology)*. Πρόκειται για απλοποιημένα και αφαιρετικά μοντέλα του ΑΣ σχεδιασμένα για την προστασία των υπολογιστών και των δικτύων υπολογιστών από μη εξουσιοδοτημένες εισβολές (π.χ. ιοί και εισβολές χωρίς εξουσιοδότηση). Το ενδιαφέρον για αυτά τα συστήματα μεταξύ των επιστημόνων, αλλά και των εταιρειών υπολογιστών όπως η IBM, άρχισε να μεγαλώνει με την ανάπτυξη των δικών τους αντι-ικών λογισμικών βασισμένων στο ΑΣ. Οι πρώτες εργασίες στην Υπολογιστική Ανοσολογία πραγματοποιήθηκαν από την S. Forrest και τους συνεργάτες της στο Πανεπιστήμιο του Νέου Μεξικού

(Η.Π.Α.) και από τον J. O. Kephart και τους συνεργάτες του στην IBM (Forrest *et al.*, 1994, 1997, Kephart, 1994, Kephart *et al.*, 1997a,b).

Από το 1995, οι εργασίες άρχισαν να διαφοροποιούνται σημαντικά και να προσελκύουν το ενδιαφέρον μεγάλων εταιρειών όπως οι IBM, Sun Microsystems, US Navy, British Postal Service.

#### **γ. Επιστημονικά γεγονότα και κύριες εκδόσεις σχετικές με τα ΤΑΣ.**

Στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ παρατίθενται στοιχεία σχετικά με την εκδοτική δραστηριότητα που αφορά τα ΤΑΣ και γενικότερα τη χρήση μεταφορών από το ΑΣ (βιβλία / συλλογές άρθρων αποκλειστικά για ΤΑΣ, βιβλία με κεφάλαια αφιερωμένα σ' αυτά, ειδικά τεύχη επιστημονικών περιοδικών). Παρατίθενται επίσης τα επιστημονικά γεγονότα που αφορούν τα ΤΑΣ, όπως ειδικά συνέδρια, θεματικές ενότητες σε συνέδρια, εργαστήρια (workshops), σεμινάρια (tutorials), καθώς και ορισμένοι σχετικοί σύνδεσμοι στο διαδίκτυο. Ως πηγή χρησιμοποιήθηκε κυρίως η βιβλιογραφική έρευνα των (Dasgupta *et al.*, 2006), καθώς και η αναφορά σχετικών στοιχείων μέχρι το 2002 από τους (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 102).

Όπως προκύπτει από τη μελέτη των στοιχείων, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τα ΤΑΣ από την εμφάνισή τους και ιδιαίτερα μετά το 1996, βαίνει διαρκώς αυξανόμενο. Η σχετική εκδοτική δραστηριότητα αυξάνεται σε όγκο με επιταχυνόμενο ρυθμό, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Επίσης, επιστημονικά γεγονότα αφιερωμένα στα ΤΑΣ πραγματοποιούνται διαρκώς περισσότερα. Από το 2002 έχει καθιερωθεί ετήσιο διεθνές συνέδριο με το ακρωνύμιο ICARIS (International Conference on Artificial Immune Systems) το οποίο πραγματοποιείται ανελλιπώς με διαρκώς περισσότερες ερευνητικές συμμετοχές. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι εξελίσσεται μια πορεία συγκρότησης ενός ιδιαίτερου επιστημονικού κλάδου (sub-discipline) σύμφωνα με μια έκφραση των Stepney *et al.* (2003), στα σύνορα της Υπολογιστικής Επιστήμης και της Βιολογίας, με αντικείμενο τη μελέτη και έρευνα των ΤΑΣ και των εφαρμογών τους.

## 2. Χρήσιμες, από υπολογιστική σκοπιά, ιδιότητες του ΑΣ που μεταφέρονται στα ΤΑΣ

Το ΑΣ ενσωματώνει ένα πανίσχυρο και ποικίλο σύνολο ιδιοτήτων, ιδιαίτερα χρήσιμων από μια υπολογιστική οπτική. Οι κυριότερες από αυτές είναι (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 54-56):

- *Αναγνώριση προτύπων*
- *Μοναδικότητα*: κάθε άτομο κατέχει το δικό του ΑΣ με τις ιδιαίτερες ικανότητες και τρωτά σημεία.
- *Ταυτότητα (self identity)*: η μοναδικότητα του ΑΣ έχει ως αποτέλεσμα κάθε μόριο, κύτταρο ή ιστός που δεν είναι ίδιος του οργανισμού να μπορεί να αναγνωρισθεί και να εξουδετερωθεί.
- *Διάκριση εαυτού από το ξένο*
- *Ποικιλότητα (diversity)*: υπάρχουν διαφορετικών ειδών στοιχεία (κύτταρα, μόρια, πρωτεΐνες κ.α.) ενώ υπάρχουν και δύο γραμμές άμυνας (ειδική και μη ειδική ανοσία).
- *Κανένα κύτταρο ή μόριο δεν είναι αναντικατάστατο για τη λειτουργία του ΑΣ (Disposability)*: Συνεχώς πεθαίνουν και αντικαθίστανται από νέα, ακόμη κι αν κάποια από αυτά έχουν μακρά διάρκεια ζωής, όπως τα κύτταρα μνήμης.
- *Αυτονομία*: δεν υπάρχει κεντρικό όργανο που να ελέγχει το ΑΣ, ούτε απαιτεί εξωτερική επέμβαση ή συντήρηση. Αντίθετα, ταξινομεί και εξουδετερώνει παθογόνα, ενώ είναι ικανό για μερική επιδιόρθωση του εαυτού του αντικαθιστώντας κατεστραμμένα κύτταρα, από μόνο του.
- *Πολυεπίπεδο σύστημα*
- *Χωρίς ασφαλές επίπεδο*: κάθε κύτταρο του οργανισμού μπορεί να υποστεί επίθεση από το ΑΣ, μεταξύ των οποίων και τα ίδια τα κύτταρα του ΑΣ.
- *Ανίχνευση ανωμαλιών*: το ΑΣ μπορεί να αναγνωρίσει και να αντιδράσει ενάντια σε παθογόνα με τα οποία δεν έχει αναμετρηθεί ποτέ στο παρελθόν.
- *Δυναμικά μεταβαλλόμενη κάλυψη*: καθώς το ΑΣ δεν μπορεί να διατηρήσει αρκετά μεγάλα ρεπερτόρια, είναι απαραίτητο να γίνει μια ανταλλαγή μεταξύ χώρου και χρόνου. Διατηρεί ένα ρεπερτόριο από λεμφοκύτταρα που κυκλοφορούν, το οποίο μεταβάλλεται συνεχώς μέσω θανάτου, παραγωγής και αναπαραγωγής.

- *Κατανεμημένο σύστημα (Distributivity)*: τα κύτταρα, μόρια και όργανα του ΑΣ είναι κατανεμημένα σε όλο το σώμα και κυρίως, δεν υπόκεινται σε κανένα κεντρικό έλεγχο.
- *Ανοχή στο θόρυβο*: δεν απαιτείται απόλυτη αναγνώριση ενός αντιγόνου. Το σύστημα είναι ανεκτικό στο μοριακό θόρυβο.
- *Ανθεκτικότητα*: αν και διαταράξεις (π.χ. εξάντληση ή υποσιτισμός του οργανισμού) μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του ΑΣ, αυτό παραμένει ικανό να συνεχίσει τη λειτουργία του.
- *Ανοχή σε σφάλματα*: αν μια ανοσοποιητική απόκριση ενάντια σε ένα παθογόνο βασίζεται σε κάποιο κύτταρο το οποίο έστω ότι απομακρύνεται, αυτή η απώλεια από το ανοσοποιητικό ρεπερτόριο θα έχει ως αποτέλεσμα άλλα τύποι κυττάρων να αποκριθούν στο συγκεκριμένο παθογόνο. Επιπλέον, οι συμπληρωματικοί ρόλοι που εκτελούν διάφορα στοιχεία του ΑΣ, επιτρέπουν την αναδιανομή των καθηκόντων σε άλλα στοιχεία σε περίπτωση που κάποιο από αυτά αποτύχει.
- *Ευρωστία (robustness)*: οφείλεται στην ποικιλία και τον αριθμό των ανοσοποιητικών κυττάρων και μορίων, καθώς και στην κατανομή τους (distributivity) σε όλο το σώμα.
- *Ανοσολογική μάθηση και μνήμη*: το ΑΣ προσαρμόζει το ανοσοποιητικό ρεπερτόριό του από μια τυχαία βάση προς μια κατάσταση που αντανακλά καλύτερα το πραγματικό αντιγονικό περιβάλλον. Τα στοιχεία αυτού του ρεπερτορίου που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα διατηρούνται ως κύτταρα μνήμης, ενώ χάρις στην αναγνώριση μεταξύ των ανοσοποιητικών μορίων και κυττάρων, το ΑΣ προικίζεται με μια αυτόνομη ιδιοσυμπεριφορά.
- *Πρότυπο απόκρισης κυνηγού-θηράματος (predator-pray)*: το ΑΣ των σπονδυλωτών οργανισμών πολλαπλασιάζει τα κύτταρά του προκειμένου να αντιμετωπίσουν τα επίσης πολλαπλασιαζόμενα παθογόνα. Διαφορετικά, τα παθογόνα γρήγορα θα κατέβαλαν τις άμυνες του ΑΣ. Όταν ο αριθμός των παθογόνων αυξάνεται, αυξάνεται και ο αριθμός των ανοσοποιητικών κυττάρων και μορίων, ενώ αντίθετα όταν τα παθογόνα εξουδετερώνονται, τα στοιχεία του ΑΣ επιστρέφουν σε μια σταθερή κατάσταση. Αν όμως ο αριθμός των παθογόνων είναι πολύ μεγάλος, το ΑΣ μπορεί να ηττηθεί οδηγώντας στο θάνατο του οργανισμού.

- *Αυτο-οργάνωση*: όταν ένα αντιγονικό πρότυπο αλληλεπιδράσει με το ΑΣ δεν υπάρχει καμιά εκ των προτέρων πληροφορία για το πώς τα ανοσοποιητικά κύτταρα και μόρια οφείλουν να προσαρμοστούν για να αντιμετωπίσουν το συγκεκριμένο αντιγόνο. Η επιλογή κλώνου και η ωρίμανση της χημικής συγγένειας είναι υπεύθυνες για την επιλογή και πολλαπλασιασμό των πιο προσαρμοσμένων κυττάρων ώστε να διατηρηθούν ως κύτταρα μνήμης.
- *Ολοκλήρωση με άλλα συστήματα*: το ΑΣ επικοινωνεί με άλλα συστήματα του οργανισμού αλληλεπιδρώντας με αυτά (π.χ. νευρικό, ενδοκρινικό).

### 3. Πλαίσιο ανάπτυξης ΤΑΣ

Οι Leandro N. de Castro και Jonnathan Timmis στο βιβλίο τους “Artificial Immune Systems: A New Computational Approach” (de Castro & Timmis, 2002a) προτείνουν ένα πλαίσιο χρήσιμο για όποιον επιχειρήσει να σχεδιάσει ένα ΤΑΣ προκειμένου να λύσει κάποιο πρόβλημα (Σχήμα Β.3.1). Το πλαίσιο αυτό αποτελείται από τα παρακάτω επίπεδα:

- Μια αναπαράσταση για τη δημιουργία αφαιρετικών μοντέλων για τα βασικά στοιχεία του ΑΣ (όργανα, κύτταρα, μόρια).
- Ένα σύνολο από μηχανισμούς (συναρτήσεις συγγένειας) για την εκτίμηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των στοιχείων αυτών, αλλά και μεταξύ αυτών και του περιβάλλοντος.
- Διαδικασίες προσαρμογής, δηλαδή ένα σύνολο από αλγορίθμους οι οποίοι να ελέγχουν τη δυναμική του ΤΑΣ, ή με άλλα λόγια τη συμπεριφορά του με την πάροδο του χρόνου.

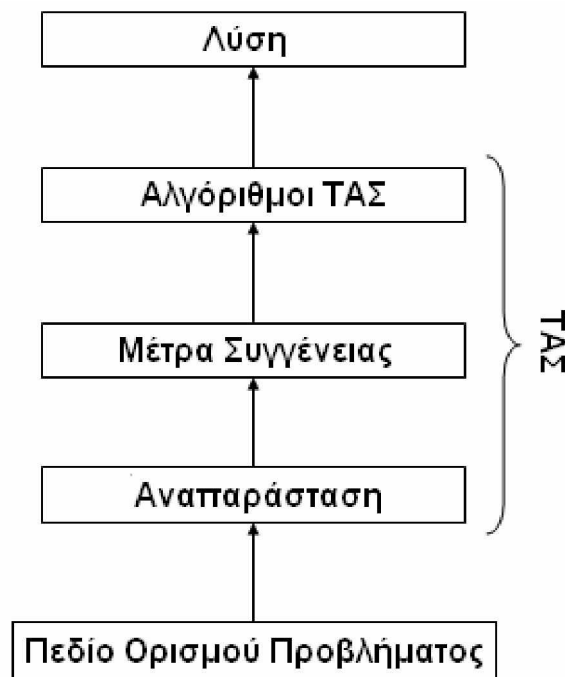
Χρησιμοποιώντας ως οδηγό το πλαίσιο αυτό θα γίνει στη συνέχεια η περιγραφή των βασικών στοιχείων και μηχανισμών που παρατηρούνται στα ΤΑΣ τα οποία συναντώνται στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα.

Σύμφωνα, λοιπόν, με τους παραπάνω συγγραφείς, ο σχεδιασμός ενός ΤΑΣ ακολουθεί τα παρακάτω βήματα:



## 1. Περιγραφή του προβλήματος

Συνίσταται στον καθορισμό όλων των στοιχείων (μεταβλητές, σταθερές, αυτόνομοι πράκτορες, συναρτήσεις, παράμετροι) τα οποία είναι απαραίτητα για να περιγράψουν κατάλληλα το πρόβλημα και να οδηγήσουν στη λύση του, προκειμένου να αποτελέσουν συστατικά του ΤΑΣ. Ωστόσο, τα στοιχεία αυτά δεν είναι πάντα εκ των προτέρων γνωστά και πιθανόν να χρειαστεί να συμπεριληφθούν νέα σε επόμενα στάδια της σχεδίασης τους συστήματος.



*Σχήμα B.3.1 Πλαίσιο ανάπτυξης ΤΑΣ (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 61)*

## 2. Επιλογή των αρχών του ΑΣ που θα χρησιμοποιηθούν για την επίλυση του προβλήματος

Πρόκειται για επιλογή των αλγορίθμων και διαδικασιών οι οποίες θα μοντελοποιήσουν λειτουργίες του ΑΣ. Οι πιο σημαντικές κατηγορίες αλγορίθμων οι οποίες συναντώνται στη βιβλιογραφία και μοντελοποιούν αρχές του ΑΣ όπως οι Θετική και Αρνητική Επιλογή, η Αρχή της Επιλογής Κλώνου και η Θεωρία του Ανοσοποιητικού Δικτύου περιγράφονται παρακάτω στην ενότητα 3.3 του κεφαλαίου αυτού. Θα πρέπει να αναφερθεί εδώ ότι υπάρχει πάντα η δυνατότητα να προταθούν νέοι αλγόριθμοι, είτε ως παραλλαγές των παραπάνω, είτε μοντελοποιώντας και άλλες λειτουργίες ή στοιχεία του ΑΣ.

### 3. Σχεδιασμός του ΤΑΣ

#### 3.1 Καθορισμός των τύπων των στοιχείων του ΑΣ που θα χρησιμοποιηθούν

Οι περισσότερες εφαρμογές χρησιμοποιούν ένα μοναδικό τύπο κυττάρου (συνήθως ένα Β-λεμφοκύτταρο ή ένα αντίσωμα) και ένα αντιγόνο. Ωστόσο, κάθε τύπος στοιχείου του ΑΣ (όπως τα Τ-λεμφοκύτταρα, οι λεμφοκίνες, ο μυελός των οστών, ο θύμος αδένας κ.α.) μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

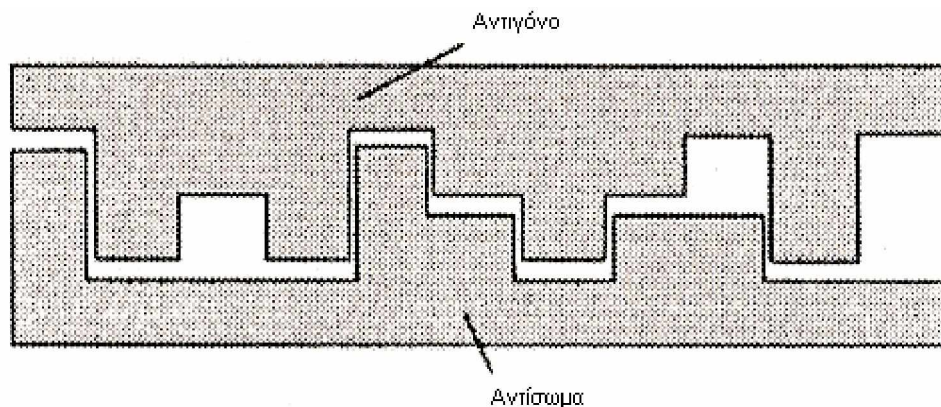
Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι για να απλοποιηθεί η ορολογία των ΤΑΣ και να γίνει πιο κατανοητή, ως *αντίσωμα* θα εννοείται κάθε περιοχή ενός επιφανειακού υποδοχέα ενός λευκοκυττάρου η οποία μπορεί να αναγνωρίσει και να προσδεθεί σε ένα ιδιαίτερο μοριακό πρότυπο. Το πρότυπο αυτό, το οποίο θα αναγνωρίζεται από το αντίσωμα, θα αποκαλείται *αντιγόνο*. Ακόμη, ως *συγγένεια (affinity)* ή *βαθμός ταιριάσματος (degree of match)* θα νοείται η ισχύς της πρόσδεσης μεταξύ του αντισώματος και του αντιγόνου.

#### 3.2 Καθορισμός της μαθηματικής αναπαράστασης των στοιχείων του ΤΑΣ

Η μαθηματική αναπαράσταση των στοιχείων του ΤΑΣ, βασίζεται στο σχηματισμό του *σχηματο-χώρου S*, την οποία εισήγαγαν οι Perelson & Oster (1979) στο πλαίσιο θεωρητικής μελέτης τους πάνω στην Αρχή της Επιλογής Κλώνου, προκειμένου να περιγράψουν ποσοτικά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων του ΑΣ και των αντιγόνων. Αντιλαμβάνονταν το ΑΣ βασικά σαν ένα σύστημα αναγνώρισης (μοριακών) προτύπων ειδικά σχεδιασμένο να αναγνωρίζει *σχήματα (shapes)*.

Η συγγένεια μεταξύ ενός αντιγόνου και ενός αντισώματος (αλλά και μεταξύ μορίων του ΑΣ) είναι αποτέλεσμα διαφορετικών διαδικασιών όπως μικρής εμβέλειας μη ομοιοπολικοί (noncovalent) δεσμοί βασισμένοι σε ηλεκτροστατικά φορτία, δεσμοί van der Waals, δεσμοί υδρογόνου κ.α. Προκειμένου να αναγνωριστεί ένα αντιγόνο, τα δύο μόρια (αντιγόνου και αντισώματος) πρέπει να προσδεθούν σε εκτεταμένες συμπληρωματικές περιοχές που αποτελούν ένα σεβαστό ποσοστό των επιφανειών τους. Επομένως, απαιτείται να υπάρχουν εκτεταμένες *περιοχές συμπληρωματικότητας* μεταξύ των δύο μορίων, όπως παριστάνεται στο Σχήμα Β.3.2. Το σχήμα και οι κατανομές φορτίου, όπως και η ύπαρξη χημικών ομάδων στις κατάλληλες

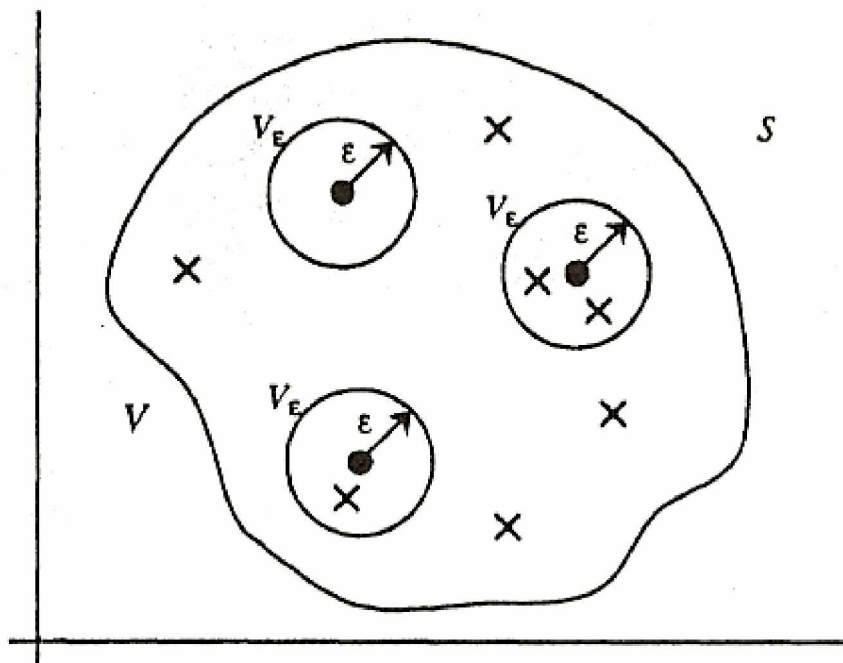
συμπληρωματικές θέσεις αποτελούν ένα σύνολο ιδιοτήτων που αποκαλούνται *γενικευμένο σχήμα (generalized shape)* του μορίου.



**Σχήμα B.3.2** Γενικευμένο σχήμα αντισώματος και αντιγόνου και συμπληρωματικότητα (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 63)

Μαθηματικά, το γενικευμένο σχήμα ενός οποιουδήποτε μορίου  $m$ , σε ένα σχηματο-χώρο  $S$  διάστασης  $L$ , μπορεί να αναπαρασταθεί ως μια *συμβολοσειρά (string)* ιδιοτήτων μήκους  $L$ ,  $m=\{m_1, m_2, m_3, \dots, m_L\}$  και να θεωρηθεί ως ένα σημείο του σχηματο-χώρου  $S$ . Για παράδειγμα, ας προσπαθήσουμε να περιγράψουμε το γενικευμένο σχήμα ενός αντισώματος με ένα σύνολο  $L$  παραμέτρων (π.χ. μήκος, ύψος, πλάτος κάθε όρους ή κοιλάδας στο σημείο πρόσδεσης, το φορτίο του κ.ο.κ.), το οποίο αποτελεί ένα σημείο στο σχηματο-χώρο  $S$  διάστασης  $L$ . Τα υπόλοιπα αντισώματα του οργανισμού, καθώς και τα συμπληρώματα των αντιγόνων που μπορούν να αναγνωριστούν από αυτά, αποτελούν επίσης σημεία του  $S$ . Όλα αυτά τα σημεία κείνται σε ένα πεπερασμένο όγκο  $V$  του  $S$  καθώς οι ιδιότητες του γενικευμένου σχήματος των μορίων μπορούν να λάβουν τιμές μέσα σε συγκεκριμένες πεπερασμένες περιοχές. Υποθέτουμε ότι κάθε αντίσωμα μπορεί να αλληλεπιδράσει με όλα τα αντιγόνα των οποίων το συμπλήρωμα βρίσκεται σε μια μικρή περιβάλλουσα περιοχή, το μέγεθος της οποίας εξαρτάται από μια παράμετρο  $\varepsilon$ , η οποία ονομάζεται *κατώφλι διασταυρούμενης αντίδρασης (cross-reactivity threshold)*. Ο όγκος  $V_\varepsilon$  που προκύπτει από τον ορισμό του  $\varepsilon$  ονομάζεται *περιοχή αναγνώρισης* (Σχήμα B.3.3). Έτσι, ένας πεπερασμένος αριθμός αντισωμάτων μπορεί να αναγνωρίσει έναν πολύ μεγάλο αριθμό αντιγόνων, τα συμπληρωματικά μόρια των οποίων βρίσκονται εντός της συνολικής περιοχής αναγνώρισης των πρώτων και

βέβαια, όσο πιο κοντά βρίσκονται στο σχηματο-χώρο  $S$  αυτά, τόσο πιο μεγάλη είναι η συγγένειά τους, δηλαδή τόσο πιο ισχυρά προσδένονται.



**Σχήμα B.3.3** Σχηματο-χώρος  $S$  και περιοχές αναγνώρισης  $V_\epsilon$ : Με  $\times$  συμβολίζονται τα συμπληρωματικά μόρια των αντιγόνων και με  $\bullet$  τα αντισώματα, ενώ τα βέλη αναπαριστούν την ακτίνα των περιοχών αναγνώρισης (κύκλοι) μέτρου  $\epsilon$  (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 64)

Στη συνέχεια θα περιγραφούν οι διάφοροι τύποι σχηματο-χώρων, καθώς και οι χώροι συγγένειας που προκύπτουν όταν εφαρμοστούν σε αυτούς συγκεκριμένες συναρτήσεις απόστασης ή συγγένειας ή βαθμού ταιριάσματος ή βαθμού συμπληρωματικότητας του τύπου:  $S^L \hat{\Gamma} S^L \hat{\Xi} R^<$ . Δηλαδή, η συγγένεια μεταξύ ενός αντισώματος που αναπαρίσταται από το σύνολο συντεταγμένων  $\mathbf{Ab}=\{Ab_1, Ab_2, \dots, Ab_L\}$  και ενός αντιγόνου που αναπαρίσταται από ένα ανάλογο σύνολο (ίδιας διάστασης  $L$  χωρίς απώλεια της γενικότητας)  $\mathbf{Ag}=\{Ag_1, Ag_2, \dots, Ag_L\}$ , εκτιμάται με τη βοήθεια μιας συνάρτησης απόστασης, η οποία απεικονίζει την αλληλεπίδραση των δύο μορίων ως ένα μη αρνητικό πραγματικό αριθμό. Ο τύπος σχηματο-χώρου που υιοθετείται σε κάθε πρόβλημα καθορίζεται από τον τύπο των ιδιοτήτων και είναι ένας από τους παρακάτω:

- *Σχηματο-χώρος πραγματικών τιμών*: οι συμβολοσειρές των ιδιοτήτων είναι διανύσματα πραγματικών αριθμών. Συνηθισμένες συναρτήσεις απόστασης για την περίπτωση αυτή είναι οι εξής:

$$\circ \text{ Ευκλείδεια: } D_N \sqrt{\sum_{i=1}^L |Ab_i - Ag_i|^2}$$

$$\circ \text{ Manhattan: } D_N \sum_{i=1}^L |Ab_i - Ag_i|$$

- *Σχηματο-χώρος ακέραιων τιμών*: οι συμβολοσειρές των ιδιοτήτων είναι διανύσματα ακεραίων αριθμών. Ο χώρος αυτός μπορεί να αντιμετωπιστεί ως ιδιαίτερη περίπτωση του σχηματο-χώρου Hamming που περιγράφεται αναλυτικά αμέσως παρακάτω.
- *Σχηματο-χώρος Hamming*: οι συμβολοσειρές των ιδιοτήτων συνθέτονται από ένα πεπερασμένο αλφάβητο μήκους  $k$ . Αν  $k=2, 3, \dots, n$ , τότε έχουμε ένα δυαδικό ή τριαδικό ή τελικά  $n$ -αδικό σχηματο-χώρο Hamming. Το πιο απλό μέτρο απόστασης που εφαρμόζεται σε αυτό το σχηματο-χώρο είναι η απόσταση Hamming (1958) (Σχήμα B.3.4α):

$$D_Y N \sum_{i=1}^L u_i, \text{ όπου } u_i = \begin{cases} 1, & r \in Ab_i \setminus Ag_i \\ 0, & r \in Ag_i \setminus Ab_i \end{cases}.$$

Οι σχηματο-χώροι Hamming είναι οι πιο συνηθισμένοι στις διάφορες εφαρμογές και μεταξύ αυτών ξεχωρίζουν οι δυαδικοί. Αυτό οφείλεται στον εύκολο χειρισμό τους και στην απευθείας γραφική αναπαράστασή τους. Ειδικά γι' αυτούς έχουν οριστεί κι άλλα μέτρα συγγένειας, όπως τα παρακάτω:

- ο Ο τελεστής XOR (αποκλειστική διάζευξη).
- ο Η συνάρτηση που μετράει τον αριθμό  $r$ -συνεχόμενων συμπληρωματικών συμβόλων η οποία προτάθηκε από τους Percus *et al.* (1993) και ονομάζεται *κανόνας των  $r$ -συνεχόμενων συμβόλων ( $r$ -contiguous bits rule)* (Σχήμα B.3.4β).
- ο Η παρακάτω συνάρτηση η οποία προτάθηκε από τους Hunt *et al.* (1995):

$$D_N D_H < \sum_i 2^{l_i}$$

όπου  $D_H$  είναι η απόσταση Hamming όπως ορίστηκε παραπάνω και  $l_i$  είναι το μήκος κάθε συμπληρωματικής περιοχής  $i$  με δύο ή περισσότερα συμπληρωματικά σύμβολα (bits). Η συνάρτηση αυτή αποκαλείται *κανόνας των πολλαπλών συνεχόμενων συμβόλων ( $multiple$  contiguous bits rule)* (Σχήμα B.3.4γ).

- Οι Harmer και Lamont (2000) χρησιμοποίησαν το μέτρο ομοιότητας των Rogers και Tanimoto (1960) (Σχήμα B.3.4δ) το οποίο περιγράφεται από τις παρακάτω εξισώσεις :

$$D N \frac{a < d}{a < d < 29b < c},$$

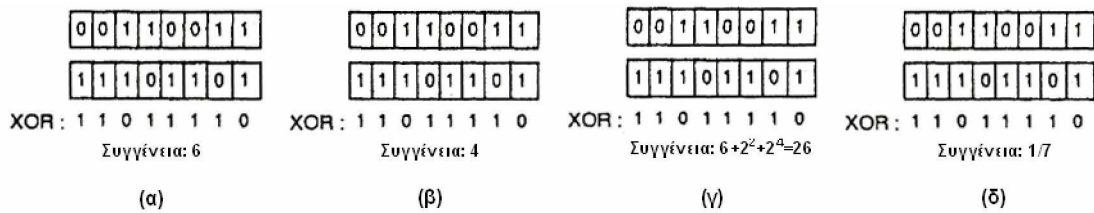
$$\text{όπου } a N \ddot{y}_{iN1}^L \text{ με } \text{' }_i N \text{' }_0^1, \text{ } r \in \text{ } Ab_i N Ag_i N1, \text{ } uzrw, \dots vtz / \acute{a},$$

$$b N \ddot{y}_{iN1}^L \text{ με } \text{' }_i N \text{' }_0^1, \text{ } r \in \text{ } Ab_i N1, \text{ } Ag_i N0, \text{ } uzrw, \dots vtz / \acute{a},$$

$$c N \ddot{y}_{iN1}^L \text{ με } \text{' }_i N \text{' }_0^1, \text{ } r \in \text{ } Ab_i N0, \text{ } Ag_i N1, \text{ } uzrw, \dots vtz / \acute{a},$$

$$\text{και } d N \ddot{y}_{iN1}^L \text{ με } \text{' }_i N \text{' }_0^1, \text{ } r \in \text{ } Ab_i N Ag_i N0, \text{ } uzrw, \dots vtz / \acute{a}.$$

Οι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι το μέτρο αυτό είναι πιο επιλεκτικό από την απόσταση Hamming και λιγότερο από τον κανόνα των πολλαπλών συνεχόμενων συμβόλων.



**Σχήμα B.3.4** Διαφορετικά μέτρα συγγένειας για σχηματο-χώρους Hamming (α) Απόσταση Hamming: συνολικός αριθμός συμπληρωματικών συμβόλων, (β) Κανόνας  $r$ -συνεχόμενων συμβόλων, (γ) Κανόνας πολλαπλών συνεχόμενων συμβόλων και (δ) Μέτρο συγγένειας των Rogers και Tanimoto (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 70)

Στην ίδια εργασία οι Harmer και Lamont προτείνουν και τα εξής μέτρα συγγένειας:

$$I. \text{ Russel και Rao (1940): } D N \frac{a}{a < b < c < d}$$

$$II. \text{ Jacard (1901) και Needham: } D N \frac{a}{a < b < c}$$

III. Kulzinski (όπου έχει προστεθεί μία μονάδα στον παρανομαστή της εξίσωσης του συγγραφέα ώστε να αποφεύγεται η διαίρεση με το μηδέν, που σύμφωνα με τον ορισμό των  $b$  και  $c$ , συνέβαινε τότε

$$\text{υπήρχε ακριβές ταίριασμα): } D N \frac{a}{1 < b < c}$$

IV. Sokal και Michener (1958):  $D N \frac{a < d}{a < b < c < d}$

V. Yule (1911):  $D N \frac{ad > bc}{ad < bc}$

• *Συμβολικός σχηματο-χώρος*: οι συμβολοσειρές των ιδιοτήτων συνθέτονται συνήθως από διάφορους τύπους, τουλάχιστον ένας από τους οποίους είναι συμβολικός, όπως π.χ. “όνομα”, “χρώμα” κτλ. Ένα πιθανό μέτρο απόστασης είναι αυτό το οποίο απλά συγκρίνει κάθε ιδιότητα μία προς μία, οπότε και μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε από τις συναρτήσεις που χρησιμοποιούνται στους σχηματο-χώρους Hamming (Σχήμα B.3.5). Διαφορετικά, μπορούν να οριστούν βάρη για κάθε ιδιότητα ανάλογα με ορισμένους εκ των προτέρων βαθμούς σπουδαιότητας της καθεμιάς.

Μόρια	Περιγραφή	Ημερομηνία	Πτήση	Χώρα	Από	Προς	Τιμή (\$)
Αντίσωμα Ab <sub>1</sub>	Επαγγελματικό	1996	212	Βραζιλία	Καμπίνας	Ελλάδα	546.78
Αντίσωμα Ab <sub>2</sub>	Διακοπές	2000	312	H.B.	Λονδίνο	Παρίσι	102.35
Αντιγόνο Ag	Διακοπές	2000	212	H.B.	Λονδίνο	Ελλάδα	546.78
Ab <sub>1</sub> - Ag	0	0	1	0	0	1	1
Ab <sub>2</sub> - Ag	1	1	0	1	1	0	0

**Σχήμα B.3.5** Παράδειγμα συμβολικού σχηματο-χώρου όπου κάποιες ιδιότητες είναι συμβολικές και κάποιες αριθμητικές καθώς και του ταιριάσματος μεταξύ αντισωμάτων και αντιγόνου (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 66)

Γίνεται πλέον αντιληπτό ότι ένα αντίσωμα μπορεί να αναγνωρίσει ένα αντιγόνο αν ισχύει:  $D \geq \varepsilon$ , δηλαδή αν η απόσταση του πρώτου από το δεύτερο στο σχηματο-χώρο είναι μεγαλύτερη από το κατώφλι διασταυρούμενης αντίδρασης, το οποίο για το λόγο αυτό ισοδυναμεί με ένα κατώφλι αναγνώρισης ή ενεργοποίησης, ή κατώφλι συγγένειας.

Συγκεκριμένα, έστω ότι αναφερόμαστε σε ένα σχηματο-χώρο Hamming, τότε το εν δυνάμει ρεπερτόριο, δηλαδή ο συνολικός αριθμός  $N$  διαφορετικών μορίων που μπορούν να δημιουργηθούν, δίνεται από τη σχέση:

$$N = k^L,$$

όπου  $k$  είναι το μέγεθος του αλφάβητου και  $L$  το μήκος της συμβολοσειράς. Το κατώφλι διασταυρούμενης αντίδρασης καθορίζει την κάλυψη που πρέπει να παρέχει κάθε αντίσωμα σε ένα αντιγόνο προκειμένου να το αναγνωρίσει. Π.χ. αν είναι  $\varepsilon=L$

τότε απαιτείται ένα τέλειο ταίριασμα. Ο αριθμός των αντιγόνων που καλύπτονται από ένα αντίσωμα αυξάνεται με τη μείωση του  $\varepsilon$  σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$C = \sum_{i=0}^{L-\varepsilon} \binom{L}{i} = \sum_{i=0}^{L-\varepsilon} \frac{L!}{i!(L-i)!},$$

όπου  $C$  είναι η κάλυψη του αντισώματος,  $L$  το μήκος της συμβολοσειράς και  $\varepsilon$  το κατώφλι διασταυρούμενης αντίδρασης. Επιπλέον, ο ελάχιστος αριθμός αντισωμάτων ( $N_m$ ) που είναι απαραίτητος για να καλύψει ολόκληρο το σχηματο-χώρο υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$N_m = \text{ceil}\left(\frac{N}{C}\right),$$

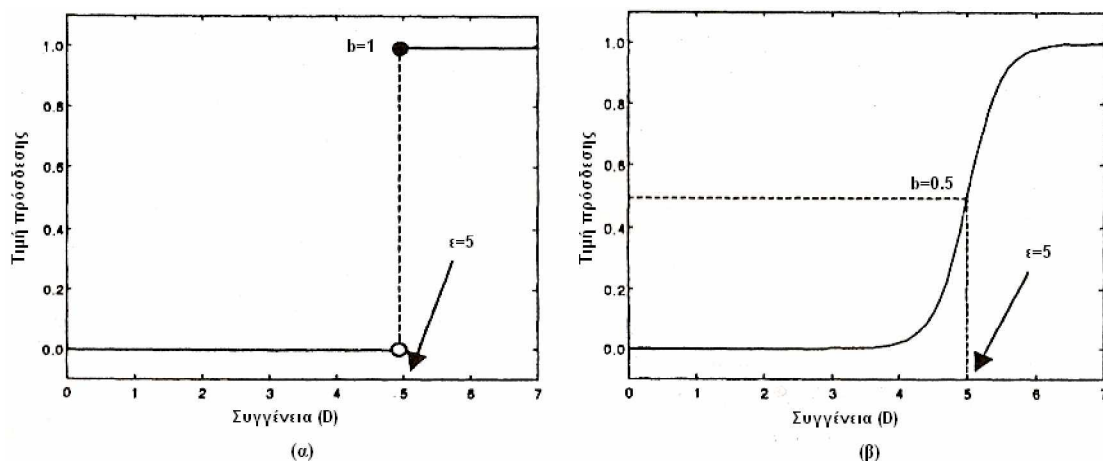
όπου  $N$  είναι το εν δυνάμει ρεπερτόριο,  $C$  είναι η κάλυψη του κάθε αντισώματος όπως υπολογίζονται παραπάνω και  $\text{ceil}(\cdot)$  είναι ο τελεστής που στρογγυλοποιεί την τιμή εντός της παρένθεσης προς τον άνω κοντινότερο ακέραιο. Στον Πίνακα B.3.1 δίνονται κάποιες χαρακτηριστικές τιμές αυτών των μεγεθών.

**Πίνακας B.3.1** Αντιγονική κάλυψη  $C$  κάθε αντισώματος, και ελάχιστο ρεπερτόριο  $N_m$  για δυαδικές συμβολοσειρές ( $k=2$ ) διαφορετικών μηκών  $L$  και κατωφλίου διασταυρούμενης αντίδρασης  $\varepsilon$  (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 72)

$L$	$2^L$	$\varepsilon=L$		$\varepsilon=L-1$		$\varepsilon=L-2$		$\varepsilon=L-3$	
		$C$	$N_m$	$C$	$N_m$	$C$	$N_m$	$C$	$N_m$
2	2	1	4	3	2	4	1	-	-
3	8	1	8	4	2	7	2	8	1
4	16	1	16	5	4	11	2	15	2
6	64	1	64	7	10	22	3	42	2
8	256	1	256	9	29	37	7	93	3
16	65536	1	65536	17	3856	137	479	697	95
32	$4,30 \cdot 10^9$	1	$4,30 \cdot 10^9$	35	$1,30 \cdot 10^8$	529	$8,12 \cdot 10^6$	5489	$7,82 \cdot 10^5$
64	$1,84 \cdot 10^{19}$	1	$1,84 \cdot 10^{19}$	61	$2,84 \cdot 10^{17}$	2081	$8,86 \cdot 10^{16}$	43745	$4,22 \cdot 10^{14}$

Ωστόσο, είναι δυνατόν να υπάρχουν και διαφορετικοί βαθμοί ενεργοποίησης που να δίνονται μέσω μιας συνάρτησης πρόσδεσης, όπως π.χ. η σιγμοειδής. Στην περίπτωση αυτή η τιμή πρόσδεσης, έστω  $b$ , δεν παίρνει μόνο τις τιμές  $\{0,1\}$  (ανάλογα με το αν τηρείται η προϋπόθεση  $D \geq \varepsilon$ ), αλλά όλες τις τιμές στο διάστημα  $[0,1]$ , όπως φαίνεται και στο Σχήμα B.3.6. Στην περίπτωση, βέβαια, του σχηματο-χώρου πραγματικών τιμών, ήδη η εφαρμογή ενός μέτρου συγγένειας σε ένα ζεύγος συμβολοσειρών δίνει ως αποτέλεσμα έναν βαθμωτό («ασαφή») αριθμό.





**Σχήμα B.3.6** Συνάρτηση (α) κατωφλίου και (β) σιγμοειδής της τιμής πρόσδεσης με τη συγγένεια για κατώφλι διασταυρούμενης αντίδρασης  $\varepsilon=0,5$  (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 72)

Απομένει να γίνουν οι εξής παρατηρήσεις:

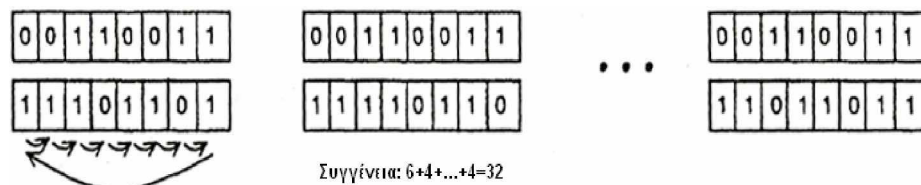
- 1) Αν και κάθε B-λεμφοκύτταρο έχει περίπου  $10^5$  αντισώματα προσκολλημένα στην επιφάνειά του, αυτά είναι μονοεξειδικευμένα, δηλαδή όλα παρουσιάζουν το ίδιο «σχήμα». Έτσι, στα περισσότερα ΤΑΣ δε γίνεται διάκριση μεταξύ του B-λεμφοκυττάρου και των BCR υποδοχέων. Ωστόσο, αυτό δε συμβαίνει σε κάποια πιο πολύπλοκα μοντέλα κυρίως Ανοσοποιητικών Δικτύων. Ανάλογα ισχύουν και ανάμεσα στα T-λεμφοκύτταρα και στους TCR υποδοχείς.
- 2) Η έκφραση «συγγένεια» αν και συνήθως χρησιμοποιείται για να ποσοτικοποιήσει την αναγνώριση, ωστόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για να συσχετίσει την αλληλεπίδραση ενός στοιχείου του ΑΣ με το περιβάλλον του. Ανάλογος ρόλος επιφυλάσσεται στον όρο *συνάρτηση καταλληλότητας* (*fitness*) στους Εξελικτικούς Αλγορίθμους, π.χ. σε ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης μπορεί να αναφέρεται στην τιμή μιας συνάρτησης η οποία πρέπει να βελτιστοποιηθεί. Άλλες φορές οι έννοιες «συγγένεια» και «συνάρτηση καταλληλότητας» μπορεί να συνυπάρχουν με την πρώτη να ποσοτικοποιεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ των στοιχείων του ΤΑΣ (π.χ. σε ένα μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου) και τη δεύτερη να αντιστοιχεί στην τιμή μιας δοσμένης αντικειμενικής συνάρτησης (εξωτερικό περιβάλλον).
- 3) Είναι δυνατό η λογική που διέπει τις συναρτήσεις συγγένειας να μην είναι αυτή της συμπληρωματικότητας, αλλά αυτή της ομοιότητας. Στην περίπτωση αυτή (η οποία συνηθίζεται στις περισσότερες πρακτικές εφαρμογές των ΤΑΣ, αν και δεν είναι η πιο σύμφωνη με τη Βιολογία), ο σκοπός είναι η εύρεση

αντιγόνων και αντισωμάτων που να έχουν όσο το δυνατόν πιο όμοια αντί για συμπληρωματικά «σχήματα».

- 4) Δύο βιολογικά μόρια μπορούν να αλληλεπιδράσουν με κάθε πιθανή ευθυγράμμιση. Αυτό μπορεί να μοντελοποιηθεί είτε προσθέτοντας τη συγγένεια κάθε πιθανής ευθυγράμμισης σύμφωνα με την:

$$D = \sum_{k=1}^L D_k ,$$

όπου  $D_k$  δίνεται από μια από τις συναρτήσεις απόστασης που περιγράφηκαν παραπάνω όταν τα μόρια βρίσκονται στην ευθυγράμμιση  $k$ , είτε επιλέγοντας τη μέγιστη συγγένεια από τις  $D_k$  ή τη μέση τιμή τους (Σχήμα B.3.7).



**Σχήμα B.3.7** Δύο συμβολοσειρές σε διαφορετικές ευθυγραμμίσεις μεταξύ τους. Η συνολική συγγένεια προκύπτει ως το άθροισμα των συγγενειών κάθε ευθυγράμμισης (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 68)

Ωστόσο, περιστρέφοντας μια συμβολοσειρά ιδιοτήτων στην ουσία αλλάζει κανείς τη σχετική της θέση με τις υπόλοιπες μέσα στο σχηματο-χώρο, κάτι που μπορεί να έχει ανεπιθύμητα αποτελέσματα σε κάποιες εφαρμογές.

- 5) Πέρα από το μέτρο της συγγένειας μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλες παράμετροι για να ποσοτικοποιήσουν την αλληλεπίδραση μεταξύ δύο μορίων του ΤΑΣ. Έτσι, ορίζεται ένα άλλο κριτήριο, το επίπεδο διέγερσης το οποίο συναντάται κυρίως σε μοντέλα Ανοσοποιητικού Δικτύου και λαμβάνει υπόψη του παραμέτρους όπως ο αριθμός των αντιγόνων που μπορεί να αναγνωρίσει ένα αντίσωμα, ο βαθμός αλληλεπίδρασης ενός αντισώματος με τα άλλα αντισώματα και με τα αντιγόνα κ.ά.
- 6) Υπάρχει διαφορά μεταξύ της έννοιας του ταιριάσματος μεταξύ δύο συμβολοσειρών, δηλαδή της εκτίμησης για το πώς αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και αυτής της συγγένειας, που είναι το αποτέλεσμα του ταιριάσματος. Έτσι, μπορεί σε ένα συγκεκριμένο ταίριασμα μεταξύ δύο μορίων να αντιστοιχούν διαφορετικές τιμές συγγένειας ανάλογα με τη συνάρτηση απόστασης που έχει επιλεγεί.

### 3.3 Εφαρμογή των ανοσοποιητικών αρχών στη λύση του προβλήματος

Αφού έχει καθοριστεί η μαθηματική αναπαράσταση των στοιχείων του ΤΑΣ μπορούν πλέον να εφαρμοστούν οι αλγόριθμοι οι οποίοι έχουν επιλεγεί στο βήμα 2 για τη λύση ενός συγκεκριμένου προβλήματος. Στη συνέχεια θα γίνει περιγραφή των κυριότερων κατηγοριών αυτών των αλγορίθμων.

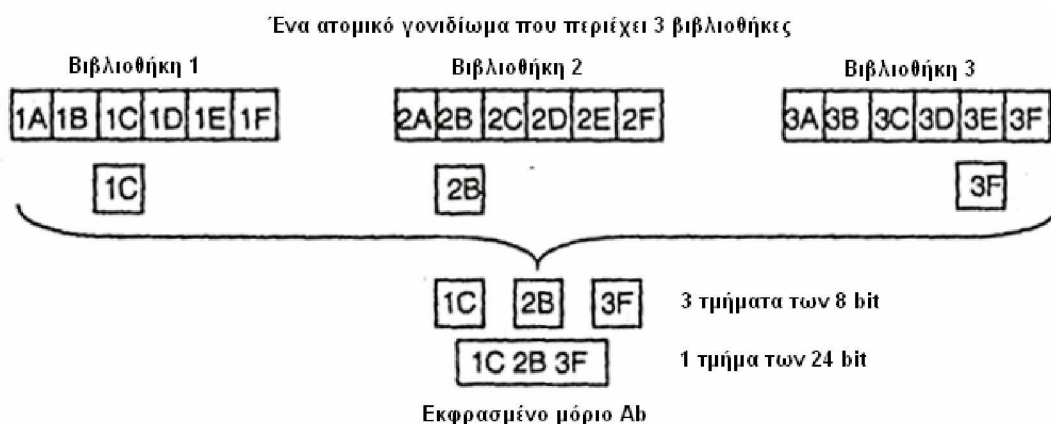
Τα μοντέλα αυτά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τα κυριότερα συστατικά που χρησιμοποιούν (μυελός των οστών ή θύμος αδένας) και σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τη θεωρία που υλοποιούν (Αρχή Επιλογής Κλώνου ή Θεωρία Ανοσοποιητικού Δικτύου).

#### ο Μοντέλα μυελού των οστών

Πρόκειται για μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ρεπερτορίων κυττάρων και μορίων.

Το πιο απλό μοντέλο αυτού του τύπου απλά δημιουργεί συμβολοσειρές ιδιοτήτων μήκους  $L$  χρησιμοποιώντας μια γεννήτρια (ψευδο)τυχαίων αριθμών.

Τα πιο πολύπλοκα και βιολογικά πιο εύλογα μοντέλα μυελού των οστών, απαιτούν γονιδιακές βιβλιοθήκες από τις οποίες σχηματίζονται ή εξελίσσονται τα κύτταρα και τα μόρια του ΤΑΣ. Για τα αντισώματα απαιτούνται δύο βιβλιοθήκες για να δημιουργήσουν τη μεταβλητή περιοχή της ελαφριάς αλυσίδας ( $V_L$ ), και τρεις για τη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας ( $V_H$ ). Στοιχεία τυχαία επιλεγμένα από κάθε βιβλιοθήκη συνδυάζονται για να σχηματίσουν τις αλληλουχίες των αντισωμάτων όπως φαίνεται στο παράδειγμα του Σχήματος B.3.8.



**Σχήμα B.3.8** Κατασκευή (έκφραση) ενός μορίου αντισώματος από βιβλιοθήκες γονιδίων (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 74)

Αν ένα συστατικό  $c$  επιλέγεται από κάθε βιβλιοθήκη, ένα ΤΑΣ το οποίο περιέχει  $l$  βιβλιοθήκες με  $c$  συστατικά η καθεμία, μπορεί να δημιουργήσει ένα ρεπερτόριο (εν δυνάμει ρεπερτόριο) από  $c^l$  διαφορετικά μόρια (αν το κάθε συστατικό έχει μήκος  $l$ ).

ο *Μοντέλα θύμου αδένα*

Πρόκειται για μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία κυττάρων και μορίων τα οποία είναι ικανά για διάκριση του εαυτού από το ξένο. Στη συνέχεια θα περιγραφούν δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα.

### Ø Αλγόριθμοι Θετικής Επιλογής

Η Θετική Επιλογή των Τ-λεμφοκυττάρων διεγείρει και επιτρέπει την ωρίμανση μόνο εκείνων των Τ-λεμφοκυττάρων τα οποία είναι ικανά να αναγνωρίζουν τα μόρια ΜΗC (βλ. Κεφ Α', ενότητα 2.β, σ. 13) που προσδένονται σε ξένα αντιγόνα.

Ένα παράδειγμα τέτοιου αλγορίθμου είναι αυτός που εισήγαγαν οι Seiden & Celada (1992). Σ' αυτόν τα Τ-λεμφοκύτταρα αναπαρίστανται από μια δυαδική συμβολοσειρά ιδιοτήτων μήκους  $L$  αντιπροσωπεύοντας τον υποδοχέα του, τα Β-λεμφοκύτταρα αναπαρίστανται από μια παρόμοια συμβολοσειρά η οποία επίσης αντιπροσωπεύει τον υποδοχέα του, αλλά και από μια δεύτερη δυαδική συμβολοσειρά του ίδιου μήκους η οποία αντιπροσωπεύει το ΜΗC σύμπλοκό του. Τέλος, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (βλ. Κεφ Α', παρ. 2.β, σ. 13) αναπαρίστανται και αυτά από μια όμοια με τις προηγούμενες συμβολοσειρά, επίσης μήκους  $L$ , δηλαδή αποτελούνται μόνο από ένα ΜΗC μόριο. Επίσης, ως σύνολο εαυτού  $S$ , ορίζεται το σύνολο των ΜΗC μορίων που αναγνωρίζουν ξένα αντιγόνα, το οποίο θεωρείται δεδομένο στον αλγόριθμο.

Ο αλγόριθμος έχει ως εξής (Σχήμα Β.3.9α):

1. *Αρχικοποίηση*: δημιουργήσε το εν δυνάμει ρεπερτόριο,  $P$ , από ανώριμα Τ-λεμφοκύτταρα (ο συνολικός τους αριθμός είναι προφανώς  $2^L$ ).
2. *Αξιολόγηση συγγένειας*: καθόρισε τη συγγένεια όλων των στοιχείων του  $P$  με όλα τα στοιχεία του συνόλου εαυτού  $S$ .
3. *Δημιουργία του διαθέσιμου ρεπερτορίου*: αν η συγγένεια ενός στοιχείου του  $P$  με τουλάχιστον ένα από τα δοσμένα ΜΗC μόρια είναι μεγαλύτερη ή ίση από ένα

επίσης δοσμένο κατώφλι διασταυρούμενης αντίδρασης  $\varepsilon$ , τότε το T-λεμφοκύτταρο αναγνωρίζει αυτό το MHC, επιλέγεται θετικά και εισάγεται στο σύστημα (διαθέσιμο ρεπερτόριο **A**). Διαφορετικά, το T-λεμφοκύτταρο εξουδετερώνεται.

### Ø Αλγόριθμοι Αρνητικής Επιλογής

Η Αρνητική Επιλογή των T-λεμφοκυττάρων είναι υπεύθυνη για την εξουδετέρωση των T-λεμφοκυττάρων των οποίων οι υποδοχείς είναι ικανοί να προσδεθούν με πεπτίδια του ίδιου του οργανισμού που τους παρουσιάζονται από μόρια MHC.

Οι Forest *et al.* (1994) πρότειναν ένα αλγόριθμο για την ανίχνευση μεταβολών τον οποίο εμπνεύστηκαν από την Αρνητική Επιλογή των T-λεμφοκυττάρων στο θύμο αδένα. Ονομάστηκε αλγόριθμος αρνητικής επιλογής και είχε αρχικά εφαρμογή στην ασφάλεια υπολογιστών. Μοντελοποιούσε μόνο τα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία αναπαριστούσε ως συμβολοσειρές μήκους  $L$ . Επίσης, θεωρούσε δεδομένο ένα σύνολο από πεπτίδια του οργανισμού, **S**.

Ο αλγόριθμος (ο οποίος υποθέτει ότι όλα τα μόρια, υποδοχείς και πεπτίδια του οργανισμού αναπαρίστανται ως συμβολοσειρές μήκους  $L$ ) έχει ως εξής (Σχήμα B.3.9β):

1. *Αρχικοποίηση*: δημιούργησε τυχαίες συμβολοσειρές μήκους  $L$  και τοποθέτησέ τις σε ένα σύνολο, **P**, από ανώριμα T-λεμφοκύτταρα.
2. *Αξιολόγηση συγγένειας*: καθόρισε τη συγγένεια όλων των στοιχείων του **P** με όλα τα στοιχεία του συνόλου εαυτού **S**.
3. *Δημιουργία του διαθέσιμου ρεπερτορίου*: αν η συγγένεια ενός στοιχείου του **P** με τουλάχιστον ένα από τα δοσμένα πεπτίδια είναι μεγαλύτερη ή ίση από ένα επίσης δοσμένο κατώφλι διασταυρούμενης αντίδρασης  $\varepsilon$ , τότε το T-λεμφοκύτταρο αναγνωρίζει αυτό το πεπτίδιο, επιλέγεται αρνητικά και εξουδετερώνεται. Διαφορετικά εισάγεται στο σύστημα (διαθέσιμο ρεπερτόριο **A**).



**Σχήμα B.3.9** Αλγόριθμοι (α) Θετικής Επιλογής και (β) Αρνητικής Επιλογής (de Castro & Timmis, 2002α, σ. 76-77)

#### ο Αλγόριθμοι Επιλογής Κλώνου

Πρόκειται για αλγορίθμους οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης των στοιχείων του ΤΑΣ με το περιβάλλον. Άλλωστε, η θεωρία *Επιλογής Κλώνου* (η οποία περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο) προσπαθεί να εξηγήσει πώς το προσαρμοστικό ΑΣ αντιμετωπίζει τους παθογόνους οργανισμούς. Η θεωρία ισχύει τόσο για τα Β-λεμφοκύτταρα όσο και για τα Τ με τη διαφορά ότι τα δεύτερα δεν υπόκεινται σε μετάλλαξη κατά τον πολλαπλασιασμό τους. Έτσι, συνήθως επιλέγονται να μοντελοποιηθούν τα Β-λεμφοκύτταρα επειδή μπορούν να εξελιχθούν και μέσω μετάλλαξης.

Η κεντρική ιδέα του αλγορίθμου είναι η επιλογή των Β-λεμφοκυττάρων που επιδεικνύουν τη μεγαλύτερη συγγένεια με αντιγόνα (ή στην περίπτωση προβλημάτων βελτιστοποίησης, αυτά που βελτιστοποιούν μια αντικειμενική συνάρτηση fitness). Τα Β-λεμφοκύτταρα που επιλέγονται πολλαπλασιάζονται και παράγουν αντισώματα σε υψηλούς ρυθμούς, ενώ διατηρούνται και ως κύτταρα μνήμης.

Ο αλγόριθμος βασίζεται στη διαδικασία της ανοσοποιητικής απόκρισης που ονομάζεται ωρίμανση της συγγένειας και περιλαμβάνει μια ισχυρή επιλεκτική πίεση προς τα καλύτερα κύτταρα του ρεπερτορίου και την υπερμετάλλαξη (hypermutation). Αξίζει να αναφερθούν τα εξής δύο στοιχεία:

- Ο ρυθμός πολλαπλασιασμού κάθε Β-λεμφοκυττάρου που επιλέγεται είναι ανάλογος με τη συγγένειά του με το συγκεκριμένο αντιγόνο. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή, τόσο περισσότεροι απόγονοι θα δημιουργηθούν από αυτό το Β-λεμφοκύτταρο.
- Σε αντίθεση με τις κλασσικές εξελικτικές στρατηγικές (οι οποίες άλλωστε εμπνέονται από τη γενετική και τη νέο-Δαρβινική θεωρία της εξέλιξης) όπου

η μετάλλαξη είναι μια τυχαία διαδικασία η οποία γίνεται γενικά σε χαμηλό βαθμό, η υπερμετάλλαξη των B-λεμφοκυττάρων στα πλαίσια της ωρίμανσης της συγγένειας είναι μια ελεγχόμενη διαδικασία, η οποία γίνεται γενικά σε υψηλούς βαθμούς. Συγκεκριμένα, ο βαθμός μετάλλαξης κάθε B-λεμφοκυττάρου που επιλέγεται, είναι αντιστρόφως ανάλογος με τη συγγένειά του με το συγκεκριμένο αντιγόνο.

Στη συνέχεια θα περιγραφούν μερικοί μηχανισμοί επιλογής και μετάλλαξης.

### Ø Μηχανισμοί επιλογής

Σε όλους τους παρακάτω μηχανισμούς επιλογής, η πιθανότητα επιλογής κάθε B-λεμφοκυττάρου είναι ανάλογη με τη συγγένειά του με ένα αντιγόνο.

§ *Επιλογή τροχού ρουλέτας (roulette wheel selection)*: Επιλέγεται ένα διάστημα πραγματικών αριθμών (π.χ. έστω το  $[0,1]$ ) και χωρίζεται σε τόσα υποδιαστήματα όσα και τα B-λεμφοκύτταρα από τα οποία θα γίνει η επιλογή. Το μέγεθος καθενός από τα διαδοχικά αυτά υποδιαστήματα είναι ανάλογο με τη συγγένεια του κάθε κυττάρου με ένα αντιγόνο. Παράγεται ένας τυχαίος πραγματικός αριθμός στο συγκεκριμένο διάστημα και επιλέγεται το B-λεμφοκύτταρο που αντιστοιχεί στο υποδιάστημα στο οποίο ανήκει αυτός ο αριθμός.

§ *Ελιτίστική επιλογή (elitist selection)*: Το βέλτιστο ή ένας αριθμός βέλτιστων κυττάρων επιλέγονται πάντα να διατηρηθούν στο ρεπερτόριο.

§ *Επιλογή βασισμένη σε κατάταξη (rank-based selection)*: Αποδίδεται σε κάθε κύτταρο μια πιθανότητα επιλογής ανάλογη με τη θέση του, αφού καταταχθούν όλα ανάλογα με τη συγγένειά τους με κάποιο αντιγόνο.

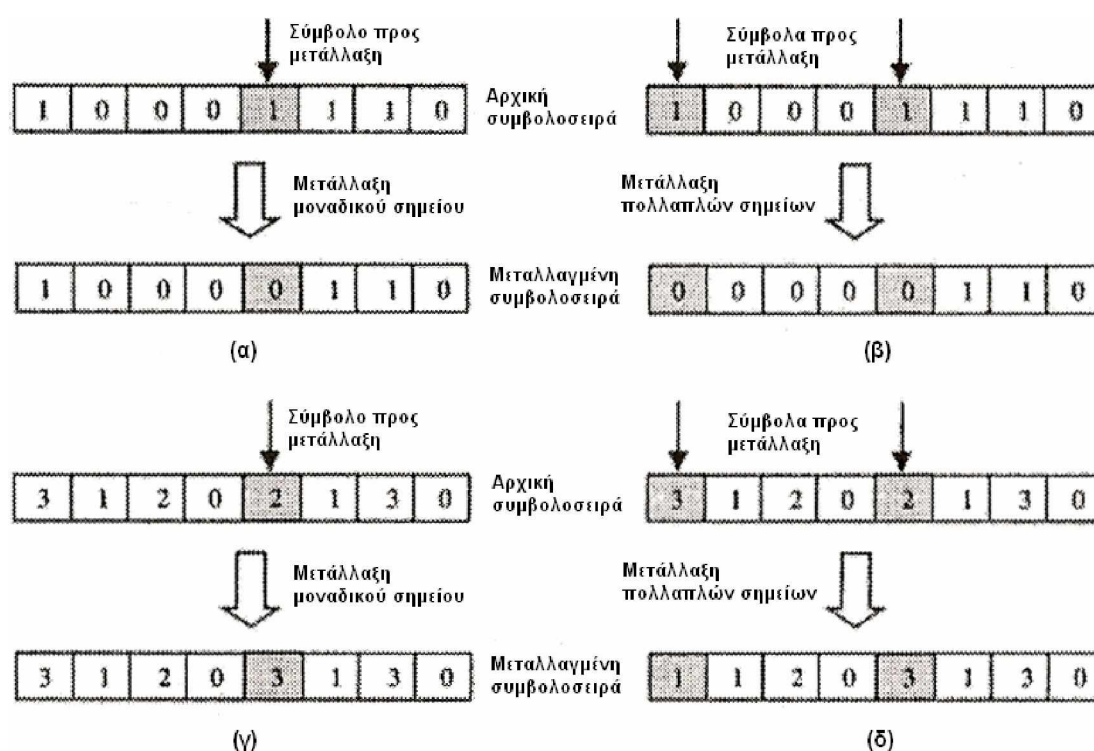
§ *Δι-ταξική επιλογή (bi-classist selection)*: Επιλέγονται ένα ποσοστό  $b\%$  από τα καλύτερα κύτταρα και ένα ποσοστό  $w\%$  από τα χειρότερα. Τα υπόλοιπα επιλέγονται τυχαία.

§ *Επιλογή μέσω διαγωνισμού (tournament selection)*: Μια ομάδα  $q$  κυττάρων επιλέγονται τυχαία από το ρεπερτόριο. Αυτά τα κύτταρα παίρνουν μέρος σε έναν διαγωνισμό. Επιλέγεται το κύτταρο που κερδίζει το διαγωνισμό, δηλαδή αυτό με τη μεγαλύτερη συγγένεια με κάποιο αντιγόνο. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται ορισμένες φορές.

### Ø Μηχανισμοί μετάλλαξης σε σχηματο-χώρους Hamming, ακεραίων και συμβόλων

Οι παρακάτω μηχανισμοί μπορούν να υλοποιηθούν κατά κανόνα και στους τρεις αυτούς σχηματο-χώρους λαμβάνοντας, όμως, πάντα υπόψη τους περιορισμούς που συνεπάγεται ο καθένας.

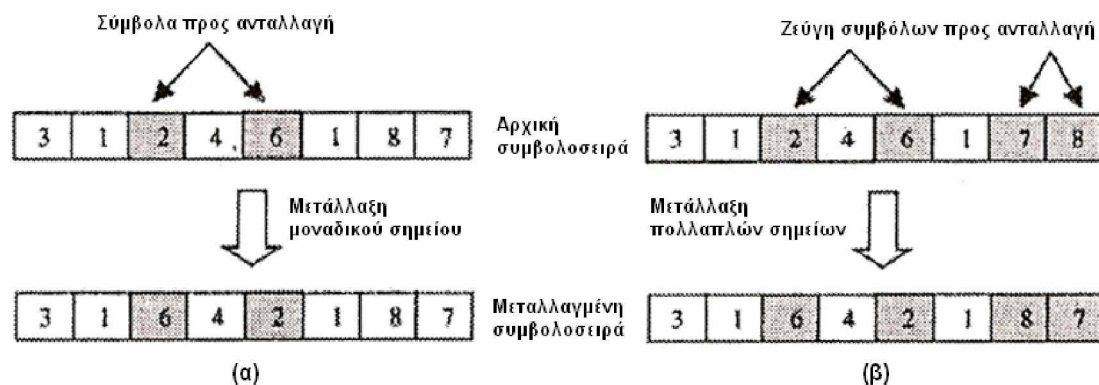
§ *Τυχαία μετάλλαξη*: επιλέγεται τυχαία μια θέση στη συμβολοσειρά και αλλάζει το στοιχείο της για ένα άλλο από το αλφάβητο  $k$  (Σχήμα B.3.10). Για τον ακέραιο σχηματο-χώρο απαιτείται το αλφάβητο να μην είναι ιδιαίτερα μεγάλο.



**Σχήμα B.3.10** Παραδείγματα συγκεκριμένων μεταλλάξεων για σχηματο-χώρους Hamming (α) Μετάλλαξη μοναδικού σημείου για δυαδικές συμβολοσειρές, (β) Μετάλλαξη πολλαπλών σημείων για δυαδικές συμβολοσειρές, (γ,δ) Μεταλλάξεις μοναδικού σημείου και πολλαπλών σημείων αντίστοιχα, για σχηματο-χώρο Hamming με  $k=\{0, 1, 2, 3\}$ . Οι τιμές των μεταλλαγμένων συμβολοσειρών επιλέχτηκαν τυχαία από το σύνολο  $k$  (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 83)

§ *Αντεστραμμένη μετάλλαξη (inversive mutation)*: Γίνεται ανταλλαγή θέσεων στη συμβολοσειρά μεταξύ δύο ιδιοτήτων (Σχήμα B.3.11). Ο μηχανισμός αυτός ενδείκνυται όταν τίθενται περιορισμοί μη επανάληψης του ίδιου στοιχείου σε σχηματο-χώρους ακεραίων, ενώ δεν είναι δυνατή σε συμβολικούς σχηματο-χώρους.





**Σχήμα B.3.11** Μεταλλάξεις για σχηματο-χώρο ακεραίων (α) Αντεστραμμένη μετάλλαξη μοναδικού σημείου και (β) Αντεστραμμένη μετάλλαξη πολλαπλών σημείων

### Ø Μηχανισμοί μετάλλαξης σε σχηματο-χώρους πραγματικών αριθμών

Και σ' αυτή την περίπτωση συμβαίνει μια αλλαγή σε μια ή περισσότερες ιδιότητες της συμβολοσειράς η οποία όμως πρέπει να σέβεται το πεδίο τιμών τους.

§ *Επαγωγική μετάλλαξη (inductive mutation)*: απλά προστίθεται ένας τυχαίος αριθμός σε κάποιο στοιχείο.

§ *Γκαουσσισιανή μετάλλαξη*: όλα τα στοιχεία της συμβολοσειράς μεταβάλλονται σύμφωνα με τη σχέση:

$$m' \in \mathbb{N} \mid m < a(D) \cdot N^{\rho} \cdot \sigma, \dagger:$$

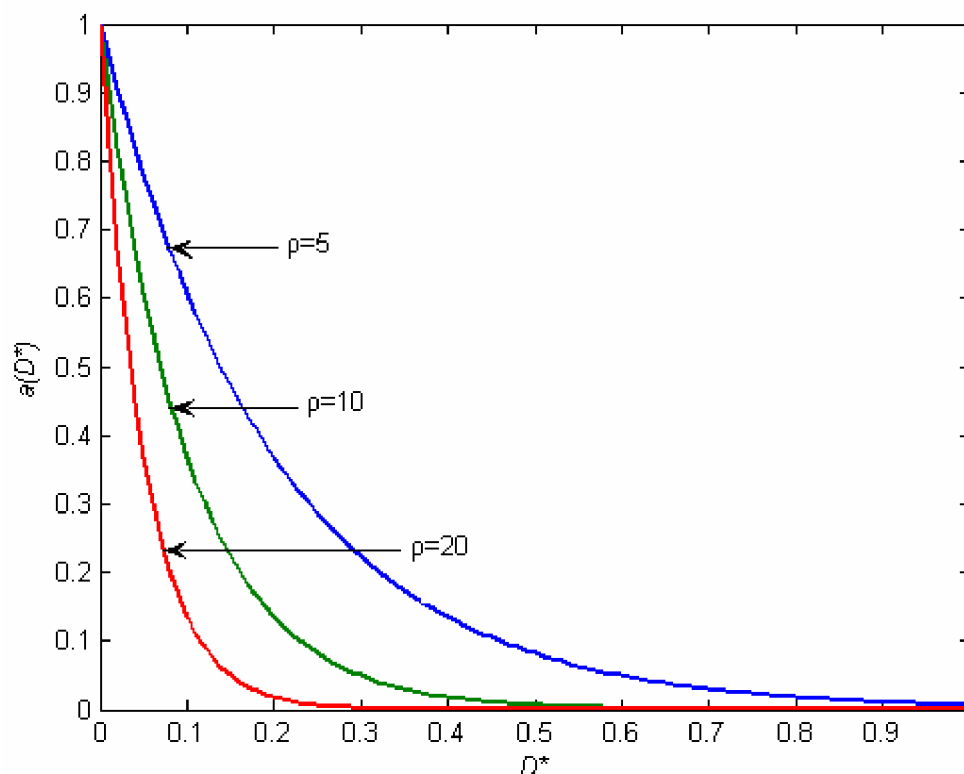
όπου  $m \in \mathbb{N} \langle m_1, m_2, \dots, m_L \rangle$  είναι η αρχική συμβολοσειρά,  $m'$  είναι η μεταλλαγμένη της εκδοχή,  $a(D)$  είναι μια συνάρτηση υπεύθυνη για τη σχέση αντίστροφης αναλογίας της μετάλλαξης με τη συγγένεια, και  $N(\theta, \sigma)$  είναι ένα διάνυσμα από ανεξάρτητες γκαουσσισιανές μεταβλητές μηδενικής μέσης τιμής και απόκλισης  $\sigma$ . Ένα παράδειγμα του πώς επιτυγχάνεται ο έλεγχος του βαθμού μετάλλαξης, είναι η παρακάτω εκθετική σχέση για τη συνάρτηση  $a(D)$ :

$$a(D) : \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{R}^{>0}:$$

όπου  $\rho$  είναι μια παράμετρος η οποία ελέγχει την ομαλότητα (smoothness) της αντίστροφης εκθετικής καμπύλης, και  $D^*$  είναι η κανονικοποιημένη μέσω της σχέσης  $D \in \mathbb{N} D/D_{\max}$  τιμή της συγγένειας (όπου  $D_{\max}$  η μέγιστη δυνατή τιμή της συγγένειας) (Σχήμα B.3.12).

§ *Ομοιόμορφη μετάλλαξη*: επιλέγεται τυχαία ένα στοιχείο της συμβολοσειράς και αντικαθίσταται επίσης τυχαία από ένα άλλο που είναι ένας

τυχαίος αριθμός. Ο αριθμός αυτός ανήκει στο πεδίο τιμών της αντίστοιχης ιδιότητας, δηλαδή είναι εντός του άνω και κάτω ορίου που έχουν οριστεί γι' αυτήν



**Σχήμα B.3.12** Μεταβολή του βαθμού μετάλλαξης συναρτήσει της κανονικοποιημένης τιμής της συγγένειας για διάφορες τιμές της παραμέτρου  $\rho$  (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 85)

#### ο Μοντέλα Ανοσοποιητικού Δικτύου

Πρόκειται για μοντέλα που χρησιμοποιούνται για να μοντελοποιήσουν Ανοσοποιητικά Δίκτυα, συμπεριλαμβανομένων της δομής, της δυναμικής και της μεταδυναμικής τους. Υπάρχουν δύο μεγάλες διαφορές με την κατηγορία των μοντέλων Επιλογής Κλώνου: ενώ αυτά παραμένουν σε ηρεμία έως να διεγερθούν από κάποιο αντιγόνο, τα Ανοσοποιητικά Δίκτυα βρίσκονται σε μια συνεχή δυναμική δραστηριότητα. Επίσης, στα μοντέλα Ανοσοποιητικού Δικτύου κάθε στοιχείο του ΑΣ αλληλεπιδρά με κάθε άλλο, σε αντίθεση με τη θεωρία Επιλογής Κλώνου όπου υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μόνο μεταξύ αντισωμάτων και αντιγόνων. Βέβαια, είναι η αλληλεπίδραση με τα ξένα αντιγόνα αυτή που οδηγεί, σύμφωνα με τον N. K. Jerne (1974), το Δίκτυο να δημιουργήσει μια εσωτερική αναπαράσταση του χώρου των αντιγόνων.

Υπάρχουν συνεχή και διακριτά μοντέλα Ανοσοποιητικού Δικτύου:

### § Συνεχή μοντέλα

Βασίζονται σε διαφορικές εξισώσεις και έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία σε αρκετά πολύπλοκα προβλήματα όπως σε αυτόνομη πλοήγηση, βελτιστοποίηση και αυτόματο έλεγχο. Η δομή των συνεχών μοντέλων περιγράφεται γενικά από την παρακάτω εξίσωση που προτάθηκε από τον Perelson (1989):

$$\text{Ρυθμός μεταβολής πληθυσμού} = \text{Διέγερση Δικτύου} - \text{Καταστολή Δικτύου} + \text{Εισροή νέων στοιχείων} - \text{Θάνατος μη διεγερμένων στοιχείων}$$

Οι πρώτοι δύο όροι του δεξιού μέρους της εξίσωσης αντιστοιχούν στη δυναμική του δικτύου, ενώ οι δύο τελευταίοι στη μεταδυναμική του.

Στη συνέχεια θα περιγραφούν συνοπτικά τρία συνεχή μοντέλα Ανοσοποιητικού Δικτύου.

### Θ Το πρωτοποριακό μοντέλο του N. K. Jerne

Τα στοιχεία που αποτελούν το πρωτοποριακό, για την εποχή του, μοντέλο του N. K. Jerne (1974) είναι παρόμοια λεμφοκύτταρα, δηλαδή λεμφοκύτταρα τα οποία δεν ξεχωρίζουν σε σχέση με τη διαφοροποίησή τους και τους υποδοχείς τους (αντισώματα). Τα λεμφοκύτταρα του είδους, έστω  $i$ , αλληλεπιδρούν με αυτά του είδους, έστω  $j$ , είτε με διεγερτικό είτε με ανασταλτικό τρόπο. Στη συνέχεια τα λεμφοκύτταρα  $j$  αλληλεπιδρούν με λεμφοκύτταρα ενός άλλου τύπου κ.ο.κ. Οι συγκεντρώσεις του κάθε τύπου λεμφοκυττάρων, έστω  $c_i$ ,  $i=1, \dots, N_I$ , υπακούουν στην παρακάτω διαφορική εξίσωση:

$$\frac{dc_i}{dt} = N c_i \sum_{j=1}^{N_I} f(E_j, K_j, t) - c_i \sum_{j=1}^{N_I} g(I_j, K_j, t) - k_1 + k_2 c_i,$$

όπου,  $k_1$  είναι ο ρυθμός με τον οποίο λεμφοκύτταρα εισάγονται στο σύνολο  $i$ , και  $k_2$  είναι ο ρυθμός (ανά λεμφοκύτταρο) με τον οποίο τα λεμφοκύτταρα πεθαίνουν ή εγκαταλείπουν το σύνολο. Οι συναρτήσεις  $f(\cdot)$  και  $g(\cdot)$  παρακολουθούν τα διεγερτικά και ανασταλτικά σήματα που παράγονται μέσα στο Δίκτυο. Το πρώτο άθροισμα περιλαμβάνει όλα τα διεγερτικά σήματα που παράγονται από ιδιότοπους των συνόλων  $E_j$  που αναγνωρίζονται με σταθερές συσχέτισης  $K_j$  από τα σημεία

πρόσδεσης των λεμφοκυττάρων του τύπου  $i$ . Το δεύτερο άθροισμα περιλαμβάνει όλα τα ανασταλτικά σήματα που παράγονται από τα λεμφοκύτταρα του συνόλου  $I_j$  των οποίων τα σημεία πρόσδεσης αναγνωρίζουν ιδιότοπους στα κύτταρα του τύπου  $i$ .

Παρατηρούμε ότι απουσιάζει από τη διαφορική εξίσωση ένας όρος ο οποίος να αντιστοιχεί στον εξωτερικό εισβολέα (αντιγόνο).

### Θ Το μοντέλο του J. D. Farmer και των συνεργατών του

Στο μοντέλο αυτό (Farmer *et al.*, 1986, 1987), τα κύτταρα και τα μόρια του ΑΣ αναπαρίστανται από δυαδικές συμβολοσειρές διαφόρων μηκών σε ένα σχηματο-χώρο Hamming. Ένα αντίσωμα αναπαρίσταται από τον επίτοπο και τον παράτοπο του συνδεδεμένους αλυσιδωτά σε μία συμβολοσειρά. Ο επίτοπος είναι η περιοχή του αντισώματος που μπορεί να αναγνωριστεί από τον παράτοπο του, και ονομάζεται ιδιότοπος στο πλαίσιο της θεωρίας του Ανοσοποιητικού Δικτύου (βλ. Κεφάλαιο Α', παρ. 4α, σ. 20).

Οι συμβολοσειρές επιτρέπονται να ταιριάζουν συμπληρωματικά με κάθε πιθανή ευθυγράμμιση, μοντελοποιώντας την πραγματικότητα ότι δυο μόρια μπορούν να αλληλεπιδράσουν με παραπάνω από ένα τρόπους. Η παρακάτω εξίσωση καθορίζει τον πίνακα ειδικεύσεων ταιριάσματος (*matrix of matching specificities*)  $m_{i,j}$ :

$$m_{i,j} = \sum_k G_k \sum_n e_i(n) p_j(n) \delta_{p_i(n), e_j(n)} > \epsilon < 1,$$

όπου,  $e_i(n)$  είναι το  $n$ -οστό σύμβολο (bit) του  $i$ -οστού επίτοπου,  $p_j(n)$  είναι το  $n$ -οστό σύμβολο του  $j$ -ιστού παράτοπου, το  $\delta$  αντιστοιχεί στην απόσταση Hamming μεταξύ  $e_i(\cdot)$  και  $p_j(\cdot)$ , και το  $\epsilon$  αντιστοιχεί στο κατώφλι διασταυρούμενης αντίδρασης. Η παράμετρος  $k$  αντιστοιχεί σε μια δοσμένη ευθυγράμμιση μεταξύ του παράτοπου και του επίτοπου. Αν συμβαίνουν ταιριάσματα σε παραπάνω από μια ευθυγράμμιση, οι ισχύες τους αθροίζονται, συμπεριλαμβανομένων και των συμβολοσειρών διαφορετικού μήκους. Η ισχύς της αλληλεπίδρασης μεταξύ ενός επίτοπου και ενός παράτοπου δίνεται από τη συνάρτηση  $G(\cdot)$ :

$$G(x) = \sum_{n=0}^x \frac{x!}{n!} \frac{1}{2^{x-n}}$$

Το αποτέλεσμα της αναγνώρισης ενός επίτοπου από ένα παράτοπο είναι η αναπαραγωγή του αντισώματος με τον παράτοπο (διέγερση) και η πιθανή εξουδετέρωση του αντισώματος με τον επίτοπο (καταστολή). Δε γίνεται καμιά

διάκριση μεταξύ ελεύθερων αντισωμάτων και υποδοχέων BCR προσκολλημένων στην επιφάνεια Β-λεμφοκυττάρων.

Η δυναμική του Δικτύου μοντελοποιείται μέσω της παρακάτω διαφορικής εξίσωσης στην οποία γίνεται η υπόθεση για  $N$  τύπους αντισωμάτων με συγκεντρώσεις  $\{c_1, \dots, c_N\}$  και  $M$  αντιγόνα με συγκεντρώσεις  $\{y_1, \dots, y_M\}$ :

$$\frac{dc_i}{dt} = k_1 \sum_{j=1}^N m_{j,i} c_i c_j - k_2 \sum_{j=1}^N m_{i,j} c_i c_j - \sum_{j=1}^M m_{j,i} c_i y_j - k_3 c_i,$$

όπου, ο πρώτος όρος αναπαριστά τη διέγερση ενός παράτοπου ενός αντισώματος τύπου  $i$  από έναν επίτοπο ενός αντισώματος τύπου  $j$ . Ο δεύτερος όρος αναπαριστά την καταστολή ενός αντισώματος τύπου  $i$  όταν ο επίτοπός του αναγνωρίζεται από έναν παράτοπο τύπου  $j$ . Η παράμετρος  $k_1$  είναι μια σταθερά ρυθμού η οποία εξαρτάται από τον αριθμό των συγκρούσεων ανά μονάδα χρόνου και το ρυθμό της παραγωγής αντισωμάτων που διεγείρεται από μια σύγκρουση. Ο τρίτος όρος της εξίσωσης μοντελοποιεί τις συγκεντρώσεις των αντιγόνων και ο τελευταίος όρος μοντελοποιεί την τάση των κυττάρων να πεθάνουν (φυσικός ρυθμός θανάτου,  $k_3$ ). Μια έκφραση η οποία ποσοτικοποιεί τη μεταβολή της συγκέντρωσης των αντιγόνων είναι η επόμενη:

$$\frac{dy_i}{dt} = k_4 \sum_{j=1}^M m_{j,i} c_j y_i, \text{ όπου } k_4 \text{ είναι μια διανυσματική σταθερά.}$$

Οι παραπάνω εξισώσεις ελέγχουν τη δυναμική του Δικτύου με την έννοια ότι αντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν αντιγόνα ή άλλα αντισώματα πολλαπλασιάζονται ενώ αντισώματα που δεν το κάνουν αυτό ή αντιγόνα τα οποία αναγνωρίζονται, εξουδετερώνονται.

Προκειμένου να μοντελοποιήσουν τη μεταδυναμική του Δικτύου οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν ένα κατώτατο κατώφλι για όλες τις συγκεντρώσεις. Όταν η συγκέντρωση ενός στοιχείου πέσει κάτω από αυτό το κατώφλι, τότε εξουδετερώνεται και ένα καινούριο αντίσωμα δημιουργείται με την εφαρμογή τελεστών στις συμβολοσειρές όπως η διασταύρωση, η αντιστροφή και οι σημειακές μεταλλάξεις.

### Θ Το μοντέλο των F. Varela και A. Coutinho

Το μοντέλο αυτό (Varela & Coutinho, 1991) ονομάστηκε Ανοσοποιητικό Δίκτυο δεύτερης γενιάς. Οι συγγραφείς έδωσαν έμφαση σε τρία χαρακτηριστικά των Ανοσοποιητικών Δικτύων: τη δομή, τη δυναμική και τη μεταδυναμική του.

Η μαθηματική περιγραφή του μοντέλου έχει ως εξής: Καθένα από τα  $N$  στοιχεία του ρεπερτορίου δεικτοδοτείται με  $i$ . Κάθε ιδιότυπος υπάρχει είτε προσδεμένος με ένα κύτταρο  $b_i(t)$  είτε ελεύθερο σε ποσότητες  $f_i(t)$ . Η συγγένεια μεταξύ ενός ιδιότυπου τύπου  $i$  και ενός άλλου τύπου  $j$  δηλώνεται ως  $m_{ij}$  και η ευαισθησία του Δικτύου για το  $i$ -οστό ιδιότυπο δίνεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\dot{f}_i = \sum_{j=1}^N m_{j,i} f_j.$$

Τα ελεύθερα αντισώματα παράγονται ως αποτέλεσμα της ωρίμανσης κάποιων Β-λεμφοκυττάρων. Η πιθανότητα της ωρίμανσης ενός Β-λεμφοκυττάρου εξαρτάται από το βαθμό της διασύνδεσής του ιδιότυπού του με την τρέχουσα διαμόρφωση του Δικτύου, δηλ. εξαρτάται από την ευαισθησία.

Μια διαφορική εξίσωση προτάθηκε για την περιγραφή της δυναμικής των ελεύθερων μορίων, δηλ. τη μεταβολή της συγκέντρωσης των αντισωμάτων, η οποία έχει ως εξής:

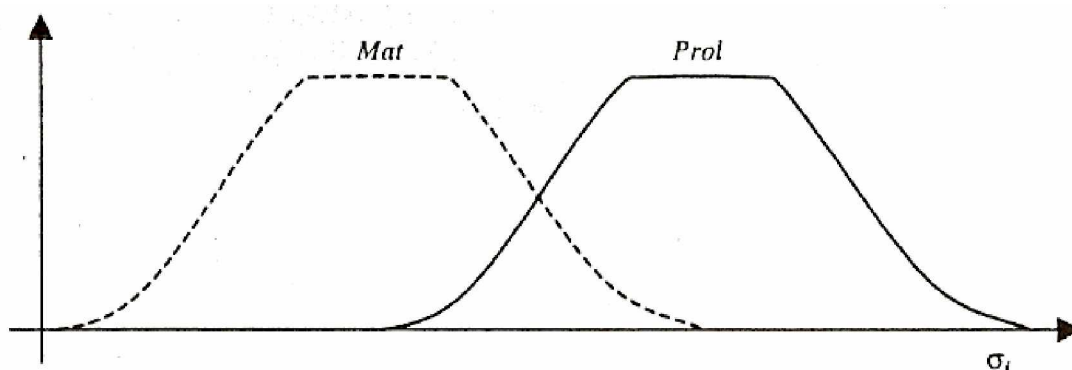
$$\frac{df_i}{dt} = k_1 b_i \text{Mat}(f_i) - k_2 f_i + k_3 f_i,$$

όπου  $k_1$ ,  $k_2$  και  $k_3$  είναι διανυσματικές σταθερές, το  $b_i$  αναπαριστά τα προσδεδεμένα μόρια και  $\text{Mat}(\cdot)$  είναι η συνάρτηση ωρίμανσης των λεμφοκυττάρων η οποία λαμβάνει ένα σχήμα όπως αυτό του Σχήματος B.3.12.

Αντιστοίχως, η συγκέντρωση των μορίων που είναι προσδεδεμένα σε Β-λεμφοκύτταρα  $b_i$  μειώνεται με ένα δοσμένο ρυθμό και πολλαπλασιάζεται σε ένα εύρος που εξαρτάται από το βαθμό διασύνδεσης του Δικτύου. Αυτός δίνεται από την  $\text{Prol}(\cdot)$ , μια παρόμοια συνάρτηση διπλού κατωφλίου με τη  $\text{Mat}(\cdot)$ , μετατοπισμένη όμως ως προς αυτή, όπως φαίνεται επίσης στο Σχήμα B.3.13.

Ένας τελευταίος όρος  $\text{Meta}(\cdot)$  προστίθεται για να συμπεριλάβει κύτταρα τα οποία στρατολογούνται από μια δεξαμενή αναμονής. Όλα αυτά συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω διαφορική εξίσωση:

$$\frac{db_i}{dt} = k_4 b_i \text{Prol}(f_i) - \text{Meta}(b_i) + k_5 b_i.$$



**Σχήμα B.3.13** Καμπανοειδείς συναρτήσεις ωρίμανσης των λεμφοκυττάρων  $Mat(.)$  και διασύνδεσης του δικτύου  $Prol(.)$  με όρισμα την ευαισθησία  $\sigma_i$  (de Castro & Timmis, 2002a σ. 90)

Οι συναρτήσεις ωρίμανσης  $Mat(.)$  και πολλαπλασιασμού ή ευαισθησίας  $Prol(.)$ , έχουν σχήμα καμπάνας για να προσομοιώσουν την ανοχή χαμηλής και υψηλής ζώνης, κάτι που σημαίνει ότι τόσο οι μη ικανοποιητικές όσο και οι υπερβολικές αλληλεπιδράσεις των υποδοχέων οδηγούν στη διατήρηση του κυττάρου στη μη ενεργή κατάσταση, δηλ. σε δικτυακή ανοχή.

### § Διακριτά μοντέλα

Βασίζονται σε εξισώσεις διαφορών ή σε επαναληπτικές διαδικασίες προσαρμογής οι οποίες ρυθμίζουν τη συμπεριφορά του Δικτύου. Επιπλέον, σε αντίθεση με τα συνεχή μοντέλα, είναι προσαρμοστικά όχι μόνο ως προς τον αριθμό των στοιχείων του ΤΑΣ, αλλά και ως προς το «σχήμα» τους, δηλαδή τη θέση τους στο σχηματοχώρο. Ακόμη, δεδομένου ότι είναι προσανατολισμένα περισσότερο στη λύση προβλημάτων από ότι τα συνεχή μοντέλα, συμπεριλαμβάνουν πάντοτε τις αλληλεπιδράσεις με το εξωτερικό περιβάλλον (αντιγόνα), κάτι που δε συμβαίνει με όλα τα συνεχή μοντέλα.

Στη συνέχεια θα γίνει η περιγραφή ενός αλγορίθμου ο οποίος βασίζεται σε ένα διακριτό μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου.

### Ø Ο αλγόριθμος του J. Timmis και των συνεργατών του

Ο J. Timmis (2000) πρότεινε έναν αλγόριθμο εκμάθησης ανοσοποιητικού δικτύου τον οποίο ονόμασε RAIN (*Resource limited Artificial Immune Network – Τεχνητό Ανοσοποιητικό Δίκτυο Περιορισμένων Πόρων*). Κάθε στοιχείο του δικτύου αντιστοιχεί σε ένα Β-λεμφοκύτταρο το οποίο αποτελείται από ένα αντίσωμα (μια

συμβολοσειρά ιδιοτήτων σε έναν Ευκλείδειο σχηματο-χώρο), ένα επίπεδο διέγερσης και ένα αρχείο του αριθμού των πόρων που κατέχει. Ένας μηχανισμός κατανομής των πόρων χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του πληθυσμού των Β-λεμφοκυττάρων. Τα αντισώματα του δικτύου αρχικοποιούνται παίρνοντας τυχαία ένα υπομήμα των προτύπων εισόδου (Ag), και το επίπεδο διέγερσης και το αρχείο των πόρων αρχικοποιούνται ως ίσα με μηδέν.

Το επόμενο στάδιο είναι η παρουσίαση των προτύπων αντιγόνων. Κάθε πρότυπο παρουσιάζεται σε κάθε κύτταρο του δικτύου και το επίπεδο διέγερσής του,  $s_i$ , καθορίζεται αφού παρουσιαστούν όλα τα πρότυπα στο κύτταρο  $i$ , σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$s_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^M \mathbf{1}_{D_{i,j} > D_{i,k}} : < \sum_{k=1}^n \mathbf{1}_{D_{i,k} > D_{i,j}} : > \sum_{k=1}^n D_{i,k} ,$$

όπου  $M$  είναι ο αριθμός των αντιγόνων,  $n$  είναι ο αριθμός των συνδεδεμένων Β-λεμφοκυττάρων,  $D_{i,j}$  είναι η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ κάθε αντιγόνου  $j$  και του Β-λεμφοκυττάρου  $i$ , και  $D_{i,k}$  είναι η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ του κυττάρου  $i$  και ενός Β-λεμφοκυττάρου με το οποίο είναι συνδεδεμένο. Να σημειωθεί ότι η έκφραση  $(1 - D_{i,j})$  αντιστοιχεί στη συγγένεια ενός Β-λεμφοκυττάρου με αντιγόνα ή άλλα Β-λεμφοκύτταρα στο δίκτυο. Σε αυτήν την περίπτωση, δηλαδή, η συγγένεια είναι αντιστρόφως ανάλογη με την απόσταση.

Το επίπεδο διέγερσης καθορίζει ποια κύτταρα επιλέγονται για επέκταση κλώνου και ποια απομακρύνονται από το δίκτυο (μεταδυναμική). Προκειμένου να αποφασιστεί ποια κύτταρα θα διατηρηθούν στο δίκτυο χρησιμοποιείται ο μηχανισμός κατανομής των πόρων. Υπάρχει ένας προκαθορισμένος μέγιστος αριθμός πόρων στο δίκτυο για τους οποίους κάθε κύτταρο πρέπει να ανταγωνιστεί. Σε κάθε Β-λεμφοκύτταρο κατανέμεται ένας αριθμός από πόρους ο οποίος είναι ανάλογος με το επίπεδο διέγερσής του. Αν ο αριθμός των πόρων που έχουν κατανεμηθεί είναι μεγαλύτερος από τον μέγιστο, τότε τα Β-λεμφοκύτταρα που κατέχουν το μικρότερο αριθμό πόρων απομακρύνονται από το δίκτυο.

Κάποια από τα παραμένοντα κύτταρα θα επιλεγούν για να πολλαπλασιαστούν με πιθανότητα ανάλογη του επιπέδου διέγερσής τους, ενώ και ο αριθμός των κλώνων που θα δημιουργήσουν είναι επίσης ανάλογος με το επίπεδο διέγερσής τους.

Η ωρίμανση της συγγένειας επιτρέπει τα επιλεγμένα κύτταρα να προσαρμόσουν τα αντισώματά τους στα αντιγονικά πρότυπα που τους παρουσιάζονται. Κάθε αντίσωμα



μεταλλάσσεται αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο διέγερσης του Β-λεμφοκυττάρου. Τελικά, οι μεταλλαγμένοι κλώνοι συγκρίνονται με όλα τα κύτταρα του δικτύου και η συγγένειά τους υπολογίζεται. Αν η συγγένειά τους πέσει κάτω από ένα δοσμένο κατώφλι, συνδέονται μεταξύ τους.

Αυτές οι διαδικασίες συνεχίζονται έως ότου να εκτελεστούν ένας ορισμένος αριθμός επαναλήψεων ή μέχρι το δίκτυο να προσεγγίσει μια κατάσταση ισορροπίας, δηλ. ο αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων να παραμείνει σταθερός για μια περίοδο χρόνου.

Ο αλγόριθμος εκμάθησης του δικτύου συνοψίζεται στα παρακάτω βήματα:

1. *Αρχικοποίηση*: δημιούργησε ένα αρχικό δίκτυο χρησιμοποιώντας ένα υπομήγμα των αντιγόνων
2. *Παρουσίαση αντιγόνων*: για κάθε αντιγονικό πρότυπο κάνε τα επόμενα:
  - 2.1 *Επιλογή κλώνου και δικτυακές αλληλεπιδράσεις*: καθόρισε το επίπεδο διέγερσης κάθε κυττάρου σύμφωνα με τη σχετική εξίσωση,
  - 2.2 *Μεταδυναμική*: εξουδετέρωσε δικτυακά κύτταρα με χαμηλό επίπεδο διέγερσης μέσα από το μηχανισμό κατανομής πόρων,
  - 2.3 *Επέκταση κλώνου*: επέλεξε τα πιο διεγερμένα κύτταρα και πολλαπλασίασε τα ανάλογα με τη διέγερσή τους,
  - 2.4 *Σωματική υπερμετάλλαξη*: κλωνοποίησε κάθε κλώνο αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο διέγερσής του,
  - 2.5 *Κατασκευή του δικτύου*: επέλεξε μεταλλαγμένους κλώνους για να ενσωματωθούν στο δίκτυο,
3. *Κύκλος*: Επανάλαβε το βήμα 2 μέχρι να ικανοποιηθεί κάποιο κριτήριο διακοπής.

### **3.4 Η μεταδυναμική του ΤΑΣ**

Το ΑΣ είναι μεταδυναμικό με την έννοια ότι συνεχώς κάποια κύτταρα και μόρια πεθαίνουν και απομακρύνονται από το σύστημα ενώ νέα στρατολογούνται σε αυτό. Αν και η αρχή αυτή αρχικά ήταν αντικείμενο επεξεργασίας για ένα ιδιαίτερο μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου, ωστόσο συμπεριλαμβάνεται στην πλειοψηφία των μοντέλων και των αλγορίθμων που συναντώνται στη βιβλιογραφία. Η επιλογή,

ωστόσο, του συγκεκριμένου μηχανισμού με τον οποίο υλοποιείται, συνήθως αποτελεί μέρος των αλγορίθμων που περιγράφηκαν στην προηγούμενη παράγραφο.

#### **4. Αντίστροφη αντιστοίχιση από το ΤΑΣ στο πραγματικό πρόβλημα**

Αφού το πρόβλημα έχει λυθεί, είναι πολλές φορές απαραίτητη η μετάφραση ή η αποκωδικοποίηση των αποτελεσμάτων που παρουσιάζει το ΤΑΣ στο πεδίο ορισμού του πραγματικού προβλήματος.

### **4. Μαθηματικά εργαλεία περιγραφής της συμπεριφοράς των ΤΑΣ**

Στο άρθρο των Stepney *et al.* (2005) '*Conceptual Frameworks for Artificial Immune Systems*', δίνεται ένα παράδειγμα χρήσης της θεωρίας των αλυσίδων Markov για να γίνει κατανοητή η στοχαστική φύση και οι ιδιότητες σύγκλισης των ΤΑΣ. Επίσης, γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση της προσπάθειας να περιγραφεί η δυναμική των πληθυσμών των κυττάρων στα ΤΑΣ με τη βοήθεια μη γραμμικών διαφορικών εξισώσεων ή εξισώσεων διαφορών. Στις επόμενες δύο παραγράφους θα γίνει μια σύντομη αναφορά στα παραπάνω.

Ωστόσο, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η συνολική περιγραφή των ΤΑΣ μπορεί να γίνει μόνο μέσω μη γραμμικών στοχαστικών δυναμικών μοντέλων. Όπως όμως επισημαίνουν, πολύ λίγα είναι γνωστά για τις αναλυτικές λύσεις των στοχαστικών μη γραμμικών διαφορικών εξισώσεων (Brzezaniak & Zastawniak, 1999).

#### **α. Αλυσίδες Markov και η σύγκλιση ενός αλγορίθμου βελτιστοποίησης ΤΑΣ**

Στη συνέχεια ελέγχεται η σύγκλιση του αλγορίθμου βελτιστοποίησης BCA (B-Cell Algorithm) (Hone & Kelsey, 2004, Hone *et al.*, 2003, Kelsey, 2004, Kelsey & Timmis, 2003) με τη χρήση αλυσίδων Markov. Αν συμβολίσουμε με  $X_t$  την κατάσταση του συστήματος τη χρονική στιγμή  $t$ , ο σκοπός του αλγορίθμου είναι, μέσα από συνεχείς επαναλήψεις, να καταφέρει να βελτιστοποιήσει (έστω για παράδειγμα να ελαχιστοποιήσει) μια συνάρτηση  $F(X_t)$ . Δοσμένης της κατάστασης  $X_t$  τη χρονική στιγμή  $t$ , η κατάσταση  $X_{t+1}$  τη χρονική στιγμή  $t+1$  είναι αποτέλεσμα μια καθαρά στοχαστικής διαδικασίας. Έτσι, οι αλυσίδες Markov καθίστανται ικανό αναλυτικό εργαλείο.

Ο αλγόριθμος αυτός βασίζεται στην κλωνοποίηση και υπερμετάλλαξη των B-λεμφοκυττάρων. Μετά από τις διαδικασίες αυτές που συμβαίνουν σε κάθε επανάληψη (γενιά) του αλγορίθμου, αν για κάποιο κλώνο  $C_t$  ισχύει  $F(C_t) < F(X_t)$  τότε  $X_{t+1} = C_t$ , διαφορετικά  $X_{t+1} = X_t$  (αυστηρά ελιτίστική επιλογή). Σε κάθε γενιά υπάρχει μια συγκεκριμένη πιθανότητα για μετάβαση σε μια καινούρια κατάσταση.

Δεδομένου ότι ο αλγόριθμος δεν περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ των B-λεμφοκυττάρων, η ανάλυση μπορεί να συνεχιστεί θεωρώντας ότι η μεταβλητή  $X_t$  αναφέρεται σε ένα μόνο B-λεμφοκύτταρο του πληθυσμού. Σημειώνονται, λοιπόν, οι  $N$  διαφορετικές δυνατές καταστάσεις της  $X_t$  με ένα δείκτη  $j$ ,  $j=1, \dots, N$ , ενώ συμβολίζεται με  $\mathbf{v}_t = (v_{t,1}, v_{t,2}, \dots, v_{t,N})$  το διάνυσμα κατανομής πιθανότητας, όπου  $v_{t,j} = P(X_t = j)$  είναι η πιθανότητα της κατάστασης  $j$  τη χρονική στιγμή  $t$ . Η πιθανότητα της μετάβασης από την κατάσταση  $j$  στην κατάσταση  $k$  είναι ανεξάρτητη από το χρόνο και μπορεί να αναπαρασταθεί από τον  $N \times N$  πίνακα μετάβασης  $\mathbf{P}$  με στοιχεία  $P_{jk} = P(X_{t+1} = k | X_t = j)$ : δηλαδή την υπό συνθήκη πιθανότητα της κατάστασης  $k$  τη χρονική στιγμή  $t+1$  δεδομένης της κατάστασης  $j$  τη χρονική στιγμή  $t$ . Ο  $\mathbf{P}$  είναι ένας στοχαστικός πίνακας όλα τα στοιχεία του οποίου βρίσκονται στο διάστημα  $[0,1]$ , ενώ το άθροισμα κάθε σειράς ικανοποιεί την  $\sum_{k=1}^N P_{jk} = 1$ . Σύμφωνα με τα παραπάνω, η κατανομή πιθανότητας τη χρονική στιγμή  $t+1$  δίνεται από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$P(X_{t+1} = k) = \sum_{j=1}^N P(X_{t+1} = k | X_t = j) P(X_t = j):$$

$$= \sum_{j=1}^N P_{jk} v_{t,j} \quad \text{ή} \quad \mathbf{v}_{t+1} = \mathbf{v}_t \mathbf{P}$$

οπότε,

Επειδή ο  $\mathbf{P}$  είναι ανεξάρτητος από το χρόνο, μπορούμε να εκφράσουμε την κατανομή πιθανότητας σε σχέση με την αρχική  $\mathbf{v}_0$ :

$$\mathbf{v}_t = \mathbf{v}_0 \mathbf{P}^t.$$

Για τον BCA, σύμφωνα με τους συγγραφείς, μπορεί να αποδειχθεί ότι όταν υπάρχει μια μοναδική γενική βέλτιστη κατάσταση (στην ορολογία των αλυσίδων Markov ονομάζεται *απορροφούσα κατάσταση (absorbing state)*), μπορεί να την προσεγγίσει με πιθανότητα 1 όταν  $t \rightarrow \infty$  (Grimmett & Stirzaker, 1982).

### β. Η μη γραμμική δυναμική των πληθυσμών των κυττάρων στα ΤΑΣ

Η δυναμική των πληθυσμών των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος συχνά μοντελοποιείται με τη χρήση διαφορικών εξισώσεων της μορφής:

$$\frac{dz}{dx} = \mathbf{f}(\mathbf{z}),$$

ή εξισώσεων διαφορών της μορφής:

$$\mathbf{z}_{t+1} = \mathbf{g}(\mathbf{z}_t),$$

όπου τα στοιχεία του διανύσματος κατάστασης  $\mathbf{z}$  συνήθως αντιστοιχούν σε πληθυσμούς κυττάρων ή μορίων διαφορετικών ειδών για κάθε χρονική στιγμή, ενώ τα στοιχεία των διανυσμάτων  $\mathbf{f}$  και  $\mathbf{g}$  είναι μη γραμμικές συναρτήσεις. Οι διαδικασίες που περιγράφονται από αυτές τις εξισώσεις είναι ντετερμινιστικές σε αντίθεση με τις στοχαστικές αλυσίδες Markov.

Θεωρώντας μια μορφή εξισώσεων διαφορών όπως η παραπάνω, έστω ότι ορίζουμε μια αντιστοίχιση της μορφής:  $\mathbf{z}_t \mapsto \mathbf{z}_{t+1} = \mathbf{g}(\mathbf{z}_t)$ : προκειμένου να διερευνηθεί η χρονική εξέλιξη του διανύσματος κατάστασης. Υπολογίζονται τα σημεία ισορροπίας, δηλαδή αυτά τα σημεία που αποτελούν λύσεις της εξίσωσης:  $\mathbf{z}_s = \mathbf{g}(\mathbf{z}_s)$ . Η αρχική τιμή  $\mathbf{z}_0$  λέγεται ότι βρίσκεται στη λεκάνη έλξης του σημείου ισορροπίας  $\mathbf{z}_s$  αν  $\mathbf{z}_t \mapsto \mathbf{z}_s$  όταν  $t \rightarrow \infty$ . Για κάθε σημείο ισορροπίας υπάρχει μια λεκάνη έλξης η οποία είναι γνωστό (Peitgen & Richter, 1986) ότι ακόμη και για απλές επαναλήψεις όπως η Newton-Raphson, είναι κλασματική (fractal). Επίσης, υπάρχουν περιοδικές τροχιές οι οποίες κείνται έξω από τις λεκάνες έλξης. Για ένα δυναμικό σύστημα πολλών διαστάσεων οι ελκυστές μπορούν να είναι πιο πολύπλοκα σχήματα από απλά σημεία, δηλαδή μπορεί να είναι «παράξενοι ελκυστές» οι οποίοι είναι κλασματικά σχήματα (Ott, 1993).

Έτσι, λοιπόν, σε έναν αλγόριθμο Ανοσοποιητικού Δικτύου ο οποίος προσπαθεί να εξυπηρετήσει κάποιο συγκεκριμένο σκοπό (αναγνώριση προτύπων, βελτιστοποίηση), κάθε ξεχωριστός στόχος (π.χ. η αναγνώριση ενός προτύπου) μπορεί να θεωρηθεί ως ένας ελκυστής σε έναν κατάλληλο φασικό χώρο. Τέλος, οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι το ρόλο του ελκυστή παίζει και η απορροφούσα κατάσταση των αλυσίδων Markov.

## 5. ΤΑΣ και Εξελικτικοί Αλγόριθμοι

Καταρχήν, κανείς μπορεί να παρατηρήσει ότι η διαδικασία της ανοσολογικής απόκρισης μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια μικροεξελικτική διαδικασία (*immune microevolution*), η οποία δε συμβαίνει μεταξύ οργανισμών, αλλά μέσα στους οργανισμούς. Αυτό το συμπεραίνει κανείς απλά συγκρίνοντας τη Δαρβινική θεωρία της εξέλιξης, της οποίας οι τρεις κύριες αρχές είναι η *αναπαραγωγή με κληρονομικότητα* (*reproduction with inheritance*), η *γενετική μεταβολή* (*genetic variation*) και η *φυσική επιλογή* (*natural selection*), με την θεωρία Επιλογής Κλώνου. Οι ομοιότητες αυτές, αλλά και αρκετές διαφορές, μεταφέρονται και μεταξύ των εξελικτικών αλγορίθμων και των ΤΑΣ.

Ως αναπαραγωγή με κληρονομικότητα μπορεί να χαρακτηριστεί ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων όπου δημιουργούνται ακριβή αντίγραφα των κυττάρων-«γονίων», με τη διαφορά ότι πρόκειται για ασεξουαλική αναπαραγωγή. Η γενετική μεταβολή είναι παρούσα τόσο στο ανοσοποιητικό σύστημα όσο και στην εξελικτική διαδικασία των ειδών (και επομένως και στα ΤΑΣ και στους Εξελικτικούς Αλγορίθμους) και μάλιστα, με τους ίδιους μηχανισμούς, του γενετικού ανασυνδυασμού και της μετάλλαξης. Κι εδώ υπάρχουν, βέβαια, και διαφορές: ο γενετικός ανασυνδυασμός στα λεμφοκύτταρα δεν περιλαμβάνει διασταύρωση καθότι είναι ασεξουαλικός, ενώ η μετάλλαξη δεν είναι μια αποκλειστικά τυχαία διαδικασία η οποία συμβαίνει με μικρή πιθανότητα, όπως συμβαίνει στους Εξελικτικούς Αλγορίθμους. Αντίθετα, στα ΤΑΣ η μετάλλαξη είναι μερικώς ελεγχόμενη (αντιστρόφως ανάλογη με τη συγγένεια ενός λεμφοκυττάρου με κάποιο αντιγόνο) και συμβαίνει με υψηλούς ρυθμούς (υπερμετάλλαξη). Ακόμη, ως διαδικασία φυσικής επιλογής μπορεί να νοηθεί η Αρχή της Επιλογής Κλώνου σύμφωνα με την οποία μόνο εκείνα τα λεμφοκύτταρα που μπορούν να αναγνωρίζουν αντιγόνα επιλέγονται να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν.

Επίσης, δεν μπορεί να αγνοηθεί η αντιστοιχία μεταξύ της συνάρτησης καταλληλότητας που χρησιμοποιούν οι Εξελικτικοί Αλγόριθμοι και της συνάρτησης συγγένειας των ΤΑΣ. Βέβαια, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη παράγραφο (Κεφάλαιο Β', παρ. 3, σ. 41) δεν είναι ταυτόσημες έννοιες.

Οι ομοιότητες και οι διαφορές, ως προς τα κύρια χαρακτηριστικά τους, μεταξύ των ΤΑΣ, των Εξελικτικών Αλγορίθμων (ΕΑ), αλλά και μιας άλλης πολύ

συνηθισμένης τεχνικής της Υπολογιστικής Νοημοσύνης που εφαρμόζεται σε πολλά κοινά προβλήματα και που είναι επίσης εμπνευσμένη από τη βιολογία, αυτή των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων (ΤΝΔ), συνοψίζονται στον Πίνακα Β.5:

**Πίνακας Β.5** Σύγκριση μεταξύ ΤΑΣ, ΕΑ και ΤΝΔ (de Castro & Timmis, 2002a σ. 233)

Χαρακτηριστικό	ΤΑΣ	ΕΑ	ΤΝΔ
<b>Συστατικά</b>	Συμβολοσειρά ιδιοτήτων <b>S</b>	Συμβολοσειρές που αναπαριστούν χρωμοσώματα	Τεχνητοί νευρώνες
<b>Δομή</b>	Σύνολο από διακριτά ή δικτυωμένα στοιχεία	Διακριτά χρωμοσώματα	Δικτυωμένοι νευρώνες
<b>Αποθήκευση Γνώσης</b>	Συμβολοσειρές ιδιοτήτων/ισχύες συνδέσεων	Χρωμοσωμικές συμβολοσειρές	Ισχύες συνδέσεων
<b>Δυναμική</b>	Μάθηση/εξέλιξη	Εξέλιξη	Μάθηση
<b>Μεταδυναμική</b>	Εξουδετέρωση/στρατολόγηση συστατικών	Εξουδετέρωση/στρατολόγηση χρωμοσωμάτων	Αλγόριθμοι κατασκευής/κλαδέματος
<b>Αλληλεπίδραση με άλλα συστατικά</b>	Μέσω αναγνώρισης των συμβολοσειρών ιδιοτήτων ή δικτυακών συνδέσεων	Μέσω τελεστών ανασυνδυασμού και/ή συναρτήσεων καταλληλότητας	Μέσω δικτυακών συνδέσεων
<b>Αλληλεπίδραση με το περιβάλλον</b>	Αναγνώριση ενός προτύπου εισόδου ή αξιολόγηση μιας αντικειμενικής συνάρτησης	Αξιολόγηση μιας αντικειμενικής συνάρτησης	Μονάδες εισόδου δέχονται τη διέγερση από το περιβάλλον
<b>Κατώφλι</b>	Επηρεάζει τη συγγένεια των στοιχείων	Επηρεάζει την ενεργοποίηση των νευρώνων	Επηρεάζει τους μηχανισμούς γενετικής μεταβολής
<b>Ευρωστία</b>	Πληθυσμός/δίκτυο συστατικών	Πληθυσμός συστατικών	Δίκτυο από άτομα
<b>Ικανότητα γενίκευσης</b>	Διασταυρούμενη αντίδραση	Ανίχνευση κοινών σχημάτων	Δικτυακή εξαγωγή συμπεράσματος
<b>Μη-γραμμικότητα</b>	Συνάρτηση σύνδεσης	Δεν είναι εμφανής	Συνάρτηση ενεργοποίησης νευρώνων
<b>Παράδειγμα</b>	Εξελικτικό και/ή μαθησιακό	Εξελικτικό	Μαθησιακό

## **6. Υβριδοποίηση των ΤΑΣ με άλλες τεχνικές της Εύκαμπτης Πληροφορικής**

Στη συνέχεια ακολουθεί μια ανασκόπηση από τη βιβλιογραφία των προσπαθειών υβριδοποίησης (ή σύγκρισης) των ΤΑΣ με άλλες τεχνικές της Εύκαμπτης Πληροφορικής όπως τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ), οι Εξελικτικοί Αλγόριθμοι (ΕΑ), ο βασισμένος σε παραδείγματα συμπερασμός (Case-Based Reasoning -CBR), τα Συστήματα Ταξινόμησης (ΣΤ), τα Ασαφή Συστήματα (ΑφΣ) και οι υπολογιστές DNA μέχρι και το 2002. Συγκεκριμένα θα παρουσιαστούν συνοπτικά κάποιες ενδεικτικές σχετικές εργασίες, ενώ και κάποιες από τις εργασίες που παρουσιάζονται στην επόμενη παράγραφο αποτελούν υβριδοποιήσεις των ΤΑΣ με άλλες τεχνικές. Έμφαση θα δοθεί στην αντιστοίχιση μεταξύ των στοιχείων και των μηχανισμών των ΤΑΣ και αυτών των υπόλοιπων τεχνικών. Να σημειωθεί ότι, ως πηγή χρησιμοποιήθηκε το βιβλίο των de Castro και Timmis (2002a, Κεφάλαιο 6).

### **α. ΤΑΣ και Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ)**

Οι Hofmann (1986) και Hofmann *et al.* (1986) **χρησιμοποίησαν την αναλογία μεταξύ της Θεωρίας Ανοσοποιητικού Δικτύου και του κεντρικού νευρικού συστήματος προκειμένου να σχεδιάσουν ένα μοντέλο νευρωνικού δικτύου το οποίο χαρακτήρισαν ως ανορθόδοξο.** Το μοντέλο αυτό βασιζόταν σε μια παραλλαγή του μαθηματικού μοντέλου του Ανοσοποιητικού Δικτύου του Farmer και των συνεργατών του (1986, 1987) (βλ. Κεφάλαιο Β', παρ. 3, σ. 52). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ενώ στα περισσότερα νευρωνικά δίκτυα η μάθηση επιτυγχάνεται μέσω της μεταβολής των βαρών των συνάψεων, στο συγκεκριμένο δίκτυο η μάθηση προκύπτει από τη μεταβολή της έντασης της διέγερσης της εισόδου (εξ ου και ο χαρακτηρισμός «ανορθόδοξο»). Στον Πίνακα Β.6.1 συνοψίζεται η αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του ΤΝΔ.

**Πίνακας B.6.1** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του ανορθόδοξου μοντέλου νευρωνικού δικτύου (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 235)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Μοντέλο Νευρωνικού Δικτύου
Κλώνος	Νευρώνας
Μέγεθος κλώνου	Ρυθμός με τον οποίο «πυροβολεί» ένας νευρώνας
Αριθμός κλώνων	Αριθμός νευρώνων
Διέγερση/καταστολή ενός κλώνου	Διέγερση/καταστολή ενός νευρώνα
Ευσταθείς σταθερές καταστάσεις (χρόνια ανοσία)	Ευσταθή σημεία (ελκυστές)

Οι de Castro *et al.* (2002) ανέπτυξαν ένα **αναπτυσσόμενο ανταγωνιστικό δίκτυο κατά Bool (Boolean competitive network)**, το οποίο ονόμασαν **ABNET (από το AntiBody NETwork)** και το οποίο **βασιζόταν στην Αρχή Επιλογής Κλώνου και τη διαδικασία της ωρίμανσης της συγγένειας**. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά του αλγορίθμου αυτού είναι η ανταγωνιστική μάθηση, η αυτόματη ανάδειξη της αρχιτεκτονικής του δικτύου και η αναπαράσταση των βαρών και της ισχύος των συνδέσεων με τη βοήθεια ενός δυαδικού σχηματο-χώρου Hamming. Μάλιστα, μέσα από τη δυναμική του δικτύου γίνεται η προσαρμογή των βαρών, ενώ μέσα από τη μεταδυναμική του, η προσαρμογή της αρχιτεκτονικής του. Στον Πίνακα B.6.2 φαίνονται οι μεταφορές από το ΑΣ που χρησιμοποίησαν οι συγγραφείς.

**Πίνακας B.6.2** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και των ανταγωνιστικών νευρωνικών δικτύων (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 237)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Ανταγωνιστικό Νευρωνικό Δίκτυο
Αντίσωμα	Νευρώνας
Ωρίμανση της συγγένειας	Ενημέρωση των βαρών
Το πιο διεγερμένο αντίσωμα	Νευρώνας-νικητής
Μη διεγερμένο αντίσωμα	Ανενεργός νευρώνας
Κλωνοποίηση	Διαχωρισμός
Απόπτωση	Κλάδεμα

## β. ΤΑΣ και Εξελικτικοί Αλγόριθμοι (ΕΑ)

Οι Mori *et.al.* (1993) πρότειναν έναν **αλγόριθμο ΤΑΣ** ο οποίος **επιχείρησε να μοντελοποιήσει μαθηματικά την ποικιλότητα του ΑΣ, τη θεωρία του Ανοσοποιητικού Δικτύου και την Αρχή Επιλογής Κλώνου, ως ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης συνάρτησης με πολλά τοπικά βέλτιστα**. Εισήγαγαν ένα μέτρο της ποικιλότητας για έναν πληθυσμό αντισωμάτων το οποίο πρέπει να βελτιστοποιηθεί



και διατήρησαν τις πολλαπλές λύσεις της μορφής των συμβολοσειρών ιδιοτήτων ως μνήμη του συστήματος.

Ο αλγόριθμος αυτός χρησιμοποιήθηκε από πολλούς άλλους ερευνητές, μεταξύ των οποίων και οι Fukuda *et al.* (1999), στην εφαρμογή των οποίων τα μόρια του συστήματος αναπαριστώνται από συμβολοσειρές ιδιοτήτων ορισμένες σε ένα πεπερασμένο αλφάβητο μήκους  $k$ . Τελεστές γενετικής μεταβολής όπως μετάλλαξη και διασταύρωση χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία νέων αντισωμάτων. Στον Πίνακα B.6.3 φαίνονται οι μεταφορές από το ΑΣ που πρότειναν οι συγγραφείς της συγκεκριμένης εφαρμογής.

**Πίνακας B.6.3** Μεταφορές από το ΑΣ που πρότειναν ο Fukuda και οι συνεργάτες του (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 241)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Τεχνητό Ανοσοποιητικό Σύστημα
Αντιγόνο	Πρόβλημα προς λύση
Αντισώματα	Διανύσματα λύσεων
Αναγνώριση ενός αντιγόνου	Ταυτοποίηση του προβλήματος βελτιστοποίησης
Παραγωγή αντισωμάτων από κύτταρα μνήμης	Ανάκληση επιτυχημένων παρελθόντων λύσεων
Υπολογισμός συγγένειας	Εξερεύνηση για βέλτιστες λύσεις
Πολλαπλασιασμός λεμφοκυττάρων	Αναπαραγωγή αντισωμάτων με υψηλή συγγένεια με αντιγόνα
Διαφοροποίηση λεμφοκυττάρων	Διατήρηση καλών λύσεων (αντισώματα μνήμης)
Καταστολή λεμφοκυττάρων	Εξουδετέρωση πλεονασματικών υποψήφιων λύσεων
Εισαγωγή ποικιλότητας	Χρήση τελεστών γενετικής μεταβολής ενός Γενετικού Αλγορίθμου για τη δημιουργία νέων αντισωμάτων

Οι Nikolaev *et al.* (1999) προτείνουν μια **υβριδική προσέγγιση στο Γενετικό Προγραμματισμό μέσω ενός Ανοσοποιητικού Δικτύου**. Η αναζήτηση που διεξήγαγε το σύστημα αυτό ήταν υπό τον έλεγχο μια δυναμικής συνάρτησης καταλληλότητας, βασισμένης στην αναλογία με ένα συνεχές μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου. Η προσέγγιση είναι αυτή της μάθησης με ανταμοιβή (reinforcement learning), όπου τα προγράμματα ενισχύονται με ένα σήμα επιβράβευσης όποτε εκτελούνται και το αποτέλεσμα τους ικανοποιεί κάποια κριτήρια. Στον Πίνακα B.6.4 φαίνεται η αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του Γενετικού Προγραμματισμού.

**Πίνακας Β.6.4** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του Γενετικού Προγραμματισμού (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 243)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Τεχνητό Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>
Αντιγόνο	Παράδειγμα
Συγκέντρωση αντιγόνων	Σημασία ενός παραδείγματος
Κλώνος λεμφοκυττάρων	Πρόγραμμα
Συγκέντρωση κλώνου	Καταλληλότητα προγράμματος
Αλληλεπίδραση μεταξύ δύο αντιγόνων	Συμπληρωματικότητα στο δυναμικό αναγνώρισης δύο προγραμμάτων
Διαδικασία επιλογής κλώνου	Επιλογή ανάλογη με την καταλληλότητα

Να αναφερθεί, επίσης, ότι ΤΑΣ χρησιμοποιούνται για τη γενετική αναζήτηση με περιορισμούς όπως στην εργασία των Hajela και Yoo (1999).

### γ. ΤΑΣ και συμπερασμός βασισμένος σε παραδείγματα (CBR)

Οι Hunt *et al.* (1995) παρουσίασαν μια καινοτόμα προσέγγιση στην οργάνωση και ανάκτηση παραδειγμάτων εμπνευσμένη από το μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου του Farmer και των συνεργατών του (1986, 1987) (βλ. Κεφάλαιο Β', παρ. 3, σ. 52). Επισήμαναν ότι το ΑΣ είναι από τη φύση του βασισμένο σε παραδείγματα και ότι βασίζεται σε μια μνήμη που διευθυνσιοδοτείται σύμφωνα με το περιεχόμενό της μαζί με ένα μέτρο συγγένειας, προκειμένου να αναγνωρίσει νέα αντιγόνα (παραδείγματα) που είναι όμοια με αντισώματα (παρελθόντα παραδείγματα). Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιούσε ένα συμβολικό σχηματο-χώρο και ο βαθμός ταιριάσματος μεταξύ δύο παραδειγμάτων (αντιγόνο-αντίσωμα) γινόταν με τη βοήθεια του κανόνα πολλαπλών συνεχόμενων συμβόλων. Στον Πίνακα Β.6.5 συνοψίζεται η αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και των CBR συστημάτων.

**Πίνακας Β.6.5** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του συμπερασμού βασισμένου σε παραδείγματα (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 248)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Συμπερασμός βασισμένος σε παραδείγματα</b>
Αντιγόνο	Νέο παράδειγμα (πρόβλημα)
Αντισώματα	Παλιά παραδείγματα (προβλήματα)
Ανοσοποιητικό Δίκτυο το οποίο διατηρεί ένα τρέχον σύνολο από αντισώματα και συνδέσεις ανάμεσά τους	Βάση παραδειγμάτων
Πρόσδεση αντισώματος σε αντιγόνο	Ταίριασμα παραδειγμάτων
Δευτερογενής ανοσιακή	Ανάκτηση παραδείγματος

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Συμπερασμός βασισμένος σε παραδείγματα
απόκριση	
Στρατολόγηση νέων αντισωμάτων στο δίκτυο	Εισαγωγή παραδειγμάτων
Εξουδετέρωση μη διεγερμένων αντισωμάτων	Λήθη παραδειγμάτων

#### δ. ΤΑΣ και Συστήματα Ταξινόμησης (ΣΤ)

Για να κάνουν την αναλογία μεταξύ του ΑΣ και των ΣΤ, ο Farmer και οι συνεργάτες του (1986) αναπαράστησαν τα ΣΤ ως δυναμικά συστήματα καταλήγοντας σε μια διαφορική εξίσωση παρόμοια με αυτήν της παραγράφου Β.3 (βλ. σ. 52). Οι συγγραφείς βρήκαν πολλές ομοιότητες μεταξύ των δύο τύπων συστημάτων οι οποίες συγκεντρώνονται στον Πίνακα Β.6.6. Αν και δεν υβριδοποίησαν με κάποιο ΣΤ το μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου που είχαν σχεδιάσει, ωστόσο, ήταν πολύ emphaticοί στο ότι κάτι τέτοιο θα συνέβαλε στη δημιουργία αποδοτικών συστημάτων μάθησης με μεγάλες δυνατότητες στη λύση προβλημάτων.

**Πίνακας Β.6.6** Σύγκριση μεταξύ ενός δυναμικού μοντέλου Ανοσοποιητικού Δικτύου και των κύριων συστατικών ενός ΣΤ (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 250)

Μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου	Συστήματα Ταξινόμησης
Αντίσωμα	Ταξινομητής
Επίτοπος	Συνθήκη
Παράτοπος	Δράση
Συγκέντρωση	Ισχύς
Μείωση αντιγόνων	Αντίτιμο (payoff)
Αντιγόνο	Εξωτερικό μήνυμα
Όλοι οι παράτοποι και τα αντιγόνα	Λίστα μηνυμάτων
Κανόνας ενημέρωσης της συγκέντρωσης	Οικονομία
Ρυθμός απομάκρυνσης αντιγόνων	Συνάρτηση απόδοσης
Γενετικοί τελεστές για τη δημιουργία νέων τύπων αντισωμάτων	Γενετικοί τελεστές για τη δημιουργία νέων κανόνων

#### ε. ΤΑΣ και Ασαφή Συστήματα (ΑΦΣ)

Η ύπαρξη στο ΑΣ πολλών ασαφών ποσοτήτων και πράξεων όπως ο βαθμός πρόσδεσης μεταξύ δύο κυττάρων ή μορίων ή η προσεγγιστική αναγνώριση ενός αντιγόνου από ένα αντίσωμα οδηγούν στη χρήση της Ασαφούς Λογικής για τη μοντελοποίησή τους. Σχετικές εργασίες είναι αυτές των de Castro και Von Zuben (2001 a,b), των Lee *et al.* (1999) και των Jun *et al.* (1999).

### στ. ΤΑΣ και υπολογιστές DNA

Οι de Castro και Timmis (2002a) πρότειναν μια υψηλού επιπέδου αφαίρεση από την αναπαράσταση και τις λειτουργίες των υπολογιστών DNA στον τομέα των ΤΑΣ, η οποία φαίνεται στον Πίνακα Β.6.7. Οι συγγραφείς προτείνουν τον DNA σχηματοχώρο ο οποίος αποτελείται από το τετραμελές αλφάβητο των τεσσάρων νουκλεοτιδικών βάσεων (A, C, G, T) οι οποίες διέπονται από τις σχέσεις συμπληρωματικότητας των Watson και Crick. Σχετικές εργασίες είναι αυτές των Cooke και Hunt (1995), των Deaton *et al.* (1997) και του Adleman (1994).

**Πίνακας Β.6.7** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και των υπολογιστών DNA (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 254)

	<b>ΤΑΣ</b>	<b>Υπολογιστές DNA</b>
<b>Κωδικοποίηση</b>	Συμβολοσειρές ιδιοτήτων στο σχηματο-χώρο <b>S</b> που αναπαριστούν τα κύτταρα και μόρια του ΑΣ	Λωρίδες DNA οι οποίες συντίθενται από τα νουκλεοτίδια {A, C, G, T}
<b>Επεξεργασία</b>	Αλγόριθμοι και διαδικασίες ΤΑΣ	Λειτουργίες υπολογιστών DNA
<b>Ανασυνδυασμός</b>	Μετάλλαξη και ανασυνδυασμός γονιδίων	Ανόπτυση (annealing)
<b>Πρόσδεση</b>	Συμπληρωματικότητα σχημάτων στον <b>S</b>	Συμπληρωματικότητα των Watson και Crick
<b>Αναπαραγωγή</b>	Επέκταση κλώνου	Ενίσχυση μέσω PCR
<b>Επεξεργασία και παρουσίαση αντιγόνου</b>	Κατάτμηση αντιγόνων και παρουσίασή τους από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα	Λειτουργίες: τήξη, διαχωρισμός, ανίχνευση, και διαχωρισμός κατά μήκος (length-separate)

Τέλος, στον Πίνακα Β.6.8 από την ίδια πηγή συνοψίζονται είτε αποτελέσματα της υβριδοποίησης των ΤΑΣ με τις υπόλοιπες τεχνικές είτε η σχέση που υπάρχει μεταξύ τους.

**Πίνακας Β.6.8** Συσχέτιση των ΤΑΣ με άλλες τεχνικές της Υπολογιστικής Νοημοσύνης (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 245, 256 & 257)

Πλαίσιο	Αποτέλεσμα
ΤΑΣ & ΤΝΔ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΤΑΣ πρότειναν καινούρια μοντέλα, αρχιτεκτονικές και αλγορίθμους εκμάθησης για τα ΤΝΔ</li> <li>• ΤΑΣ παρέχουν αυξημένες ικανότητες μνήμης σε ΤΝΔ</li> <li>• ΤΑΣ χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη νέων τεχνικών αρχικοποίησης για ΤΝΔ</li> </ul>
ΤΑΣ & ΕΑ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΤΑΣ χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία και τη διατήρηση βολικών περιοχών (niches), ειδών (species) και ποικιλότητας σε εξελικτικούς αλγορίθμους</li> <li>• Προτάθηκε μια ανοσολογική εκδοχή γενετικού προγραμματισμού</li> <li>• ΤΑΣ χρησιμοποιήθηκαν για τη διαχείριση περιορισμών σε Γενετικούς Αλγορίθμους</li> </ul>
ΤΑΣ & (CBR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανοσοποιητικά Δίκτυα ως μια νέα προσέγγιση στην οργάνωση (organization) και στην ανάκτηση (retrieval) των παραδειγμάτων (case)</li> <li>• Το ΑΣ είναι από τη φύση του βασισμένο σε παραδείγματα</li> </ul>
ΤΑΣ & ΣΤ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τα συνεχή μοντέλα Ανοσοποιητικού Δικτύου είναι παρόμοια με τα ΣΤ όταν αναπαρίστανται με τη μορφή δυναμικών συστημάτων</li> <li>• Ένα ΑΣ για την ανίχνευση εισβολών σε ένα διανεμημένο δίκτυο υπολογιστών έχει ομοιότητες με ένα ΣΤ</li> </ul>
ΤΑΣ & ΑφΣ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η Ασαφής Λογική παρέχει προσεγγιστικές αναπαραστάσεις για τα στοιχεία ενός ΑφΣ</li> <li>• Ασαφής ταξινόμηση των στοιχείων ενός μοντέλου τεχνητού Ανοσοποιητικού Δικτύου</li> <li>• Χρήση Ανοσοποιητικών Δικτύων για αυτόματο καθορισμό των παραμέτρων ενός ΑφΣ</li> </ul>
ΤΑΣ & Υπολογιστές DNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανοσοποιητικά Δίκτυα χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση προτύπων σε ακολουθίες DNA</li> <li>• Ακολουθίες DNA χρησιμοποιούνται για την αναπαράσταση των ξένων και των στοιχείων του ίδιου του οργανισμού ενός ΤΑΣ</li> <li>• Εφαρμογή αλγορίθμων και διαδικασιών των ΤΑΣ μέσω λειτουργιών των υπολογιστών DNA</li> </ul>

## 7. Εφαρμογές των ΤΑΣ

Σε αυτήν την παράγραφο θα γίνει μια σύντομη ανασκόπηση από τη βιβλιογραφία των εφαρμογών των ΤΑΣ.

Τα ΤΑΣ έχουν ήδη πολλές εφαρμογές σε τομείς όπως κυρίως η αναγνώριση προτύπων, η ασφάλεια πληροφοριακών συστημάτων, η ανίχνευση σφαλμάτων και η

διάγνωση βλαβών, αλλά και σε άλλους όπως η βελτιστοποίηση, η μηχανική μάθηση (machine learning), η ρομποτική, ο αυτόματος έλεγχος και ο χρονοπρογραμματισμός (scheduling). Επίσης, υπάρχουν εργασίες που χρησιμοποιούν ΤΑΣ για τη δημιουργία βιβλιοθηκών αντισωμάτων, την προσομοίωση οικολογικών συστημάτων, την κατασκευή συσχετικών μνημών κ.α.

Στη συνέχεια θα περιγραφούν τα βασικά στοιχεία ορισμένων αντιπροσωπευτικών σχετικών εργασιών πέρα από αυτές που έχουν ήδη παρουσιαστεί στην παράγραφο Β.3. Έμφαση θα δοθεί στα στοιχεία, στα μοντέλα, στις αρχές και στους μηχανισμούς του Ανοσοποιητικού Συστήματος που χρησιμοποιούν ως μεταφορές οι εργασίες αυτές, καθώς και στην αντιστοιχία τους με τα στοιχεία και τις διαδικασίες του προβλήματος το οποίο προσπαθούν να λύσουν. Ως πηγή χρησιμοποιήθηκε και πάλι το βιβλίο των de Castro και Timmis (2002a, Κεφάλαια 4 & 7).

#### **α. Αναγνώριση προτύπων**

Στην εργασία των Dasgupta *et al.* (1999) προτείνεται ένα υβριδικό μοντέλο ΤΑΣ και Γενετικού Αλγορίθμου με σκοπό την αναγνώριση των φασμάτων διαφορετικών αντιδρώντων και προϊόντων χημικών αντιδράσεων. Το σύστημα αυτό βασίζεται στον αλγόριθμο Αρνητικής Επιλογής και χρησιμοποιεί ένα δυαδικό σχηματο-χώρο Hamming. Στον Πίνακα Β.7.1 περιγράφεται η αναπαράσταση του προβλήματος με τη βοήθεια μεταφορών από το ΑΣ.

**Πίνακας Β.7.1** Προσέγγιση της αναγνώρισης φασμάτων εμπνευσμένη από το ΑΣ (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 112)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Αναγνώριση φασμάτων</b>
Εαυτός	Σύνολο από τα αρχικά αντιδρώντα <b>R</b> πριν από χημικές ή φωτοχημικές αντιδράσεις
Ξένος	Σύνολο προϊόντων λόγω της αντίδρασης
Αντιγόνο	Οποιοδήποτε από τα προϊόντα <b>P</b>
Αντίσωμα	Οποιοσδήποτε εξελιγμένος πληθυσμός χρωμοσωμάτων που αναγνωρίζει αποκλειστικά ένα μοναδικό προϊόν
Συνάρτηση συγγένειας	Μετράει πόσο καλά ταιριάζουν δύο φάσματα
Ταίριασμα	Η διαδικασία εφαρμογής της συνάρτησης συγγένειας σε ένα ζεύγος συμβολοσειρών

#### **β. Ασφάλεια πληροφοριακών συστημάτων**

Οι Somayaji, *et al.* (1997) συζήτησαν τις δυνατότητες σχεδίασης συστημάτων βασισμένων στην άμεση αντιστοίχιση μεταξύ συστατικών του ΑΣ και τις

αρχιτεκτονικές των σύγχρονων υπολογιστικών συστημάτων όπως συνοψίζεται στον Πίνακα Β.7.2.

**Πίνακας Β.7.2** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ της και αρχιτεκτονικής των υπολογιστικών συστημάτων (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 115 & 116)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Δικτυακό Περιβάλλον</b>
<b>Προστασία στατικών δεδομένων</b>	
Εαυτός	Μη κατεστραμμένα δεδομένα
Ξένος	Κάθε αλλαγή στον εαυτό
<b>Προστασία ενεργών διαδικασιών σε έναν υπολογιστή του δικτύου</b>	
Κύτταρο	Ενεργή διαδικασία σε έναν υπολογιστή
Πολυκυτταρικός οργανισμός	Υπολογιστής που εκτελεί ταυτόχρονα πολλές διαδικασίες
Πληθυσμός οργανισμών	Σύνολο δικτυωμένων υπολογιστών
Δέρμα και μη ειδική ανοσία	Μηχανισμοί ασφάλειας όπως κωδικοί, ομάδες (groups), άδειες πρόσβασης σε αρχεία κ.α.
Ειδική ανοσία	Λεμφοκυτταρική διαδικασία ικανή να εξετάζει άλλες διαδικασίες ψάχνοντας για μη φυσιολογικές συμπεριφορές
Αυτοάνοση απόκριση	Ψεύτικος συναγερμός
Εαυτός	Φυσιολογική συμπεριφορά
Ξένος	Μη φυσιολογική συμπεριφορά
<b>Προστασία δικτύου αμοιβαία εμπιστευόμενων υπολογιστών</b>	
Όργανο σε ένα ζώο	Κάθε υπολογιστής στο δικτυακό περιβάλλον
Κύτταρο	Κάθε διαδικασία
Άτομο	Δίκτυο αμοιβαία εμπιστευόμενων υπολογιστών
Σύστημα μη ειδικής ανοσίας	Μηχανισμοί ασφαλείας του κάθε υπολογιστή συνδυασμένοι με αυτούς του δικτύου
Σύστημα ειδικής ανοσίας	Λεμφοκυτταρικές διαδικασίες που μεταναστεύουν σε άλλους υπολογιστές του δικτύου
Θύμος αδένας	Ένας υπολογιστής του δικτύου
<b>Προστασία δικτύου αμοιβαία εμπιστευόμενων υπολογιστών από τους οποίους κανένας δεν είναι απαραίτητος για τη λειτουργία του δικτύου</b>	
Κύτταρο	Κάθε υπολογιστής
Άτομο	Δίκτυο αμοιβαία εμπιστευόμενων υπολογιστών
Σύστημα μη ειδικής ανοσίας	Άμυνες του δικτύου
Σύστημα ειδικής ανοσίας	Σύνολο λεμφοκυτταρικών μηχανών

Οι Hofmeyr και Forrest (2000) πρότειναν ένα ΤΑΣ με εφαρμογή στο πρόβλημα της προστασίας ενός δικτύου LAN (Local Area broadcast Network) από εισβολές. Χρησιμοποίησαν δυαδικό σχηματο-χώρο Hamming και τις μεταφορές από το ΑΣ που φαίνονται στον Πίνακα Β.7.3 σε αντιστοιχία με το ΤΑΣ.



**Πίνακας B.7.3** Σύγκριση μεταξύ του ΑΣ και του ΤΑΣ που πρότειναν οι Hofmeyr και Forrest (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 281)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Τεχνητό Ανοσοποιητικό Σύστημα
Β-λεμφοκύτταρο, Τ-λεμφοκύτταρο, αντίσωμα	Ανιχνευτής που αναπαρίσταται ως μια συμβολοσειρά
Κύτταρο μνήμης	Ανιχνευτής μνήμης
Αντιγόνο	«Ξένη» συμβολοσειρά
Πρόσδεση	Ταίριασμα των συμβολοσειρών μέσω του κανόνα r-συνεχόμενων bit
MHC	Παράμετροι αναπαράστασης
Ανοχή	Αλγόριθμος Αρνητικής Επιλογής
Συνδιέργερση: σήμα 1	Ένα ταίριασμα που υπερβαίνει το κατώφλι ενεργοποίησης
Συνδιέργερση: σήμα 2	Ανθρώπινος χειριστής
Κλωνοποίηση κυττάρου	Αναπαραγωγή ανιχνευτή
Αναγνώριση αντιγόνου και απόκριση	Αναγνώριση και απόκριση σε μια ξένη συμβολοσειρά

Στο ίδιο πρόβλημα, αυτό της **ανίχνευσης εισβολών σε δίκτυα υπολογιστών**, οι Kim και Bentley (1999 a,b) σχεδίασαν ένα ΤΑΣ το οποίο βασίζεται σε ένα δυαδικό σχηματο-χώρο Hamming, στον αλγόριθμο Αρνητικής Επιλογής, την Αρχή Επιλογής Κλώνου και την εξέλιξη μιας γονιδιακής βιβλιοθήκης. Στον Πίνακα B.7.4 εξηγείται ο τρόπος με τον οποίο ικανοποιεί το ΤΑΣ τις βασικές απαιτήσεις που θεωρούν οι συγγραφείς ότι πρέπει να ικανοποιεί ένα σύστημα ανίχνευσης δικτυακών εισβολών (Intrusion Detection System-IDS), δηλ. να είναι κατανεμημένο (distribution), να επιδεικνύει αυτο-οργάνωση και να είναι υπολογιστικά «ελαφρύ», ενώ στον Πίνακα B.7.5 φαίνεται η αντιστοίχιση μεταξύ του συστήματος αυτού και του ΑΣ.

**Πίνακας B.7.4** Συστατικά του ΑΣ τα οποία ικανοποιούν τις απαιτήσεις για την ανάπτυξη ενός αποδοτικού IDS (de Castro & Timmis, 2004a, σ.118)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Χαρακτηριστικό ενός IDS
Ανοσοποιητικό Δίκτυο	Κατανεμημένο (distribution)
Σύνολα εξειδικευμένων αντισωμάτων	
Εξέλιξη γονιδιακών βιβλιοθηκών	Αυτο-οργάνωση
Αρνητική Επιλογή	
Επιλογή Κλώνου	
Προσεγγιστική αναγνώριση	Υπολογιστικά «ελαφρύ»
Κύτταρα μνήμης	
Έκφραση γονιδίων	



**Πίνακας B.7.5** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του IDS (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 119)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Δικτυακό Περιβάλλον</b>
Μυελός των οστών και θύμος αδένας	Αρχικό IDS που δημιουργεί το σύνολο των ανιχνευτών
Δευτερογενείς λεμφαδένες	Τοπικοί υπολογιστές του δικτύου
Αντισώματα	Ανιχνευτές
Αντιγόνα	Δικτυακές εισβολές
Εαυτός	Φυσιολογικές δραστηριότητες
Ξένος	Μη φυσιολογικές δραστηριότητες

Οι Okamoto και Ishida (1999) πρότειναν μια **κατανεμημένη προσέγγιση στο πρόβλημα της ανίχνευσης και ουδετεροποίησης ιών υπολογιστών**. Σε αντίθεση με τις εργασίες που περιγράφονται παραπάνω το συγκεκριμένο σύστημα ανιχνεύει ιούς ταιριάζοντας τον «εαυτό» με τα τρέχοντα αρχεία του υπολογιστή-ξενιστή. Σε αυτήν την περίπτωση η πληροφορία του «εαυτού» συνίσταται σε ένα σύνολο δεδομένων που χαρακτηρίζουν την ταυτότητα του αρχείου του υπολογιστή, όπως για παράδειγμα, λίγοι αρχικοί χαρακτήρες (bytes) της επικεφαλίδας του αρχείου, το μέγεθος του αρχείου και το μονοπάτι διεύθυνσής του. Έτσι, δημιουργείται ένα σύνολο αντισωμάτων τα οποία αναπαρίστανται σε έναν συμβολικό σχηματο-χώρο. Τα αντισώματα είναι υπεύθυνα και για την ουδετεροποίηση μιας αλλαγής που ανιχνεύουνε ξαναγράφοντας την πληροφορία του «εαυτού» στα «μολυσμένα» αρχεία. Οι αυτόνομοι πράκτορες που χρησιμοποιούνται και οι ρόλοι τους συνοψίζονται στον Πίνακα B.7.6.

**Πίνακας B.7.6** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του αντι-ϊκού συστήματος (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 117)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Αντι-ϊκό σύστημα</b>
Εαυτός	Πληροφορία που χαρακτηρίζει τα αρχεία του υπολογιστή
Αντίσωμα	Πράκτορας που ελέγχει τα αρχεία του υπολογιστή και ουδετεροποιεί αυτά που έχουν μολυνθεί
Κυτταροτοξικό T-λεμφοκύτταρο	Πράκτορας που απομακρύνει το αρχείο που έχει αλλαχθεί από ιούς και ουδετεροποιηθεί από αντισώματα
Βοηθητικό T-λεμφοκύτταρο	Πράκτορας που ελέγχει τις διαδικασίες του αντι-ϊκού συστήματος

Στην εργασία των Gu *et al.* (2000) προτείνεται ένα σύστημα **ανίχνευσης και εξουδετέρωσης (που ονομάζεται στρώμα αντισωμάτων) ιών και hacker του διαδικτύου (που ορίζονται ως τα αντιγόνα)**. Το σύστημα αποτελείται από τρία βασικά συστατικά: α) μια βάση δεδομένων σχετική με γνωστά αντιγόνα του

διαδικτύου και κάποια από τα χαρακτηριστικά τους, β) ένα εξελισσόμενο στρώμα αντισωμάτων που επιτρέπει το σύστημα να ανιχνεύει άγνωστα αντιγόνα και γ) μια διαδικασία ενάντια στα αντιγόνα, η οποία ελέγχει το στρώμα αντισωμάτων και υπαγορεύει μια μορφή εξουδετέρωσης των αντιγόνων. Ο Πίνακας B.7.7 περιγράφει τις μεταφορές που χρησιμοποιούν οι συγγραφείς.

**Πίνακας B.7.7** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του στρώματος αντισωμάτων (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 121)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Δικτυακό Περιβάλλον
Ξενιστής	Υπολογιστής μέσα στο διαδίκτυο
Αντιγόνα	Hackers, ιοί
B-λεμφοκύτταρα	Μηχανισμός σάρωσης που ψάχνει για συγκεκριμένα αντιγόνα
Βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα	Βάση δεδομένων η οποία περιέχει πληροφορίες για γνωστά αντιγόνα, όπως ύποπτες συμπεριφορές, οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία νέων προτύπων αντιγόνων προς παρουσίαση στα B-λεμφοκύτταρα
Κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα	Συμμαχία του υπολογιστή που επιτρέπει την ελάφρυνση του υπολογιστικού κόστους των διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα σε αυτόν
Διαδικασία ενάντια στα αντιγόνα	Ελέγχει το στρώμα αντισωμάτων και παρέχει τη διαταγή σε αυτά

### γ. Ανίχνευση ανωμαλιών

Ο D. Dasgupta (1999b) σχεδιάζει ένα **σύστημα ανίχνευσης δικτυακών ανωμαλιών/εισβολών** το οποίο χρησιμοποιεί ένα συμβολικό σχηματο-χώρο. Ο Πίνακας B.7.8 συνοψίζει τις μεταφορές από το ΑΣ που χρησιμοποιεί.

**Πίνακας B.7.8** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του συστήματος ανίχνευσης δικτυακών ανωμαλιών/εισβολών (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 120)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Δικτυακό Περιβάλλον
Λεμφοκίνες	Πράκτορες οι οποίοι χρησιμεύουν ως μεταφορείς μηνυμάτων ή διαπραγματευτές σε κάθε σημείο του δικτύου
Βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα	Πράκτορες οι οποίοι αναφέρουν την κατάσταση του περιβάλλοντος στο χρήστη ή παρουσιάζουν τη σχετική με την απόφαση αναφορά
Κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα	Πράκτορες οι οποίοι αναλαμβάνουν δράση σε περίπτωση πραγματικής εισβολής ή επιβλαβούς δράσης
Κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα	Πράκτορες που καταστέλλουν τη δράση άλλων πρακτόρων

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Δικτυακό Περιβάλλον
Κυκλοφορία λεμφοκυττάρων	Κινητοί πράκτορες οι οποίοι κυκλοφορούν σε κάθε σημείο του δικτύου
Συνδιέγερση	Σήμα που στέλνεται από τους πράκτορες στο δίκτυο προκειμένου να επιβεβαιωθεί μια ανωμαλία

#### δ. Διάγνωση σφαλμάτων

Οι Bradley και Tyrrell (2000) πρότειναν τη χρήση του αλγορίθμου Αρνητικής Επιλογής για τη δημιουργία ενός **συστήματος υλικού (hardware) βασισμένου σε μια μηχανή πεπερασμένων καταστάσεων (finite state machine) που επιδεικνύει ανοχή στα σφάλματα**. Χρησιμοποίησαν ένα δυαδικό σχηματο-χώρο Hamming, καθώς και τις ιδέες του μερικού ταιριάσματος συμβολοσειρών για την ανίχνευση των σφαλμάτων και της χρήσης συνδιεγερτικών σημάτων για την ενεργοποίηση μιας σειράς αποκρίσεων. Ο Πίνακας B.7.9 περιγράφει την αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και της ανοχής σφαλμάτων υλικού.

**Πίνακας B.7.9** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και της ανοχής σφαλμάτων υλικού (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 141 & 142)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Ανοχή Σφαλμάτων Υλικού
Εαυτός	Αποδεκτή κατάσταση/μετάβαση
Ξένος (αντιγόνο)	Εσφαλμένη κατάσταση/μετάβαση
Αντίσωμα	Συνθήκες ανοχής σφαλμάτων
Γονίδια	Μεταβλητές που σχηματίζουν συνθήκες ανοχής
Παράτοπος	Συνθήκες ανοχής σε εσφαλμένη κατάσταση/μετάβαση
Επίτοπος	Συνθήκες ανοχής σε έγκυρη κατάσταση/μετάβαση
Βοηθητικό Τ-λεμφοκύτταρο	Ενεργοποιητής διαδικασίας ανάνηψης
Κύτταρο μνήμης	Σύνολα συνθηκών ανοχής
Αναγνώριση εαυτού	Αναγνώριση έγκυρων καταστάσεων/μεταβάσεων
Αναγνώριση ξένου	Αναγνώριση μη έγκυρων καταστάσεων/μεταβάσεων
Οντογενετική μάθηση	Εκμάθηση σωστών καταστάσεων και μεταβάσεων
Χυμική ανοσία	Ανίχνευση σφαλμάτων και ανάνηψη
Διαγραφή κλώνου	Απομόνωση συνθηκών ανοχής που αναγνωρίζουν τον εαυτό
Αδρανοποίηση αντιγόνου	Επιστροφή στη φυσιολογική λειτουργία
Ζωή ενός οργανισμού	Χρόνος ζωής (λειτουργίας) ενός υλικού

Στην εργασία των Xanthakis *et al.* (1996) προτείνεται **μια αναλογία μεταξύ του ΑΣ και της ανοχής σφαλμάτων λογισμικού** όπως συνοψίζεται στον Πίνακα B.7.10, όπου η I-correct είναι μια χαλαρά σωστή κατάσταση. Το ΤΑΣ που εισήγαγαν οι συγγραφείς ανιχνεύει εσφαλμένες καταστάσεις κατά τη διάρκεια εκτέλεσης ενός προγράμματος και τις διορθώνει.

**Πίνακας B.7.10** Αναλογίες μεταξύ του ΑΣ και της ανοχής σφαλμάτων λογισμικού (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 143)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Ανοχή Σφαλμάτων Λογισμικού
Εαυτός	Κατάσταση L-correct
Ξένος ή αντιγόνο	Εσφαλμένη κατάσταση
Αντίσωμα	Ζεύγος συνθηκών ανοχής
Επίτοπος	Συνθήκη ανοχής κατάσταση L-correct
Παράτοπος	Συνθήκη ανοχής εσφαλμένης κατάστασης
Γονίδιο που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ενός αντισώματος	Μεταβλητή που σχηματίζει μια πρωτόγονη σχέση
Πολλαπλασιασμός αντισωμάτων	Αύξηση της δύναμης του αντισώματος
Εκμάθηση κατά τη διάρκεια της κυοφορίας	Εκμάθηση καταστάσεων L-correct μετά τον έλεγχο
Ζωή του οργανισμού	Λειτουργία του λογισμικού

#### ε. Βελτιστοποίηση

Στην εργασία των Toma *et al.* (1999) προτείνεται ένας αλγόριθμος προσαρμοστικής βελτιστοποίησης ο οποίος εφαρμόζεται στη λύση του προβλήματος των *n* περιπλανώμενων πωλητών (*n*-Traveler Salesmen Problem – *n*-TSP). Ο αλγόριθμος είναι εμπνευσμένος από τη θεωρία του Ανοσοποιητικού Δικτύου και την παρουσίαση πεπτιδίων από τα μόρια MHC και χρησιμοποιεί έναν σχηματο-χώρο ακεραίων αριθμών. Στον Πίνακα B.7.11 φαίνεται η αντιστοίχιση μεταξύ του *n*-TSP και του ΑΣ.

**Πίνακας B.7.11** Κύτταρα και μόρια του ΑΣ και οι ρόλοι τους στο *n*-TSP (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 127)

Ανοσοποιητικό Σύστημα	Ρόλος στο <i>n</i> -TSP
Αντιγόνο	Περιέχει πληροφορίες σχετικά με τις πόλεις και τον πωλητή
Μακροφάγο	Επιλέγει τον αριθμό της πόλης την οποία πρέπει να επισκεφτεί ο πωλητής
T-λεμφοκύτταρα	Βοηθούν την ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων
B-λεμφοκύτταρα	Παράγουν αντισώματα
Αντίσωμα	Εκτελεί την κίνηση του πράκτορα
Μόριο MHC	Αισθητήρας των πρακτόρων που παρουσιάζει αντιγόνα στα T-λεμφοκύτταρα

#### στ. Χρονοπρογραμματισμός

Οι Hart και Ross (1999) περιέγραψαν την εφαρμογή ενός ΤΑΣ σε ένα **πρόβλημα χρονοπρογραμματισμού εργασιών (job-shop scheduling)**. Το σύστημα βασίζεται σε δύο απλές ιδέες από το ΑΣ: η πρώτη είναι ότι γονιδιακά τμήματα, τα οποία αναπαριστούν ακολουθίες εργασιών του χρονοπρογραμματισμού και τα οποία

χρησιμοποιούνται στην κατασκευή αντισωμάτων, εξελίσσονται με τη βοήθεια ενός γενετικού αλγορίθμου ώστε να ανιχνευθούν συνήθη πρότυπα ανάμεσά τους, δηλ. με άλλα λόγια να ενσωματώσουν πληροφορίες για τα πιο συνηθισμένα αντιγόνα, ενώ η δεύτερη αφορά ένα μοντέλο μυελού των οστών το οποίο χρησιμοποιείται για να δημιουργήσει τελικά τα αντισώματα. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν έναν σχηματοχώρο ακεραίων αριθμών και συνολικά, τις μεταφορές από το ΑΣ που συγκεντρώνονται στον Πίνακα B.7.12.

**Πίνακας B.7.12** Αντιστοίχιση μεταξύ και του ΑΣ και του ΤΑΣ που πρότειναν οι Hart και Ross (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 284)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Τεχνητό Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>
Αντιγόνο	Ακολουθία εργασιών μια συγκεκριμένης μηχανής δεδομένου ενός συγκεκριμένου σεναρίου
Χώρος αντιγόνων	Συλλογή από αντιγόνα που ορίζουν ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα
Γονιδιακό τμήμα	Μικρή ακολουθία εργασιών που είναι κοινή σε περισσότερα από ένα προγράμματα
Αντίσωμα	Πρόγραμμα
Ταίριασμα	Βαθμός αλληλεπίδρασης μεταξύ ενός γονιδιακού τμήματος και ενός αντιγόνου, δεδομένου ενός συγκεκριμένου μέτρου συγγένειας
Σκορ ταιριάσματος	Αριθμός ταιριασμάτων μεταξύ ενός αντιγόνου και ενός γονιδίου αντισώματος

### ζ. Ρομποτική

Οι Watanabe *et al.* (1999) εφαρμόζουν **ένα συνεχές μοντέλο Ανοσοποιητικού Δικτύου σε ένα πρόβλημα αυτόνομης πλοήγησης ρομπότ** σε ένα κλειστό χώρο, προκειμένου να συλλέξει σκουπίδια σε ένα κάδο, χωρίς να εξαντληθεί η ενέργειά του. Χρησιμοποίησαν ένα δυαδικό σχηματο-χώρο Hamming, καθώς και τη δυναμική εξίσωση που προτάθηκε από τον Farmer και τους συνεργάτες του (1986, 1987) (βλ. Κεφάλαιο Β', παρ. 3, σ. 52), η οποία τροποποιήθηκε για να ελέγξει τον αριθμό των αντισωμάτων μαζί με μια σιγμοειδή συνάρτηση ώστε ο αριθμός αυτός να παραμένει σταθερός. Ταυτόχρονα, κάθε αντίσωμα είχε τη δική του δικτυακή ευαισθησία υπολογισμένη με μια συνάρτηση παρόμοια με αυτήν που εισήχθη από τους Varela και Coutinho (1991) (βλ. Κεφάλαιο Β', παρ. 3, σ. 54), και η οποία χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει τη μεταδυναμική του δικτύου. Στον Πίνακα B.7.13 φαίνονται οι μεταφορές από το ΑΣ που αξιοποίησαν οι συγγραφείς.

**Πίνακας B.7.13** Σύγκριση μεταξύ του ΑΣ και του ΤΑΣ που πρότειναν ο Watanabe και οι συνεργάτες του (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 277)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Τεχνητό Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>
Οργανισμός	Ρομπότ
Αντιγόνο	Κατάσταση του ρομπότ όπως προκύπτει από τους αισθητήρες του
Αντίσωμα	Κανόνας συνθήκης/δράσης μαζί με έναν αριθμό ταυτότητας και ένα επίπεδο διέγερσης
Παράτοπος	Τμήμα συνθήκης/δράσης ενός αντισώματος
Ιδιότοπος	Τμήματα αριθμού ταυτότητας και επιπέδου διέγερσης του αντισώματος
Δυναμική του δικτύου	Διαφορική εξίσωση η οποία ελέγχει τη συγκέντρωση των αντισωμάτων
Μεταδυναμική του δικτύου	Εισαγωγή και εξουδετέρωση αντισωμάτων του δικτύου
Ευαισθησία αντισώματος	Προσομοίωση και/ή καταστολή κάθε αντισώματος υποψήφιου να εισέλθει στο δίκτυο
Επιλογή αντισώματος	Με επιλογή τροχού ρουλέτας επί της συγκέντρωσης του κάθε αντισώματος
Ωρίμανση αντισωμάτων	Σήματα ενίσχυσης

Οι Lee και Sim (1997) πρότειναν ένα σύστημα το οποίο ήταν ικανό **να κάνει ένα σύνολο ρομπότ να αναλάβει καθήκοντα μέσα σε ένα δεδομένο περιβάλλον**. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν μια παραλλαγή του γνωστού μοντέλου Ανοσοποιητικού Δικτύου του Farmer και έναν αλγόριθμο Επιλογής Κλώνου για να εκτελέσει ένα συνεργατικό έλεγχο και να επιλέξει ένα σύνολο από στρατηγικές συμπεριφοράς υψηλής ποιότητας για τα Κατανεμημένα Αυτόνομα Ρομποτικά Συστήματα (Distributed Autonomous Robotic Systems –DARS). Στον Πίνακα B.7.14 περιγράφεται η αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του DARS.

**Πίνακας B.7.14** Αντιστοίχιση μεταξύ του ΑΣ και του DARS (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 133)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>DARS</b>
Αντιγόνο	Περιβάλλον
Αντίσωμα	Στρατηγική δράσης
B-λεμφοκύτταρο	Ρομπότ
T-λεμφοκύτταρο	Παράμετρος ελέγχου
Διέγερση	Επαρκής συμπεριφορά
Καταστολή	Μη επαρκής συμπεριφορά
Πλασματοκύτταρο	Εξαιρετικό ρομπότ
Μη ενεργοποιημένο κύτταρο	Κατώτερο ρομπότ

#### η. Αυτόματος έλεγχος

Οι Krishnakumar και Neidhoefer (1999) εισήγαγαν την έννοια των **Ανοσοποιημένων Υπολογιστικών Συστημάτων (Immunized Computational Systems –ICS)** ως εκείνα τα συστήματα τα οποία συνδυάζουν εκ των προτέρων γνώση με την προσαρμοστικότητα του ΑΣ για να παρέχουν εναλλακτικές λύσεις στον ευφυή έλεγχο. Διαίρεσαν τα ευφυή συστήματα ελέγχου σε επίπεδα και τα αντιστοίχησαν με τα επίπεδα του ΑΣ των σπονδυλωτών (Πίνακας Β.7.15).

**Πίνακας Β.7.15** Ευφυής έλεγχος, τα επίπεδά του και το ΑΣ (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 136)

Επίπεδο	Ανοσιακή απόκριση	Ευφυής έλεγχος
-----	Αντιγόνο	Διαταραχή
1	Μη ειδική ανοσία	Εύρωστος αναδραστικός έλεγχος
2	T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν B-λεμφοκύτταρα	Ένα κρίσιμο σφάλμα μεταβάλλει τις παραμέτρους του ελεγκτή
3	Ωρίμανση συγγένειας	Η συνάρτηση της εφαρμογής αυτοπροσαρμόζεται βάσει μιας συνάρτησης σχεδιασμού

#### θ. Οικολογία

Ο Janssen (2001) χρησιμοποίησε την **αναλογία μεταξύ ενός ΑΣ και ενός οικολογικού οικονομικού συστήματος για την εξεύρεση τρόπων αντιμετώπισης εισβολών όπως για παράδειγμα οι βιολογικές (π.χ. ασθένειες, ζιζάνια ή ζώα), σε μια εφαρμογή οικολογικής διαχείρισης**. Ο συγγραφέας διατύπωσε την άποψη ότι βασικές διαφορές μεταξύ των δύο τύπων συστημάτων είναι ότι οι ενεργοποιητές του ΑΣ είναι κύτταρα και μόρια ενώ του οικολογικού οικονομικού συστήματος είναι άνθρωποι και θεσμοί, καθώς και ότι στα δεύτερα κάποιες επιβλαβείς ανθρώπινες δραστηριότητες συνεχίζονται ακόμη και αφού ανιχνευθούν. Στον Πίνακα Β.7.16 συνοψίζονται οι αναλογίες μεταξύ των δύο συστημάτων.



**Πίνακας Β.7.16** Το ΑΣ και τα οικολογικά οικονομικά συστήματα (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 147)

<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<b>Οικολογικά Οικονομικά Συστήματα</b>
Παθογόνο	Εισβολείς ενός οικολογικού οικονομικού συστήματος όπως βιολογικοί εισβολείς (επιδημίες, ζιζάνια, ασθένειες, φυτά, ζώα κτλ.), άνθρωποι (μετανάστες, πρόσφυγες, άποικοι, στρατιώτες κτλ.), τεχνολογικοί (αυτοκίνητα, υπολογιστές κτλ.) και πολιτιστικοί (θρησκεία, κομμουνισμός κτλ.)
Ανίχνευση	Εξαρτάται από τη γνώση του συστήματος και την παρακολούθηση συγκεκριμένων δεικτών. Η μεγάλη αβεβαιότητα σχετικά με το πώς λειτουργεί το σύστημα κάνει τη διαδικασία ταυτοποίησης πολύ δύσκολη. Για παράδειγμα, τα εργοστάσια παραγωγής πυρηνικής ενέργειας έχουν κλείσει σε αρκετές χώρες διότι η παραγωγή πυρηνικής ενέργειας θεωρείται ως μια επιβλαβής δραστηριότητα.
Ανοσιακή απόκριση	Μόλις μια επιβλαβής συνέπεια των ανθρώπινων δραστηριοτήτων ανιχνευθεί, οργανώνεται μια απόκριση, όπως η καταπολέμηση ενός κουνουπιού που μεταδίδει ασθένειες.
Μνήμη	Η μνήμη των κοινωνικοοικονομικών αποκρίσεων ενσωματώνεται στους θεσμούς μέσω των νόμων, των συνταγμάτων, των τελετουργικών, της θρησκείας κ.ο.κ.
Διατήρηση	Η ανθεκτικότητα (μέτρο της ικανότητας του συστήματος να συνεχίζει να λειτουργεί παρουσία διαταραχών) των οικολογικών οικονομικών συστημάτων είναι ισχυρά επηρεασμένη από το πώς γίνεται η διαχείρισή τους, όπου μπορούν να παρατηρηθούν διαφορετικές προσεγγίσεις διαχείρισης, όπως παραδοσιακή, προσαρμοστική, και διαχείριση από την οπτική του μηχανικού.

Η παρουσίαση όλων των παραπάνω ενδεικτικών εργασιών καθιστά φανερό ότι τα ΤΑΣ έχουν μια μεγάλη ποικιλία εφαρμογών και είναι από τη φύση τους διεπιστημονικά. Τέλος, στον Πίνακα Β.7.17 τονίζονται οι βασικότερες αρχές, μοντέλα και μηχανισμοί του ΑΣ που χρησιμοποιούνται στη λύση προβλημάτων.



**Πίνακας Β.7.17** Οι αρχές/μηχανισμοί του ΑΣ που χρησιμοποιούνται συχνότερα στη σχεδίαση ΤΑΣ και οι αντίστοιχοι συνήθεις τους ρόλοι (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 153)

<b>Μηχανισμός/Αρχή</b>	<b>Συνήθης Ρόλος</b>
Μοντέλα μυελού των οστών	Γέννηση κυτταρικών και μοριακών ρεπερτορίων
Συνάρτηση συγγένειας	Ποσοτικοποίηση συγγένειας
Σωματική υπερμετάλλαξη	Εισαγωγή ή διατήρηση της ποικιλότητας ή/και της μεταβολής του πληθυσμού
Ωρίμανση της συγγένειας	Προαγωγή της μάθησης (προσαρμογή) μέσω σωματικής υπερμετάλλαξης και φυσικής επιλογής
Επιλογή Κλώνου	Εκτέλεση της δυναμικής του συστήματος: πώς πρόκειται να αλληλεπιδράσουν τα κύτταρα και τα μόρια του ΑΣ με τα αντιγόνα
Αρνητική Επιλογή	Δημιουργία συνόλου από ξένους ανιχνευτές ανωμαλιών
Ανοσοποιητικό Δίκτυο	Εκτέλεση της δυναμικής και μεταδυναμικής του συστήματος: πώς τα κύτταρα και τα μόρια του συστήματος πρόκειται να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και με τα αντιγόνα, και η επιβίωσή τους.

## 8. Μελλοντικές προκλήσεις για τα ΤΑΣ.

Στην παράγραφο αυτή γίνεται αναφορά στις ερευνητικές προοπτικές των ΤΑΣ αξιοποιώντας τη συζήτηση που γίνεται τόσο από τους de Castro και Timmis (2002a, Κεφάλαιο 8) όσο και από τον Timmis (2005).

Όπως φάνηκε και από τα προηγούμενα τα ΤΑΣ αποτελούν μια νέα τεχνική της Υπολογιστικής Νοημοσύνης η οποία έχει πάρα πολλές εφαρμογές σε πολύ διαφορετικά πεδία. Ωστόσο, ανακύπτουν και προβληματισμοί όπως οι παρακάτω:

1. Απουσιάζει προς το παρόν μια βαθύτερη θεωρητική (μαθηματική) κατανόηση της δυναμικής των αλγορίθμων των ΤΑΣ, συμπεριλαμβανομένης και μιας αυστηρής απόδειξης σύγκλισής τους.
2. Υπάρχει μεγάλος αριθμός παραμέτρων των οποίων η τιμή ορίζεται από το χρήστη, κάτι που δυσκολεύει το σχεδιασμό ενός συστήματος ΤΑΣ.
3. Δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμη αποδοτικές μέθοδοι που να απαντούν στα ερωτήματα γύρω από την επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου και των διαδικασιών αρχικοποίησης για το κάθε πρόβλημα.
4. Αν και τα ΤΑΣ έχουν αποδειχτεί πολύ αποδοτικά στη λύση αρκετών προβλημάτων που λειτουργούν ως σημεία αναφοράς για τις τεχνικές της Υπολογιστικής Νοημοσύνης, καθώς και μερικών πραγματικών προβλημάτων, ακόμη

έχουν πολύ δρόμο μέχρι να καθιερωθούν ως ένα χρήσιμο εργαλείο για μεγάλες εφαρμογές ή για εφαρμογές στη βιομηχανία.

5. Η διεπιστημονική φύση των ΤΑΣ, καθώς και το γεγονός ότι έχουν χρησιμοποιηθεί σε τόσο διαφορετικές εφαρμογές δυσκολεύουν τη διάκρισή τους από τους Εξελικτικούς Αλγορίθμους ή τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα. Παραμένει ακόμη ζητούμενο η ανάδειξη μιας σαφούς ταυτότητας των ΤΑΣ ως μια ιδιαίτερη τεχνική της Υπολογιστικής Νοημοσύνης.

6. Παρόλες τις βελτιώσεις που έχουν προσφέρει τα ΤΑΣ σε άλλες τεχνικές, πολύ λίγα έχουν γίνει προς την αντίθετη κατεύθυνση. Η παρατήρηση αυτή λαμβάνει μεγαλύτερη σημασία αν συνυπολογίσει κανείς ότι και το βιολογικό ΑΣ είναι ένα σύστημα ολοκληρωμένο με άλλα συστήματα όπως το νευρικό και το ενδοκρινικό.

7. Πολλά από τα ΤΑΣ που έχουν σχεδιαστεί ως τώρα χαρακτηρίζονται από πολύ μικρή ακρίβεια στις μεταφορές από το ΑΣ που χρησιμοποιούν. Βέβαια, αυτό ενδιαφέρει περισσότερο τους ερευνητές που αντιμετωπίζουν τα ΤΑΣ κυρίως ως μοντέλα του βιολογικού ΑΣ και λιγότερο τους μηχανικούς που σκοπεύουν σε εφαρμογές στη λύση προβλημάτων.

Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν σε μεγάλο βαθμό και τις κατευθύνσεις που απαιτείται να ακολουθήσει η έρευνα στα πλαίσια των ΤΑΣ στο μέλλον, κατευθύνσεις οι οποίες συνοψίζονται στις παρακάτω:

1. *Ισχυροποίηση της θεωρητικής (μαθηματικής κυρίως) βάσης των ΤΑΣ.*  
Ειδικότερα, είναι ανάγκη να μελετηθεί η σύγκλιση των διαφόρων αλγορίθμων των ΤΑΣ.
2. *Βελτίωση των τρεχόντων ΤΑΣ.* Αυτό θα γίνει κυρίως μέσα από την ανάπτυξη μεθόδων για την απόδοση τιμών στις οριζόμενες σήμερα από το χρήστη παραμέτρους, καθώς και για την αρχικοποίηση των ελεύθερων παραμέτρων.
3. *Σχεδίαση νέων ΤΑΣ μέσα από την αξιοποίηση νέων μεταφορών από το ΑΣ οι οποίες να είναι πιο ακριβείς.* Δεδομένου ότι το ΑΣ χαρακτηρίζεται από πολύ μεγάλο βαθμό πολυπλοκότητας και το πεδίο της ανοσολογίας είναι εκτενέστατο, υπάρχουν πολλές δυνατότητες για την ανάδειξη καινούριων μεταφορών που θα οδηγήσουν σε καινοτόμους αλγορίθμους. Για το σκοπό αυτό προσφέρονται τόσο συστατικά και διαδικασίες του ΑΣ όπως τα βλαστικά κέντρα, η παρουσίαση αντιγόνων από τα μείζονα σύμπλοκα ιστοσυμβατότητας (MHC), η δράση του συμπληρώματος, η κατανομή των

πόρων του ΤΑΣ, η ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης, η ανίχνευση και εξουδετέρωση των κυττάρων που δε λειτουργούν σωστά, ο εμβολιασμός κ.α. Ταυτόχρονα, το ΑΣ βρίθει από μια ποικιλία ενεργητικών μηχανισμών για την εξουδετέρωση παθογόνων, αυτοαντιγόνων, λειψάνων από νεκρά κύτταρα, καθώς και των προβληματικών κυττάρων.

4. *Βελτίωση του πλαισίου ανάπτυξης ΤΑΣ.* Υπάρχει περιθώριο για την εισαγωγή νέων σχηματο-χώρων και μέτρων συγγένειας, ενώ είναι απαραίτητο να γίνει και μια θεωρητική ή εμπειρική σύγκρισή των υπαρχόντων. Επίσης, είναι ανάγκη να αναπτυχθούν μέθοδοι για την επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου για κάθε τύπο προβλήματος.
5. *Υβριδοποίηση των ΤΑΣ με άλλες τεχνικές.* Κατά αναλογία με τη μελέτη του ΑΣ ως ένα σύστημα ολοκληρωμένο με άλλα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού όπως το νευρικό και το ενδοκρινικό, ο συνδυασμός των ΤΑΣ με τεχνικές όπως τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα ή οι Εξελικτικοί Αλγόριθμοι υπόσχεται μια νέα γενιά πιο αποδοτικών αλγορίθμων εμπνευσμένων από το ΑΣ, καθώς και λύσεις στα τρέχοντα προβλήματα των ΤΑΣ που αναφέρονται παραπάνω (π.χ. απόδοση τιμών και αρχικοποίηση παραμέτρων).
6. *Νέες εφαρμογές των ΤΑΣ.* Όλα τα παραπάνω μπορούν να οδηγήσουν σε πολύ πιο αποδοτικά ΤΑΣ που θα προσφέρουν λύσεις σε ένα ακόμη μεγαλύτερο και ποικίλο σύνολο πραγματικών προβλημάτων.
7. *Διασπορά της επιστημονικής εργασίας της σχετικής με τα ΤΑΣ.* Η πρόκληση ενδιαφέροντος για την ανάδειξη και τις επιτυχίες νέων τεχνολογιών όπως τα ΤΑΣ είναι μεγάλης σημασίας: εσωτερικής για την επιστημονική κοινότητα, η οποία έχει να κάνει με την κοινοποίηση και την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και των νέων τεχνικών, αλλά και εξωτερικής για τη βιομηχανία και το κοινό που έχει ανάγκη την ενημέρωση για την τεχνολογική πρόοδο, προκειμένου να κατακτά μια καλύτερη κατανόηση της επιστήμης.

## Γ'. Δοκιμές

Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν οι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης που δοκιμάστηκαν και θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματά τους. Αρχικά, παρουσιάζονται οι συναρτήσεις δοκιμής που χρησιμοποιήθηκαν, στη συνέχεια οι δύο αλγόριθμοι ΤΑΣ μαζί με κάποια στοιχεία για το λογισμικό που τους υλοποίησε, έπειτα ο Γενετικός Αλγόριθμος με τον οποίο έγινε σύγκριση και τέλος, η ταυτότητα και τα αποτελέσματα των δοκιμών, αλλά και κάποια συμπεράσματα που προκύπτουν από αυτές.

### 1. Οι συναρτήσεις δοκιμής

Οι συναρτήσεις δοκιμής που επιλέχτηκαν για τις δοκιμές είναι έξι: η Rastrigin (1974), τέσσερις συναρτήσεις από το προτεινόμενο από τον De Jong (1975) σύνολο και η Michalewicz (1992).

#### α. Η συνάρτηση Rastrigin

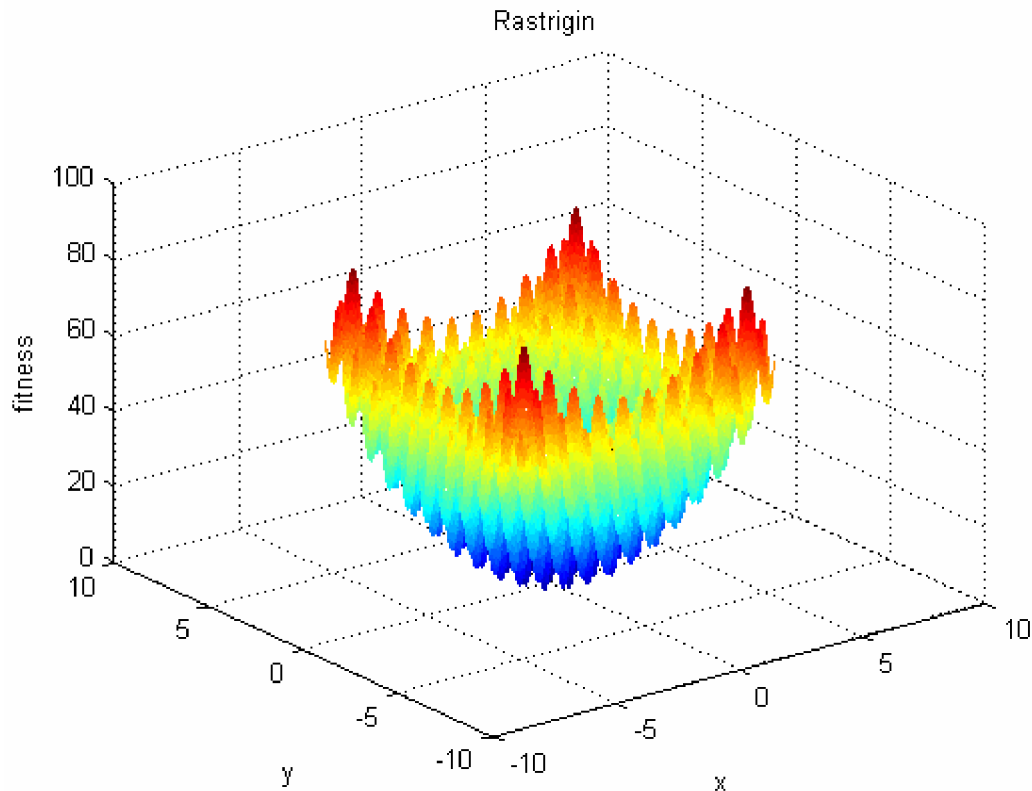
Η συνάρτηση Rastrigin έχει την παρακάτω μορφή:

$$f_{Rastrigin}(\mathbf{x}) = 10n + \sum_{i=1}^n (x_i^2 - 10 \cos(2\pi x_i)),$$

όπου  $\mathbf{x}$  είναι ένα διάνυσμα πραγματικών αριθμών διάστασης  $n$ ,  $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$ .

Θεωρήθηκε ότι  $x_i \in [-5, 12.5]$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ .

Παρατηρούμε ότι η συνάρτηση αποτελείται από ένα σταθερό όρο, έναν παραβολικό και ένα συνημιτονοειδή, ενώ η ελάχιστη τιμή της είναι η  $f_{\min} = 0$  και προκύπτει για το σημείο  $\mathbf{x} = [0, 0, \dots, 0]^T$ , το οποίο είναι και το μοναδικό της ολικό ελάχιστο. Ωστόσο, η συνάρτηση αυτή παρουσιάζει πληθώρα τοπικών ελαχίστων τα οποία είναι κανονικά κατανεμημένα (Σχήμα Γ.1.1).



*Σχήμα Γ.1.1 Η συνάρτηση Rastrigin στις 2 διαστάσεις*

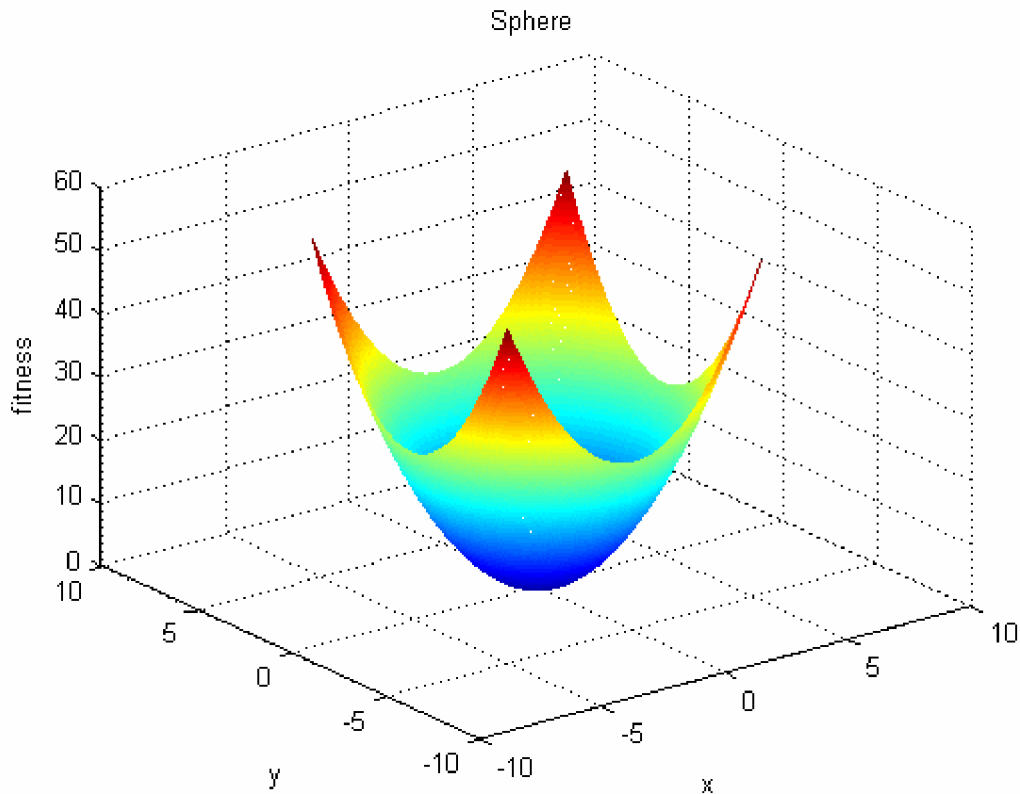
### **β. Η συνάρτηση Sphere (Σφαίρα - de Yong 1)**

Πρόκειται για τη συνάρτηση με την απλή μορφή:

$$f_{\text{Sphere}}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n x_i^2,$$

όπου  $\mathbf{x}$  είναι ένα διάνυσμα πραγματικών αριθμών διάστασης  $n$ ,  $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$  με  $x_i \in [-5, 5]$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ .

Η συνάρτηση είναι συνεχής, κυρτή και έχει μόνο μία ελάχιστη τιμή  $f_{\min} = 0$  στο σημείο  $\mathbf{x} = [0, 0, \dots, 0]^T$  (Σχήμα Γ.1.2).



Σχήμα Γ.1.2 Η συνάρτηση Sphere στις 2 διαστάσεις

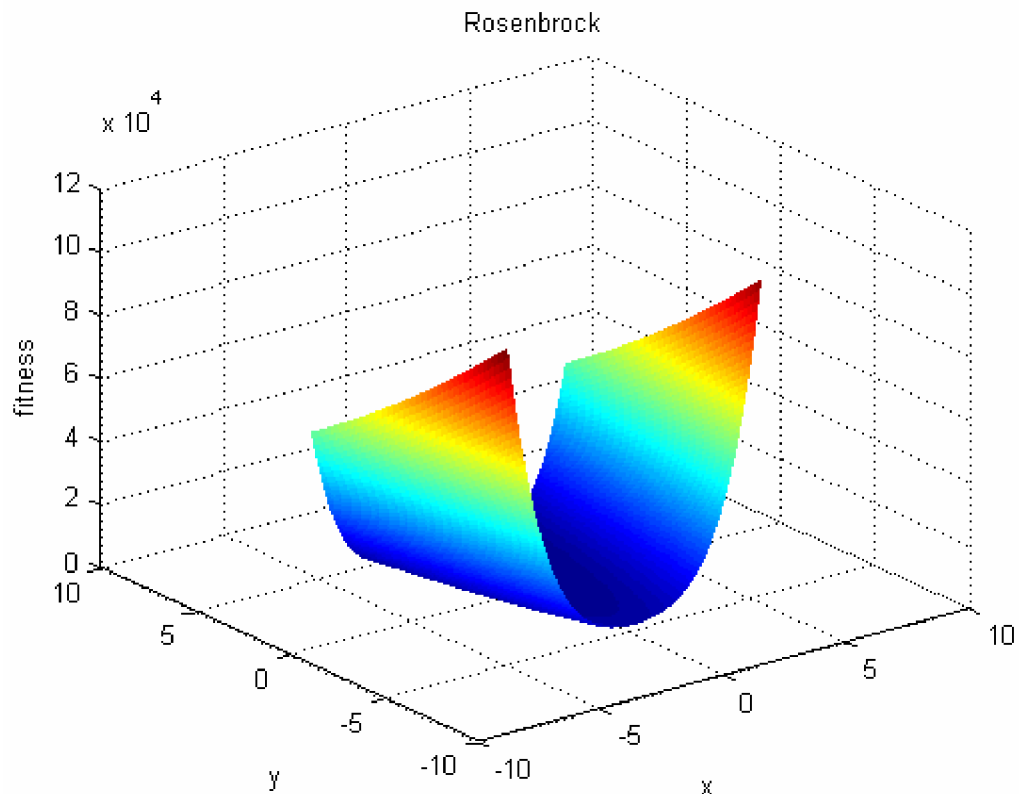
### γ. Η συνάρτηση Rosenbrock (de Yong 2)

Είναι της μορφής:

$$f_{\text{Rosenbrock}}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^{n-1} 100(x_{i+1} - x_i^2)^2 + (x_i - 1)^2, \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$$

όπου  $\mathbf{x}$  είναι ένα διάνυσμα πραγματικών αριθμών διάστασης  $n$ ,  $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$  με  $x_i \in [-5, 12.5]$ ,  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ .

Η συνάρτηση, η οποία είναι γνωστή και ως συνάρτηση «μπανάνα», έχει μόνο ένα ελάχιστο  $f_{\min} = 0$  για  $\mathbf{x} = [1, 1, \dots, 1]^T$  (Σχήμα Γ.1.3), τα οποίο βρίσκεται μέσα σε μια μακριά, στενή και επίπεδη κοιλάδα. Αν και η εύρεση της κοιλάδας αυτής είναι τετριμμένο πρόβλημα, η προσέγγιση του ελαχίστου με μεγάλη ακρίβεια είναι πολύ δύσκολη.



Σχήμα Γ.1.3 Η συνάρτηση Rosenbrock στις 2 διαστάσεις

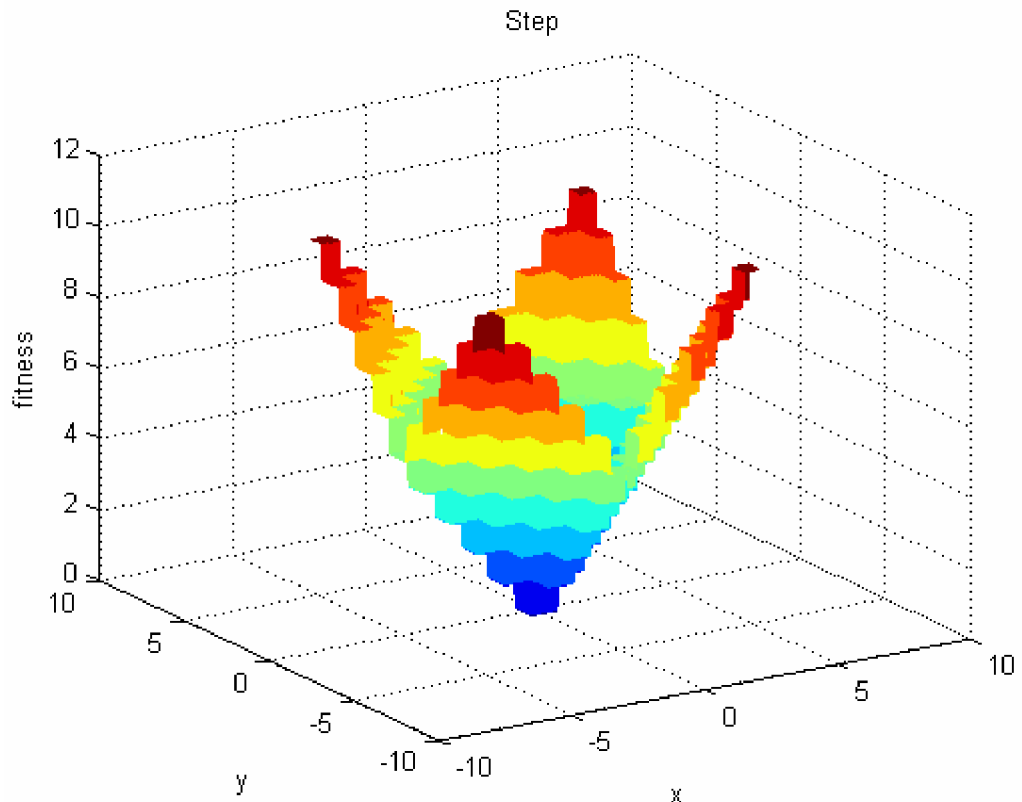
### δ. Η βηματική συνάρτηση (Step – de Jong 3)

Η βηματική συνάρτηση έχει την παρακάτω μορφή:

$$f_{Step}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n \text{round}(|x_i|),$$

όπου  $\mathbf{x}$  είναι ένα διάνυσμα πραγματικών αριθμών διάστασης  $n$ ,  $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$  με  $x_i \in [-5, 12.5]$ ,  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ , ενώ  $\text{round}(\cdot)$  είναι η συνάρτηση που στρογγυλοποιεί το πραγματικό της όρισμα στον κοντινότερο ακέραιο.

Δεν είναι συνεχής και έχει ένα ελάχιστο  $f_{\min} = 0$  στο σημείο  $\mathbf{x} = [0, 0, \dots, 0]^T$  (Σχήμα Γ.1.4). Αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα συνάρτησης που αποτελείται από επίπεδες επιφάνειες οι οποίες δε δίνουν καμία πληροφορία για την κατεύθυνση προς την οποία βρίσκεται το ελάχιστο. Έτσι, πρόκειται συνήθως για δύσκολο πρόβλημα, στο οποίο αν ο αλγόριθμος δεν έχει μεταβλητό βήμα μπορεί να εγκλωβιστεί σε κάποια από τις πεδιάδες.



Σχήμα Γ.1.4 Η βηματική συνάρτηση στις 2 διαστάσεις

#### ε. Η συνάρτηση Michalewicz

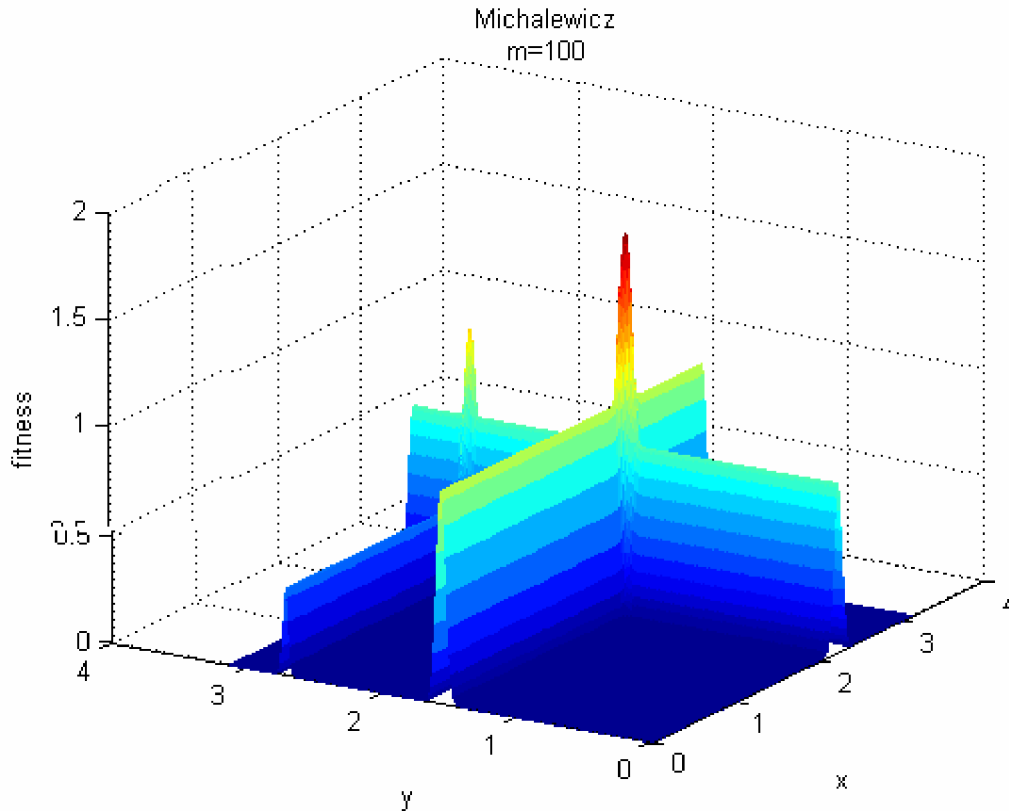
Η συνάρτηση αυτή έχει τη μορφή:

$$f_{Michalewicz}(\mathbf{x}) = \prod_{i=1}^n \sin^2 \left( x_i \right) \sin^2 \left( \frac{i\pi x_i^2}{m} \right),$$

όπου  $\mathbf{x}$  είναι ένα διάνυσμα πραγματικών αριθμών διάστασης  $n$ ,  $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$  με  $x_i \in [0, f]$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  και  $m=10^4$ .

Είναι συνεχής και έχει  $n!$  τοπικά μέγιστα ( $f_{\max} \approx 9,66$  για  $n=10$  και  $f_{\max} \approx 99,6$  για  $n=100$ ) (Σχήμα Γ.1.5). Η παράμετρος  $m$  καθορίζει πόσο απότομες θα είναι οι κορυφές. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της  $m$  τόσο πιο δύσκολο γίνεται το πρόβλημα. Για πολύ μεγάλες τιμές της  $m$  η αναζήτηση είναι «σαν να ψάχνεις βελόνα στα άχυρα» (τα σημεία ακόμη και λίγο έξω από τις κορυφές δίνουν ελάχιστη πληροφορία για το που βρίσκεται το γενικό μέγιστο).





**Σχήμα Γ.1.5** Η συνάρτηση Michalewicz στις 2 διαστάσεις για  $m=100$

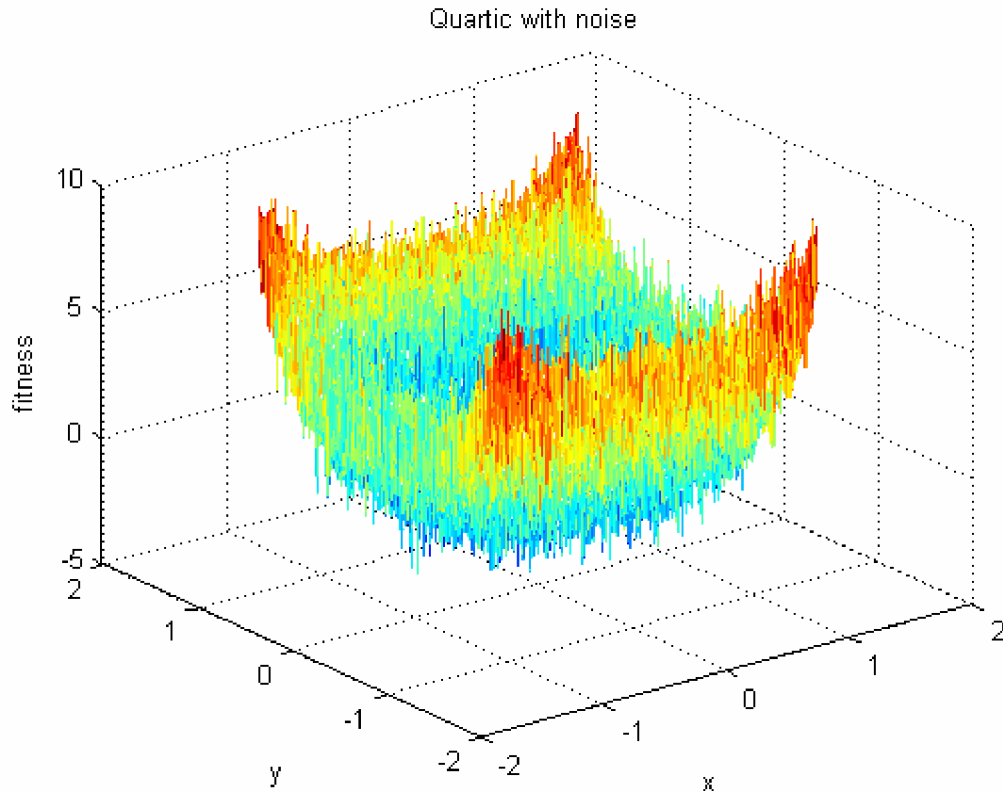
**στ. Η συνάρτηση τετάρτου βαθμού με γκαουσσισανό θόρυβο (Quartic with gaussian noise – de Jong 4)**

Η συνάρτηση, αυτή, έχει την παρακάτω μορφή:

$$f_{\text{Quartic\_Noise}}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n i^4 x_i^4 + \text{gaussian}(0,1),$$

όπου  $x$  είναι ένα διάνυσμα πραγματικών αριθμών διάστασης  $n$ ,  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  με  $x_i \in [-1,28, 1,28]$ ,  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ , ενώ η συνάρτηση  $\text{gaussian}(0,1)$  παράγει τυχαίους αριθμούς με κατανομή Gauss με μέση τιμή  $m = 0$  και διακύμανση  $\sigma^2 = 1$ .

Πρόκειται, δηλαδή, για μια απλή συνάρτηση με μοναδικό ελάχιστο την τιμή  $f_{\min} = 0$  για  $\mathbf{x} \in [0, 0, \dots, 0]$  (Σχήμα Γ.1.6) στην οποία, όμως, έχει προστεθεί γκαουσσισανός θόρυβος, έτσι ώστε όταν υπολογίζεται η συνάρτηση για το ίδιο όρισμα δε δίνει ποτέ το ίδιο αποτέλεσμα ακριβώς. Αποτελεί δοκιμή για την ικανότητα των αλγορίθμων να χειρίζονται δεδομένα με θόρυβο.



*Σχήμα Γ.1.6 Η συνάρτηση τετάρτου βαθμού με γκαουσιανό θόρυβο στις 2 διαστάσεις*

## 2. Ο αλγόριθμος CLONALG

Ο πρώτος αλγόριθμος που υλοποιήθηκε βασίζεται στον αλγόριθμο CLONALG ο οποίος υλοποιεί τις αρχές της θεωρίας Επιλογής Κλώνου και της ωρίμανσης της συγγένειας. Προτάθηκε από τους de Castro και Von Juben (2002).

Όταν προσανατολίζεται στη λύση προβλημάτων βελτιστοποίησης, αποτελείται από τα παρακάτω βήματα:

1. *Αρχικοποίηση*: δημιούργησε έναν αρχικό τυχαίο πληθυσμό (**P**) από  $N$  αντισώματα διάστασης  $D$  (δηλ.  $D$  ιδιοτήτων),
2. *Υπολογισμός συνάρτησης καταλληλότητας*: υπολόγισε για κάθε αντίσωμα την τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης, δηλ. της συνάρτησης καταλληλότητας, η οποία πρέπει να βελτιστοποιηθεί,
3. *Επιλογή και επέκταση κλώνου*: επέλεξε τα  $n$  βέλτιστα αντισώματα του πληθυσμού **P** και δημιούργησε κλώνους από το καθένα από αυτά αναλογικά με την τιμή της καταλληλότητας. Όσο πιο βέλτιστη είναι η τιμή της

- καταλληλότητας που αντιστοιχεί στο καθένα τόσους περισσότερους κλώνους να δημιουργήσει αυτό,
4. *Ωρίμανση της συγγένειας*: μετάλλαξε όλους τους κλώνους σε ένα βαθμό που να είναι αντιστρόφως ανάλογος με την τιμή της καταλληλότητας του καθενός. Όσο πιο βέλτιστη είναι η τιμή της καταλληλότητας ενός κλώνου τόσο μικρότερος να είναι ο βαθμός μετάλλαξής του. Επέλεξε το βέλτιστο μεταλλαγμένο αντίσωμα από κάθε κλώνο για να αντικαταστήσει το αντίσωμα-«πατέρα» του κλώνου στον πληθυσμό **P** ως κύτταρο μνήμης, εφόσον, βέβαια, είναι καλύτερο από αυτόν,
  5. *Μεταδυναμική*: αντικατέστησε τα  $d$  χειρότερα αντισώματα με καινούρια που δημιουργούνται τυχαία,
  6. *Κύκλος*: επέστρεψε στο βήμα 2 έως ότου ικανοποιηθεί κάποιο κριτήριο τερματισμού.

<b>begin</b>	
<b>P</b> ← rand( $N, D$ )	<b>//Αρχικοποίηση</b>
<i>fitness</i> ( <b>P</b> ) ← calc_fitness( <b>P</b> )	//Δημιουργία τυχαίου πληθυσμού αντισωμάτων
<b>P</b> ← rank( <b>P</b> )	//Υπολογισμός καταλληλότητας κάθε αντισώματος
	//Κατάταξη πληθυσμού αντισωμάτων
<b>while</b> <i>STOP</i> = false <b>do</b>	<b>//Δυναμική</b>
<b>P<sub>n</sub></b> ← select( <b>P</b> , $n$ )	//Κριτήριο τερματισμού
<b>for</b> $i=1, \dots, n$ <b>do</b>	//Επιλογή $n$ καλύτερων αντισωμάτων
$N_c$ ← clones_number( <i>fitness</i> [ $i$ ])	//Για καθένα από τα επιλεγμένα αντισώματα:
<b>for</b> $j=1, \dots, N_c$ <b>do</b>	//Υπολόγισε τον αριθμό των παραγόμενων κλώνων
$c$ ← clone( <b>P<sub>n</sub></b> [ $i$ ])	//Δημιουργία πανομοιότυπου κλώνου
$c$ ← mutate( $c$ , <i>fitness</i> [ $i$ ])	//Μετάλλαξη
<i>fitness</i> ( $c$ ) ← calc_fitness( $c$ )	//Υπολογισμός καταλληλότητας κλώνου
<b>if</b> <i>fitness</i> ( $c$ ) < <i>fitness</i> [ $i$ ] <b>do</b>	//Αν το αντίσωμα-κλώνος είναι καλύτερο:
<b>P<sub>n</sub></b> [ $i$ ] ← $c$	//Αντικατάσταση αντισώματος-προγόνου
<b>else do</b>	//Διαφορετικά:
delete( $c$ )	//Διαγραφή κλώνου
<b>end_if</b>	
<b>end_for</b>	
<b>end_for</b>	
<b>P</b> ← update( <b>P</b> , <b>P<sub>n</sub></b> )	//Ενημέρωση πληθυσμού αντισωμάτων
<b>P</b> ← rank( <b>P</b> )	//Κατάταξη πληθυσμού αντισωμάτων
	<b>//Μεταδυναμική</b>
<b>P</b> ← replace( <b>P</b> , $d$ )	//Αντικατάσταση $d$ χειρότερων αντισωμάτων
<b>for</b> $i=N, \dots, N-d$ <b>do</b>	//Υπολογισμός καταλληλότητας νέων αντισωμάτων
<i>fitness</i> [ $i$ ] ← calc_fitness( <b>P</b> [ $i$ ])	
<b>end_for</b>	
<b>P</b> ← rank( <b>P</b> )	//Κατάταξη πληθυσμού αντισωμάτων
<b>end_while</b>	
return( <b>P</b> )	//Επέστρεψε τον τελικό πληθυσμό αντισωμάτων
<b>end</b>	

**Σχήμα Γ.2.1** Ο ψευδοκώδικας του αλγορίθμου μαζί με τα σχετικά σχόλια

Στο Σχήμα Γ.2.1 υπάρχει ο ψευδοκώδικας του αλγορίθμου μαζί με τα σχετικά σχόλια που διευκολύνουν την ανάγνωσή του.

Εδώ πρέπει να γίνουν οι εξής παρατηρήσεις και διευκρινήσεις:

1. Ο αλγόριθμος δε διακρίνει μεταξύ της έννοιας τους αντισώματος και του Β-λεμφοκυττάρου. Έτσι, τα βασικά στοιχεία του μοντέλου που υλοποιεί, είναι τα αντισώματα, χωρίς να έχει σημασία αν είναι προσδεδεμένα στην επιφάνεια ενός Β-λεμφοκυττάρου ή αν είναι ελεύθερα μόρια.
2. Μπορεί να επιλεγεί οποιοσδήποτε σχηματο-χώρος για τη μαθηματική αναπαράσταση των αντισωμάτων. Στη συγκεκριμένη εφαρμογή επιλέχτηκε ο Ευκλείδειος χώρος, δηλαδή κάθε αντίσωμα είναι ένα διάνυσμα πραγματικών αριθμών.
3. Ο αλγόριθμος δε χρησιμοποιεί την έννοια της συγγένειας (affinity) αλλά της συνάρτησης καταλληλότητας. Αυτό συμβαίνει διότι, καθότι πρόκειται για πρόβλημα βελτιστοποίησης, δε χρειάζεται ο υπολογισμός της απόστασης μεταξύ δύο κυττάρων στο σχηματο-χώρο, αλλά της αντικειμενικής συνάρτησης η οποία πρόκειται να βελτιστοποιηθεί.
4. Προκειμένου να υλοποιηθεί το βήμα 3, τα αντισώματα κατατάσσονται με βάση την τιμή της καταλληλότητας του καθενός από τη βέλτιστη τιμή προς τη χειρότερη. Έπειτα το καθένα δημιουργεί  $N_c$  κλώνους με βάση τη σχέση:

$$N_c = \sum_{i=1}^n \text{round}\left(\frac{\beta \cdot N}{i}\right),$$

όπου  $N$  είναι ο συνολικός πληθυσμός των αντισωμάτων,  $n$  είναι ο αριθμός των αντισωμάτων που επιλέγονται να κλωνοποιηθούν,  $\beta$  είναι ένας πολλαπλασιαστικός παράγοντας και  $\text{round}(\cdot)$  είναι ο τελεστής ο οποίος στρογγυλοποιεί ένα πραγματικό όρισμα στον πιο κοντινό ακέραιο. Έτσι, αν υποθέσουμε για παράδειγμα ότι  $\beta=1$  και  $N=50$ , το βέλτιστο αντίσωμα θα δημιουργήσει 50 κλώνους, το επόμενο 25, το επόμενο 16 κ.ο.κ. Ωστόσο, δοκιμάστηκε και η περίπτωση όπου κάθε αντίσωμα δημιουργεί τον ίδιο αριθμό κλώνων, έστω  $N_c$ . Η περίπτωση αυτή δίνει σε όλα τα τοπικά βέλτιστα της συνάρτησης ίσες δυνατότητες να εξερευνηθούν από τον αλγόριθμο, ευνοώντας την αναζήτηση σε συναρτήσεις πολλών τοπικών βέλτιστων.

5. Ο αλγόριθμος στη συγκεκριμένη υλοποίησή του μεταλλάσσει έναν αριθμό έστω  $m$ , από τα στοιχεία της συμβολοσειράς του κάθε αντισώματος η οποία

είναι μήκους, έστω  $D$  (αριθμός που δίνει και τη διάσταση του προβλήματος βελτιστοποίησης). Μάλιστα, μπορεί να τύχει να μεταλλαχτεί ένα στοιχείο της συμβολοσειράς παραπάνω από μια φορά σε κάθε επανάληψη (ή γενιά) του αλγορίθμου.

6. Η μετάλλαξη που επιλέχτηκε για αυτήν την εφαρμογή δίνεται από την παρακάτω εξίσωση:

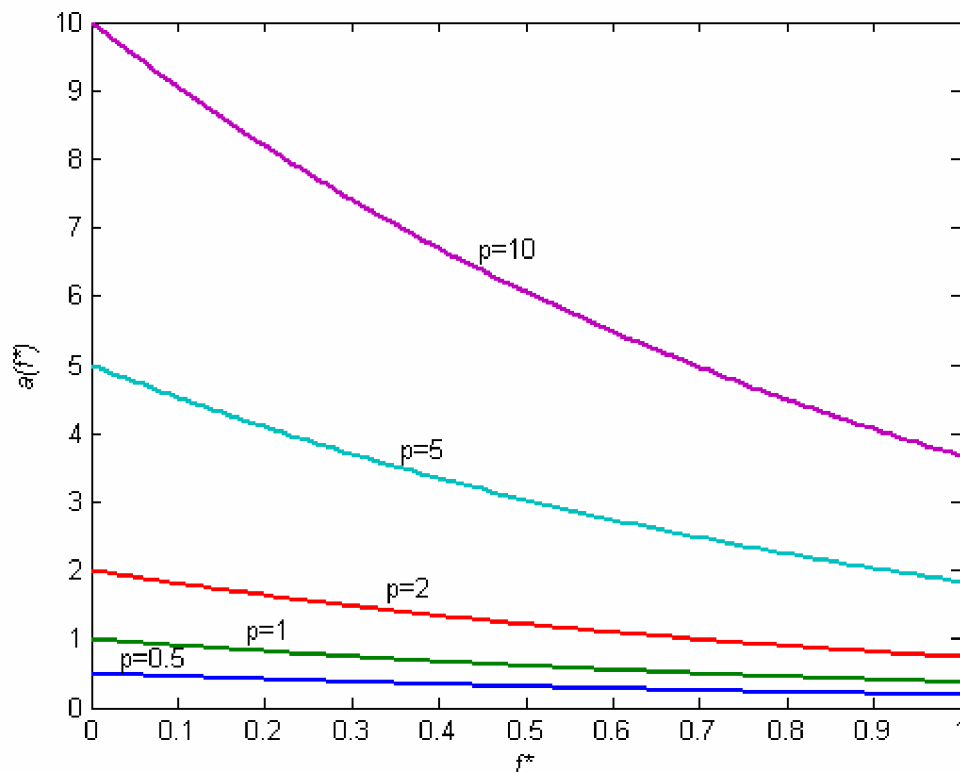
$$Ab(i) \leftarrow Ab(i) + r \cdot f^* \cdot \text{random},$$

όπου  $Ab(i)$  είναι το αρχικό  $i$ -στο στοιχείο της συμβολοσειράς του αντισώματος  $Ab$ ,  $Ab(i)'$  είναι η μεταλλαγμένη του εκδοχή,  $f^*$  είναι η κανονικοποιημένη ως προς τη μέγιστη τιμή της, καταλληλότητα ( $f^* = f / f_{\max}$ ),  $a(f^*)$  είναι μια συνάρτηση υπεύθυνη για τη σχέση αντίστροφης αναλογίας της μετάλλαξης με την καταλληλότητα, και  $\text{random}$  είναι ένας (ψευδο)τυχαίος πραγματικός αριθμός με σχεδόν ομοιόμορφη κατανομή στο διάστημα  $[-1, 1]$ . Ο έλεγχος του βαθμού μετάλλαξης επιτυγχάνεται χάρις στην παρακάτω εκθετική σχέση για τη συνάρτηση  $a(f^*)$ :

$$r \cdot f^* = \ln p e^{> f^*}$$

όπου  $p$  είναι μια παράμετρος κλιμακοποίησης η οποία ελέγχει κυρίως το μέγιστο δυνατό βήμα μετάλλαξης, αλλά και την ομαλότητα (smoothness) της αντίστροφης εκθετικής καμπύλης (Σχήμα Γ.2.2). Το πρόσημο αυτό στον εκθέτη της εκθετικής συνάρτησης αντιστοιχεί σε πρόβλημα μεγιστοποίησης. Σε περίπτωση που αναφερόμαστε σε πρόβλημα ελαχιστοποίησης το πρόσημο γίνεται θετικό.

7. Η μεταδυναμική του αλγορίθμου εισάγει νέα τυχαία αντισώματα διατηρώντας την ποικιλότητά του πληθυσμού και επιτρέποντάς τον να εξερευνήσει νέες περιοχές του σχήματος-χώρου, χωρίς να εγκλωβίζεται σε τοπικά βέλτιστα.
8. Ως κριτήριο τερματισμού μπορεί να επιλεγεί ένας ορισμένος αριθμός γενιών ή ένα κατώφλι επιτυχίας της εξερεύνησης για την καταλληλότητα.



**Σχήμα Γ.2.2** Βαθμός μετάλλαξης σε συνάρτηση με την κανονικοποιημένη τιμή της καταλληλότητας  $f^*$  για διάφορες τιμές της παραμέτρου  $\rho$ , για πρόβλημα μεγιστοποίησης.

Τέλος, στον Πίνακα Γ.2.1 συνοψίζονται οι μεταφορές από το ΑΣ που χρησιμοποιεί ο CLONALG, ενώ στον Πίνακα Γ.2.2 περιγράφεται μια διαρρύθμιση του αλγορίθμου τέτοια ώστε να προσανατολίζει τον αλγόριθμο στην ταχύτερη εύρεση του ελαχίστου της συνάρτησης Rastrigin στις 10 διαστάσεις. Η διαρρύθμιση αυτή θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια ως βάση αναφοράς για τις δοκιμές που θα ακολουθήσουν.

**Πίνακας Γ.2.1** Αντιστοίχιση μεταξύ και του ΑΣ και του CLONALG

Ανοσοποιητικό Σύστημα	CLONALG
Αντίσωμα	Πιθανή λύση του προβλήματος βελτιστοποίησης Σημείο στον Ευκλείδειο χώρο στη συγκεκριμένη εφαρμογή
Αλληλεπίδραση με το περιβάλλον	Συνάρτηση καταλληλότητας, δηλ. η αντικειμενική συνάρτηση που πρέπει να μεγιστοποιηθεί ή να ελαχιστοποιηθεί
Επιλογή κλώνου	Ο αλγόριθμος που ελέγχει τη δυναμική του πληθυσμού των αντισωμάτων-λύσεων
Υπερμετάλλαξη	Ελαφρά μεταβολή μιας λύσης, δηλ. της συμβολοσειράς του αντισώματος σε έναν αριθμό από τις μεταβλητές της
Ωρίμανση συγγένειας	Η διαδικασία η οποία οδηγεί στη δημιουργία

Ανοσοποιητικό Σύστημα	CLONALG
	καλύτερων λύσεων και που βασίζεται στην υπερμετάλλαξη και στην επιλογή των αντισωμάτων-λύσεων για να κλωνοποιηθούν ανάλογα με την καταλληλότητά τους
Μεταδυναμική του πληθυσμού των αντισωμάτων	Η διαδικασία η οποία διατηρεί την ποικιλότητα του πληθυσμού των αντισωμάτων-λύσεων μέσω της απομάκρυνσης των χειρότερων εξ αυτών και την αντικατάστασή τους από νέα τυχαία.

**Πίνακας Γ.2.2** Διαρρύθμιση CLONALG προσανατολισμένη στην ταχύτερη εύρεση του γενικού ελάχιστου της συνάρτησης Rastrigin στις 10 διαστάσεις

CLONALG	
Πληθυσμός	<i>population=10</i>
Κλάσμα επιλογής βέλτιστων αντισωμάτων για κλωνοποίηση	<i>n=0.1</i>
Αναλογική κλωνοποίηση με πολλαπλασιαστικό παράγοντα	<i>β=5</i>
Αριθμός χειρότερων αντισωμάτων για αντικατάσταση	<i>d=1</i>
Αριθμός μεταβλητών για μετάλλαξη	<i>m=1</i>
Παράμετρος ομαλότητας (ή βήματος) μετάλλαξης	<i>p=1</i>

### 3. Ο αλγόριθμος opt-aiNet

Ο δεύτερος αλγόριθμος που υλοποιήθηκε βασίζεται στον αλγόριθμο opt-aiNet, ο οποίος υλοποιεί ένα μοντέλο διακριτού Ανοσοποιητικού Δικτύου. Προτάθηκε από τους de Castro και Timmis (2002b), αποτελώντας εξειδίκευση σε προβλήματα βελτιστοποίησης του αλγορίθμου aiNet, ο οποίος αποσκοπούσε σε ανάλυση δεδομένων και τον είχαν προτείνει οι de Castro και Von Zuben (2001). Ο αλγόριθμος περιγράφεται από τα παρακάτω βήματα:

1. *Αρχικοποίηση*: δημιούργησε έναν αρχικό τυχαίο πληθυσμό  $\mathbf{P}$  από  $N$  αντισώματα διάστασης  $D$  (δηλ.  $D$  ιδιοτήτων), κύτταρα του δικτύου,
2. *Υπολογισμός καταλληλότητας*: υπολόγισε για κάθε αντίσωμα την τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης καταλληλότητας η οποία πρέπει να βελτιστοποιηθεί,
3. *Επιλογή και επέκταση κλώνου*: επέλεξε τα  $n$  βέλτιστα αντισώματα του πληθυσμού  $\mathbf{P}$  και δημιούργησε κλώνους από το καθένα από αυτά αναλογικά με την τιμή της καταλληλότητας. Όσο πιο βέλτιστη είναι η τιμή της

- καταλληλότητας που αντιστοιχεί στο καθένα, τόσους περισσότερους κλώνους να δημιουργήσει αυτό,
4. *Ωρίμανση της συγγένειας*: μετάλλαξε όλους τους κλώνους σε ένα βαθμό που να είναι αντιστρόφως ανάλογος με την τιμή της καταλληλότητας του καθενός. Όσο πιο βέλτιστη είναι η τιμή της καταλληλότητας ενός κλώνου τόσο μικρότερος να είναι ο βαθμός μετάλλαξής του. Επέλεξε το βέλτιστο μεταλλαγμένο αντίσωμα από κάθε κλώνο για να αντικαταστήσει το αντίσωμα-«πατέρα» του κλώνου στον πληθυσμό  $\mathbf{P}$  ως κύτταρο μνήμης, εφόσον, βέβαια, είναι καλύτερο από αυτόν,
  5. *Υπολογισμός μέσης καταλληλότητας*: υπολόγισε τη μέση τιμή της καταλληλότητας του επιλεγμένου πληθυσμού,
  6. *Έλεγχος συνθήκης μεταδυναμικής*: αν η μέση τιμή της καταλληλότητας διαφέρει από την προηγούμενη επανάληψη (γενιά) του αλγορίθμου λιγότερο από ένα κατώφλι *an\_fit\_threshold*, τότε συνέχισε στο επόμενο βήμα. Διαφορετικά, επέστρεψε στο βήμα 3.
  7. *Μεταδυναμική*:
    - a. *Δικτυακές αλληλεπιδράσεις*: Υπολόγισε την απόσταση στο σχηματο-χώρο μεταξύ όλων των κυττάρων του δικτύου ανά δύο,
    - b. *Δικτυακή καταστολή*: εξουδετέρωσε όλα τα κύτταρα των οποίων η μεταξύ τους απόσταση είναι μικρότερη από ένα κατώφλι *affinity\_threshold*, εκτός από ένα εξ αυτών, αυτό με τη βέλτιστη τιμή της καταλληλότητας. Ο νέος πληθυσμός των αντισωμάτων γίνεται  $\mathbf{P}'$ ,
    - c. *Ποικιλότητα (diversity)*: εισήγαγε ένα ποσοστό  $d\%$  επί του νέου πληθυσμού  $\mathbf{P}'$  νέων τυχαίων αντισωμάτων, οπότε ο πληθυσμός για την επόμενη γενιά γίνεται  $\mathbf{P}''$ ,
  8. *Κύκλος*: επέστρεψε στο βήμα 2 έως ότου ικανοποιηθεί κάποιο κριτήριο τερματισμού.

Στο Σχήμα Γ.3 υπάρχει ο ψευδοκώδικας του αλγορίθμου μαζί με τα σχετικά σχόλια που διευκολύνουν την ανάγνωσή του.



<b>begin</b>	
$P \leftarrow \text{rand}(N,D)$	<b>//Αρχικοποίηση</b>
$\text{fitness}(P) \leftarrow \text{calc\_fitness}(P)$	//Δημιουργία τυχαίου πληθυσμού αντισωμάτων
$P \leftarrow \text{rank}(P)$	//Υπολογισμός καταλληλότητας κάθε αντισώματος
	//Κατάταξη πληθυσμού αντισωμάτων
<b>while</b> $STOP = \text{false}$ <b>do</b>	<b>//Δυναμική</b>
$P_n \leftarrow \text{select}(P, n)$	//Κριτήριο τερματισμού
<b>for</b> $i=1, \dots, n$ <b>do</b>	//Επιλογή $n$ καλύτερων αντισωμάτων
$N_c \leftarrow \text{clones\_number}(\text{fitness}[i])$	//Για καθένα από τα επιλεγμένα αντισώματα:
<b>for</b> $j=1, \dots, N_c$ <b>do</b>	//Υπολόγισε τον αριθμό των παραγόμενων κλώνων
$c \leftarrow \text{clone}(P_n[i])$	//Δημιουργία πανομοιότυπου κλώνου
$c \leftarrow \text{mutate}(c, \text{fitness}[i])$	//Μετάλλαξη
$\text{fitness}(c) \leftarrow \text{calc\_fitness}(c)$	//Υπολογισμός καταλληλότητας κλώνου
<b>if</b> $\text{fitness}(c) < \text{fitness}[i]$ <b>do</b>	//Αν το αντίσωμα-κλώνος είναι καλύτερο:
$P_n[i] \leftarrow c$	//Αντικατάσταση αντισώματος-προγόνου
<b>else do</b>	//Διαφορετικά:
$\text{delete}(c)$	//Διαγραφή κλώνου
<b>end_if</b>	
<b>end_for</b>	
<b>end_for</b>	
$P \leftarrow \text{update}(P, P_n)$	//Ενημέρωση πληθυσμού αντισωμάτων
$P \leftarrow \text{rank}(P)$	//Κατάταξη πληθυσμού αντισωμάτων
$\text{av\_fitness}' \leftarrow \text{calc\_av\_fitness}(P)$	//Υπολογισμός μέσης καταλληλότητας πληθυσμού
<b>if</b> $\text{abs}(\text{av\_fitness}' - \text{av\_fitness}) > \text{av\_fit\_threshold}$ <b>do</b>	//Αν άλλαξε σημαντικά:
$\text{affinity}(P) \leftarrow \text{calc\_affinity}(P)$	<b>//Μεταδυναμική</b>
	//Υπολόγισε την ομοιότητα μεταξύ των αντισωμάτων
	//Διαγραφή ομοίων αντισωμάτων πλην του καλύτερου
$P \leftarrow \text{suppress}(P, \text{affinity}(P), \text{affinity\_threshold})$	
$P \leftarrow \text{add}(P, d)$	//Πρόσθεση ενός ποσοστού νέων τυχαίων αντισωμάτων
$P \leftarrow \text{rank}(P)$	//Κατάταξη πληθυσμού αντισωμάτων
<b>end_if</b>	
<b>end_while</b>	
$\text{return}(P)$	//Επέστρεψε τον τελικό πληθυσμό αντισωμάτων
<b>end</b>	

**Σχήμα Γ.3** Ο ψευδοκώδικας του αλγορίθμου μαζί με τα σχετικά σχόλια

Εδώ πρέπει να γίνουν οι εξής παρατηρήσεις και διευκρινήσεις:

1. Οι παρατηρήσεις 1, 4, 5 και 6 της προηγούμενης παραγράφου οι οποίες αφορούν τη διάκριση μεταξύ αντισώματος και B-λεμφοκυττάρου, την κλωνοποίηση και τη μετάλλαξη, αντίστοιχα, ισχύουν αυτούσιες και σε αυτήν την περίπτωση.
2. Και σε αυτόν τον αλγόριθμο όπως και στον CLONALG μπορεί να επιλεγεί οποιοσδήποτε σχηματο-χώρος για τη μαθηματική αναπαράσταση των αντισωμάτων. Η επιλογή είναι πάλι ο Ευκλείδειος χώρος. Η συγγένεια μεταξύ δύο κυττάρων του δικτύου, έστω  $Ab_i$  και  $Ab_j$  υπολογίζεται μέσω της μέτρησης της Ευκλείδειας απόστασής τους  $D_{ij}$  στο σχηματο-χώρο με την παρακάτω εξίσωση:

$$D_{i,j} = \sqrt{\sum_{k=1}^L (Ab_i(k) - Ab_j(k))^2} ,$$

όπου  $Ab_i(k)$  είναι το  $k$ -στο στοιχείο της συμβολοσειράς του αντισώματος  $Ab_i$  και  $L$  είναι το μήκος της συμβολοσειράς που αντιστοιχεί και στη διάσταση του προβλήματος βελτιστοποίησης.

3. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί τις έννοιες τόσο της συγγένειας όσο και της συνάρτησης καταλληλότητας. Καθότι πρόκειται για πρόβλημα βελτιστοποίησης, δε χρειάζεται ο υπολογισμός της απόστασης μεταξύ ενός αντισώματος και ενός αντιγόνου, αλλά ο υπολογισμός της τιμής της αντικειμενικής συνάρτησης καταλληλότητας η οποία πρέπει να βελτιστοποιηθεί. Ωστόσο, απαιτείται και ο υπολογισμός της ομοιότητας (που είναι το αντίστροφο της συγγένειας) μεταξύ δύο αντισωμάτων στα πλαίσια των δικτυακών αλληλεπιδράσεων, ως την απόσταση στο σχηματο-χώρο μεταξύ τους..

4. Ο αλγόριθμος περιμένει έως ότου το δίκτυο φτάσει σε μια κατάσταση μερικής σταθεροποίησης, οπότε και ο πληθυσμός των αντισωμάτων έχει προσεγγίσει κάποια τοπικά βέλτιστα, πριν περάσει στο στάδιο της μεταδυναμικής.

5. Η μεταδυναμική του δικτύου μειώνει τον πλεονασμό του (οπότε και το υπολογιστικό κόστος) εξουδετερώνοντας τα παρόμοια αντισώματα, εκτός του βέλτιστου μεταξύ αυτών. Επιπλέον, εισάγει νέα τυχαία αντισώματα, διατηρώντας την ποικιλοτήτά του και επιτρέποντάς του να εξερευνήσει νέες περιοχές του σχηματο-χώρου, χωρίς να εγκλωβίζεται σε τοπικά βέλτιστα. Τέλος, μεταβάλλει τον πληθυσμό του με αποτέλεσμα να μπορεί να παρακολουθήσει τον αριθμό των τοπικών βέλτιστων που ανακαλύπτει.

6. Ως κριτήριο τερματισμού μπορεί να επιλεγεί ένας ορισμένος αριθμός γενιών ή ένα κατώφλι επιτυχίας της εξερεύνησης για την καταλληλότητα όπως και στην περίπτωση του CLONALG. Υπάρχει, όμως, επιπλέον η επιλογή ο αλγόριθμος να σταματήσει όταν το δίκτυο προσεγγίσει μια κατάσταση ολικής σταθεροποίησης. Αυτό συμβαίνει όταν για ένα αριθμό διαδοχικών γενεών (πιθανά δύο αρκούν) ο ανανεωμένος πληθυσμός  $\mathbf{P}''$  (δηλαδή ο πληθυσμός μετά το βήμα 7) δε μεταβάλλεται παραπάνω από ένα συγκεκριμένο κατώφλι, ή παραμένει σταθερός (για μηδενικό κατώφλι).

Τέλος, στον Πίνακα Γ.3.1 συνοψίζονται οι μεταφορές από το ΑΣ που χρησιμοποιεί ο opt-aiNet, ενώ όπως έγινε και στην προηγούμενη παράγραφο, στον Πίνακα Γ.3.2 εισάγεται και μια διαρρύθμιση του αλγορίθμου τέτοια ώστε να τον προσανατολίζει στην ταχύτερη εύρεση του ελάχιστου της συνάρτησης Rastrigin στις 10 διαστάσεις. Η διαρρύθμιση αυτή θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια ως βάση αναφοράς για τις δοκιμές του opt-aiNet που θα ακολουθήσουν.

**Πίνακας Γ.3.1** Αντιστοίχιση μεταξύ και του ΑΣ και του opt-aiNet

Ανοσοποιητικό Σύστημα	opt-aiNet
Αντίσωμα	Πιθανή λύση του προβλήματος βελτιστοποίησης Σημείο στον Ευκλείδειο χώρο στη συγκεκριμένη εφαρμογή
Αλληλεπίδραση με το περιβάλλον	Συνάρτηση καταλληλότητας, δηλ. η αντικειμενική συνάρτηση που πρέπει να μεγιστοποιηθεί ή να ελαχιστοποιηθεί
Επιλογή κλώνου	Ο αλγόριθμος που ελέγχει τη δυναμική του πληθυσμού των αντισωμάτων-λύσεων
Υπερμετάλλαξη	Ελαφρά μεταβολή μιας λύσης, δηλ. της συμβολοσειράς του αντισώματος σε έναν αριθμό από τις μεταβλητές της
Ωρίμανση συγγένειας	Η διαδικασία η οποία οδηγεί στη δημιουργία καλύτερων λύσεων και που βασίζεται στην υπερμετάλλαξη και στην επιλογή των αντισωμάτων-λύσεων για να κλωνοποιηθούν ανάλογα με την καταλληλότητά τους
Ανοσοποιητικό Δίκτυο	Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αντισωμάτων-λύσεων
Συγγένεια	Η ομοιότητα (κι όχι η συμπληρωματικότητα) μεταξύ των αντισωμάτων-λύσεων του δικτύου, ως το αντίστροφο της μεταξύ τους Ευκλείδειας απόστασης
Μεταδυναμική του πληθυσμού των αντισωμάτων	Η διαδικασία η οποία διατηρεί την ποικιλότητα του πληθυσμού των αντισωμάτων-λύσεων μέσω της απομάκρυνσης των χειρότερων εξ αυτών και την αντικατάστασή τους από νέα τυχαία.

**Πίνακας Γ.3.2** Διαρρύθμιση opt-aiNet προσανατολισμένη στην ταχύτερη εύρεση του γενικού ελάχιστου της συνάρτησης Rastrigin στις 10 διαστάσεις

opt-aiNet	
Αρχικός πληθυσμός	<i>population=10</i>
Κλάσμα επιλογής βέλτιστων αντισωμάτων για κλωνοποίηση	<i>n=0.1</i>
Αναλογική κλωνοποίηση με πολλαπλασιαστικό παράγοντα	<i>β=5</i>
Κλάσμα νέων αντισωμάτων για εισαγωγή στον πληθυσμό	<i>d=0.1</i>
Αριθμός μεταβλητών για μετάλλαξη	<i>m=1</i>
Παράμετρος ομαλότητας (ή βήματος) μετάλλαξης	<i>p=1.05</i>
Κατώφλι ομοιότητας μέσης καταλληλότητας (κατώφλι μεταδυναμικής)	<i>av_fit_threshold=1</i>
Κατώφλι συγγένειας αντισωμάτων	<i>affinity_threshold=1</i>

## 4. Το λογισμικό

Το λογισμικό που υλοποιεί τους δύο αλγορίθμους ΤΑΣ που δοκιμάστηκαν σχεδιάστηκε στη γλώσσα προγραμματισμού JAVA με τη βοήθεια του περιβάλλοντος του JBuilder 2005. Αποτελείται από 4 κλάσεις οι οποίες περιλαμβάνονται στο πακέτο *ais*: την κλάση *Antibody* η οποία υλοποιεί ένα αντίσωμα, καθώς και τις διαδικασίες που σχετίζονται με αυτό, όπως τον υπολογισμό της συνάρτησης καταλληλότητας και τη μετάλλαξη, η κλάση *Antibody\_Pool* η οποία υλοποιεί έναν πληθυσμό αντισωμάτων και τις σχετικές διαδικασίες όπως η κατάταξη τους από το καλύτερο προς το χειρότερο, η ωρίμανση της συγγένειας (επιλογή και επέκταση κλώνου και μετάλλαξη) και ο υπολογισμός της μέσης συνάρτησης καταλληλότητας, η κλάση *CLONALG* η οποία υλοποιεί τον αλγόριθμο CLONALG μέσω της συνάρτησης *main()*, αλλά και τη διαδικασία η οποία είναι υπεύθυνη για τη μεταδυναμική του αλγορίθμου αυτού και τέλος, η κλάση *ai\_Net* η οποία υλοποιεί τον αλγόριθμο opt-aiNet μέσω της συνάρτησης *main()*, καθώς και τις διαδικασίες που σχετίζονται με τη μεταδυναμική του. Τόσο η κλάση *CLONALG* όσο και η *ai\_Net* χρησιμοποιούν τις κλάσεις *Antibody* και *Antibody\_Pool* και τις διαδικασίες τους αξιοποιώντας το γεγονός ότι οι δύο αλγόριθμοι διαφέρουν μόνο ως προς τη μεταδυναμική τους. Στον Πίνακα Γ.4 συνοψίζονται οι μεταβλητές, οι παράμετροι και οι κυριότερες διαδικασίες των τεσσάρων κλάσεων (παραλείπονται οι συναρτήσεις πρόσβασης στις τοπικές (private) μεταβλητές των κλάσεων, καθώς και αυτές που είναι υπεύθυνες για την εκτύπωσή τους).

**Πίνακας Γ.4** Οι κλάσεις, οι παράμετροι, οι μεταβλητές και οι σημαντικότερες διαδικασίες του λογισμικού που υλοποιεί τους αλγορίθμους ΤΑΣ

Κλάση <i>Antibody</i>	
Μεταβλητές	
<i>Ab[]</i>	διάνυσμα ιδιοτήτων που αναπαριστά ένα αντίσωμα
<i>fitness</i>	η τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας που αντιστοιχεί στο αντίσωμα
<i>norm_fitness</i>	η κανονικοποιημένη τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας
<i>k1[]</i>	διάνυσμα με τα κάτω όρια τιμών των ιδιοτήτων των αντισωμάτων
<i>k2[]</i>	διάνυσμα με τα άνω όρια τιμών των ιδιοτήτων των αντισωμάτων
Διαδικασίες	
<i>Antibody()</i>	Ο κατασκευαστής της κλάσης. Δημιουργεί ένα τυχαίο αντίσωμα <b>διάστασης <math>D</math></b> , με ιδιότητες μέσα στα όρια τιμών που ορίζουν οι <i>k1[]</i> και <i>k2[]</i> . Επίσης, υπολογίζει την τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας. <i>Είσοδοι:</i> <i>k1[], k2[], f_norm, D</i>
<i>calc_fitness()</i>	Υπολογίζει τη συνάρτηση καταλληλότητας του αντισώματος, καθώς και την κανονικοποιημένη της τιμή διαιρώντας με τη <b>σταθερά κανονικοποίησης <math>f\_norm</math></b> . <i>Είσοδοι:</i> <i>D, f_norm</i>

<i>mutate()</i>	Μεταλλάσσει το αντίσωμα <i>Ab[]</i> ως προς <i>m</i> από τις <i>D</i> ιδιότητες του οι οποίες επιλέγονται τυχαία. Ο βαθμός μετάλλαξης είναι ανάλογος με την <b>παράμετρο κλιμάκωσης <i>p</i></b> και ανάλογος ή αντιστρόφως ανάλογος με τη συνάρτηση καταλληλότητας, κάτι που εξαρτάται από την παράμετρο <b><i>objective</i></b> η οποία παίρνει την τιμή 1 για πρόβλημα ελαχιστοποίησης και την τιμή 2 για πρόβλημα μεγιστοποίησης. <i>Είσοδοι: objective, p, m, D</i>
<b>Κλάση <i>Antibody_Pool</i></b>	
<b>Μεταβλητές</b>	
<i>Antibody_Array[]</i>	διάνυσμα αντισωμάτων, δηλ. αντικειμένων της κλάσης <i>Antibody</i>
<i>population</i>	ο πληθυσμός των αντισωμάτων
<i>best_Antibody[]</i>	το καλύτερο αντίσωμα του πληθυσμού
<i>best_fitness</i>	η τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας του καλύτερου αντισώματος
<i>av_fitness</i>	η μέση τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας στον πληθυσμό
<b>Διαδικασίες</b>	
<i>Antibody_Pool()</i>	Ο κατασκευαστής της κλάσης. Δημιουργεί ένα διάνυσμα τυχαίων αντισωμάτων, τα κατατάσσει ανάλογα με το πρόβλημα (ελαχιστοποίηση ή βελτιστοποίηση) και υπολογίζει τη μέση τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας του πληθυσμού. <i>Είσοδοι: objective, population, D, k1[], k2[], f_norm</i>
<i>calc_av_fitness()</i>	Υπολογίζει τη μέση τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας στον πληθυσμό
<i>rank()</i>	Κατατάσσει τα αντισώματα από το καλύτερο προς το χειρότερο ανάλογα με το πρόβλημα (ελαχιστοποίηση ή μεγιστοποίηση) <i>Είσοδος: objective</i>
<i>maturation()</i>	Η συνάρτηση που υλοποιεί τις διαδικασίες της επιλογής και επέκτασης κλώνου και της ωρίμανσης της συγγένειας. Επιλέγει τα <i>n</i> καλύτερα αντισώματα και δημιουργεί <i>Nc</i> πανομοιότυπους κλώνους είτε αναλογικά με τη συνάρτηση καταλληλότητας (αναλογική κλωνοποίηση - <i>mode=2</i> ) είτε ένα σταθερό αριθμό κλώνων <i>Nc</i> (ομοιόμορφη κλωνοποίηση - <i>mode=1</i> ). Για κάθε αντίσωμα-κλώνο που δημιουργείται καλείται η συνάρτηση <i>mutate()</i> που τον μεταλλάσσει, υπολογίζεται η νέα τιμή της καταλληλότητάς του και έπειτα συγκρίνεται με το αντίσωμα – πρόγονό του: αν είναι καλύτερο αντικαθιστά τον πρόγονό του, διαφορετικά διαγράφεται και η συνάρτηση προχωρά στη δημιουργία του επόμενου κλώνου ή στο επόμενο αντίσωμα του αρχικού πληθυσμού. Στο τέλος της διαδικασίας επαναλαμβάνεται η κατάταξη των νέων πλέον αντισωμάτων του πληθυσμού με κλήση στη συνάρτηση <i>rank()</i> . <i>Είσοδοι: mode, objective, n, Nc, m, D, p, k1[], k2[], f_norm</i>
<b>Κλάση <i>CLONALG</i></b>	
<b>Μεταβλητή</b>	
<i>CLONALG_Army</i>	Πληθυσμός αντισωμάτων – αντικείμενο της κλάσης <i>Antibody_Pool</i>
<b>Διαδικασίες</b>	
<i>CLONALG()</i>	Ο κατασκευαστής της κλάσης. Επιπλέον, δημιουργεί ένα αντικείμενο της κλάσης <i>Antibody_Pool</i> . <i>Είσοδοι: objective, population, D, k1[], k2[], f_norm</i>
<i>replace()</i>	Η συνάρτηση που είναι υπεύθυνη για τη μεταδυναμική του <i>CLONALG</i> . Αντικαθιστά τα <i>d</i> χειρότερα αντισώματα με καινούρια τυχαία. Έπειτα, επαναλαμβάνεται η κατάταξη των αντισωμάτων με κλήση στη συνάρτηση <i>rank()</i> . <i>Είσοδοι: objective, population, D, k1[], k2[], f_norm, d</i>
<i>main()</i>	Η συνάρτηση που υλοποιεί τον αλγόριθμο <i>CLONALG</i> : 1. Αρχικοποιεί μια σειρά παραμέτρων που περιγράφονται παρακάτω, 2. Δημιουργεί έναν αρχικό τυχαίο πληθυσμό αντισωμάτων, και 3. Εκτελεί τις επαναλήψεις του αλγορίθμου α. επιλογή και επέκταση κλώνου, μετάλλαξη και κατάταξη με κλήση της συνάρτησης <i>maturation()</i> , β. αντικατάσταση των χειρότερων αντισωμάτων και επανακατάταξή τους με κλήση της συνάρτησης <i>replace()</i> , έως ότου ικανοποιηθεί ένα κριτήριο τερματισμού. 4. Υπολογίζει το συνολικό αριθμό υπολογισμών της συνάρτησης καταλληλότη-

τας έως τον τερματισμό της εκτέλεσης του αλγορίθμου.	
<i>Παράμετροι:</i>	
<i>Gen</i>	Μετρητής των γενεών (επαναλήψεων) του αλγορίθμου
<i>mode</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>population</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>n</i>	Ποσοστό του πληθυσμού των αντισωμάτων που επιλέγονται για κλωνοποίηση
<i>N</i>	Αριθμός αντισωμάτων που επιλέγονται για κλωνοποίηση
<i>Gen</i>	Μετρητής των γενεών (επαναλήψεων) του αλγορίθμου
<i>Nc</i>	Ο αριθμός των κλώνων κάθε αντισώματος στην ομοιόμορφη κλωνοποίηση
<i>b</i>	Πολλαπλασιαστική παράμετρος για την εξίσωση που δίνει τον αριθμό των κλώνων που θα δημιουργήσει κάθε αντίσωμα στην αναλογική κλωνοποίηση
<i>m</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>p</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>d</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>fitnest_crit</i>	Κατώφλι για την καλύτερη τιμή καταλληλότητας το οποίο λειτουργεί ως κριτήριο τερματισμού
<i>Ngen_crit</i>	Κατώφλι μέγιστων επαναλήψεων (γενεών) το οποίο λειτουργεί ως κριτήριο τερματισμού
<i>Stop_fitness</i>	Λογική μεταβλητή η οποία είναι αληθής αν ικανοποιείται το κριτήριο τερματισμού που αναφέρεται στην καλύτερη τιμή της καταλληλότητας
<i>Stop_Ngen</i>	Λογική μεταβλητή η οποία είναι αληθής αν ικανοποιείται το κριτήριο τερματισμού που αναφέρεται στο μέγιστο αριθμό επαναλήψεων (γενεών)
<i>STOP</i>	Λογική μεταβλητή η οποία είναι αληθής αν ικανοποιείται το συνολικό κριτήριο τερματισμού
<i>objective</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>D</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>k1[]</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>k2[]</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>f_norm</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<b>Κλάση ai_Net</b>	
<b>Μεταβλητή</b>	
Antibody_Network	Το δίκτυο (ο πληθυσμός) των αντισωμάτων – αντικείμενο της κλάσης
	<i>Antibody_Pool</i>
<b>Διαδικασίες</b>	
<i>ai_Net()</i>	Ο κατασκευαστής της κλάσης. Επιπλέον, δημιουργεί ένα αντικείμενο της κλάσης <i>Antibody_Pool</i> . Είσοδοι: <i>objective, population, D, k1[], k2[], f_norm</i>
<i>distance()</i>	Επιστρέφει την Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ δύο αντισωμάτων <i>Ab1[]</i> και <i>Ab2[]</i> Είσοδοι: <i>Ab1[], Ab2[], D</i>
<i>suppress()</i>	Επιστρέφει το νέο πληθυσμό αντισωμάτων αφού διαγράψει όλα τα όμοια αντισώματα (δηλ. αυτά των οποίων η Ευκλείδεια απόσταση είναι μικρότερη από το <b>κατώφλι affinity_threshold</b> ) εκτός από το καλύτερο εξ αυτών. Είσοδοι: <i>objective, affinity_threshold, D</i>
<i>add()</i>	Προσθέτει ένα ποσοστό <i>d</i> επί του πληθυσμού νέα τυχαία αντισώματα και κατατάσσει τον ανανεωμένο πληθυσμό των αντισωμάτων καλώντας τη συνάρτηση <i>rank()</i> Είσοδοι: <i>objective, D, k1[], k2[], f_norm, d</i>
<i>main()</i>	Η συνάρτηση που υλοποιεί τον αλγόριθμο opt-aiNet.: 1. Αρχικοποιεί μια σειρά παραμέτρων (περιγράφονται παρακάτω μόνο όσες είναι διαφορετικές από αυτές του αλγορίθμου CLONALG), 2. Δημιουργεί έναν αρχικό τυχαίο πληθυσμό αντισωμάτων, και 3. Εκτελεί τις επαναλήψεις του αλγορίθμου: α. επιλογή και επέκταση κλώνου, μετάλλαξη και κατάταξη με κλήση της συνάρτησης <i>maturation()</i> , β. διαγραφή των ομοίων αντισωμάτων με τη συνάρτηση <i>suppress()</i> και πρόσθεση νέων τυχαίων και επανακατάταξή τους με τη συνάρτηση <i>add()</i> στη φάση της μεταδυναμικής, στην οποία εισάγεται ο αλγόριθμος μόνο εάν η μέση τιμή καταλληλότητας στον πληθυσμό δεν έχει βελτιωθεί από την προηγούμενη

	επανάληψη περισσότερο από ένα <b>κατώφλι</b> <i>av_fit_threshold</i> , έως ότου ικανοποιηθεί ένα κριτήριο τερματισμού.
	4. Υπολογίζει το συνολικό αριθμό υπολογισμών της συνάρτησης καταλληλότητας έως τον τερματισμό της εκτέλεσης του αλγορίθμου.
	<i>Επιπλέον παράμετροι:</i>
<i>d</i>	Αριθμός τυχαίων αντισωμάτων που προστίθενται στον πληθυσμό στη φάση της μεταδυναμικής
<i>pop_dif</i>	Η μεταβολή του πληθυσμού των αντισωμάτων από την προηγούμενη γενιά
<i>pop_dif_crit</i>	Κατώφλι μεταβολής του πληθυσμού των αντισωμάτων το οποίο λειτουργεί ως κριτήριο τερματισμού
<i>Stop_pop</i>	Λογική μεταβλητή η οποία είναι αληθής αν ικανοποιείται το κριτήριο τερματισμού που αναφέρεται στη μεταβολή του πληθυσμού των αντισωμάτων
<i>av_fitness</i>	Η μέση τιμή της συνάρτησης καταλληλότητας στον πληθυσμό των αντισωμάτων
<i>av_fit_threshold</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)
<i>affinity_threshold</i>	(Όπως περιγράφηκε παραπάνω)

## 5. Ο Γενετικός Αλγόριθμος

Ο Γενετικός Αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε στη σύγκριση με τους αλγορίθμους ΤΑΣ προέρχεται από την εργαλειοθήκη Γενετικών Αλγορίθμων του MATLAB. Τα βήματα που ακολουθεί είναι τα εξής:

1. *Αρχικοποίηση*: Δημιούργησε έναν αρχικό τυχαίο πληθυσμό **P** από  $N$  χρωμοσώματα,
2. *Υπολογισμός συνάρτησης καταλληλότητας*: Υπολόγισε την τιμή της καταλληλότητας  $f(c)$  για κάθε χρωμόσωμα  $c$  του πληθυσμού **P**,
3. *Δημιουργία του διάδοχου πληθυσμού*:
  - α. Δημιούργησε έναν νέο άδειο πληθυσμό **P'**. Τοποθέτησε σε αυτόν έναν αριθμό  $n_1$  από τα καλύτερα χρωμοσώματα του αρχικού πληθυσμού **P**,
  - β. *Διασταύρωση*: Τα επόμενα  $n_2$ ;  $9N > n_1$ : (όπου  $n_2 \in [0, 1]$  και . ο τελεστής που στρογγυλοποιεί το όρισμά του προς τον κοντινότερο ακέραιο) χρωμοσώματα του πληθυσμού **P'** δημιούργησέ τα μέσω διασταύρωσης με τον παρακάτω τρόπο:
    - i.Επέλεξε δύο από τα καλύτερα χρωμοσώματα του αρχικού πληθυσμού **P**,  $c_1$  και  $c_2$ ,
    - ii.Δημιούργησε με διασταύρωση των  $c_1$  και  $c_2$  ένα νέο χρωμόσωμα  $c'$ ,
    - iii.Τοποθέτησε το  $c'$  στον πληθυσμό **P'**,

- γ. *Μετάλλαξη*: Τα υπόλοιπα εναπομείναντα  $9I > n_2$ ;  $9N > n_1$ : χρωμοσώματα του  $P'$ , δημιουργήσε τα με μετάλλαξη με τον παρακάτω τρόπο:
- i. Επέλεξε ένα από τα καλύτερα χρωμοσώματα του αρχικού πληθυσμού  $P$ ,  $c$ ,
  - ii. Δημιούργησε από αυτό με μετάλλαξη ένα νέο χρωμόσωμα  $c'$ ,
  - iii. Τοποθέτησε το  $c'$  στον πληθυσμό  $P'$ ,
4. *Αντικατάσταση πληθυσμών*: αντικατέστησε τον προηγούμενο πληθυσμό  $P$  με τον καινούριο  $P'$ ,
5. *Κύκλος*: εφόσον δεν έχει ικανοποιηθεί κάποιο κριτήριο τερματισμού, επέστρεψε στο βήμα 2.

Εδώ πρέπει να γίνουν οι παρακάτω διευκρινήσεις και παρατηρήσεις:

1. Τα χρωμοσώματα στη συγκεκριμένη εφαρμογή είναι διανύσματα πραγματικών αριθμών μήκους  $L$ , ανάλογα με τη διάσταση του προβλήματος.
2. Ο αρχικός τυχαίος πληθυσμός προκύπτει από ομοιόμορφη κατανομή στο χώρο στον οποίο γίνεται η εξερεύνηση.
3. Ο πληθυσμός των χρωμοσωμάτων, προκειμένου να συμβάλλει στην επιλογή για αναπαραγωγή των βέλτιστων, αξιολογείται σε κάθε γενιά με έναν από τους παρακάτω τρόπους: κατάταξη (rank) από το βέλτιστο στο χειρότερο, αναλογικός (proportional) με την καταλληλότητα, κορυφαίων (top) (ορίζεται ο αριθμός (quantity) των βέλτιστων—«κορυφαίων» χρωμοσωμάτων που κατατάσσονται στο ίδιο επίπεδο), γραμμική μεταβολή (shift linear) (ορίζεται ο μέγιστος ρυθμός επιβίωσης (maximum survival rate) το γινόμενο του οποίου με τη μέση καταλληλότητα δίνει το προσδόκιμο για αναπαραγωγή του βέλτιστου χρωμοσώματος).
4. Παρατηρούμε ότι ένα μέρος του διάδοχου πληθυσμού δημιουργείται με απλή μεταφορά ενός αριθμού από τα καλύτερα χρωμοσώματα του προηγούμενου πληθυσμού (αναπαραγωγή με ελίτ), ένα άλλο μέρος προκύπτει από διασταύρωση και το τελευταίο μέρος από μετάλλαξη.
5. Η επιλογή των χρωμοσωμάτων που θα διασταυρωθούν ή θα μεταλλαχθούν γίνεται με έναν από τους παρακάτω τρόπους: ομοιόμορφη στοχαστική επιλογή



- (stochastic uniform), επιλογή υπολοίπων (remainder), ομοιόμορφη (uniform), διαγωνισμού (tournament) και ρουλέτας (roulette).
6. Η διασταύρωση γίνεται με έναν από τους παρακάτω τρόπους: διασκορπισμένη (scattered), διασταύρωση ενός σημείου (single point), δύο σημείων (two point), ενδιάμεση (intermediate) και ευρηστική (heuristic).
  7. Η μετάλλαξη είναι είτε γκαουσιανή είτε ομοιόμορφη. Στην πρώτη περίπτωση ορίζονται η κλίμακα (scale) (παίρνει τιμές στο διάστημα  $[0, 10]$ ), δηλαδή η αρχική μεταβολή που εισάγεται κατά τη μετάλλαξη, και η παράμετρος ελάττωσης (shrink) (παίρνει τιμές στο διάστημα  $[-1, 3]$ ) που ορίζει το ρυθμό με τον οποίο μειώνεται η κλίμακα με το πέρασμα των γενεών. Στη δεύτερη περίπτωση ορίζεται η *πιθανότητα μετάλλαξης (mutation rate)* κάθε στοιχείου του χρωμοσώματος, η οποία, προφανώς, παίρνει τιμές στο διάστημα  $[0, 1]$ .
  8. Ως κριτήρια τερματισμού μπορούν να υιοθετηθούν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: μέγιστος αριθμός γενεών, χρονικό όριο, κάποιο κατώφλι για την τιμή της καταλληλότητας και η στασιμότητα στην καλύτερη τιμή της καταλληλότητας για ένα αριθμό γενεών (stall generations) ή για ένα χρονικό διάστημα (stall time limit).

Τέλος, να αναφερθεί ότι η διαρρύθμιση που επιλέχτηκε για τον αλγόριθμο στα παρακάτω πειράματα είναι αυτή που προτείνει το MATLAB (default) και συνοψίζεται στον Πίνακα Γ.5:

**Πίνακας Γ.5** Διαρρύθμιση του Γενετικού Αλγορίθμου

GA	
Αξιολόγηση πληθυσμού	Rank
Συνάρτηση επιλογής χρωμοσωμάτων για αναπαραγωγή	stochastic uniform
Αριθμός ελιτίστικων χρωμοσωμάτων	<i>elite count</i> =2
Κλάσμα χρωμοσωμάτων που υπόκεινται σε διασταύρωση	<i>Crossover fraction</i> =0.8
Συνάρτηση μετάλλαξης	Γκαουσιανή
Παράμετροι μετάλλαξης	<i>scale</i> =1.0, <i>shrink</i> =1.0
Συνάρτηση διασταύρωσης	scattered

## 6. Αποτελέσματα στις 2 διαστάσεις

Στο πρόβλημα ελαχιστοποίησης της συνάρτησης Rastrigin στις 2 διαστάσεις έγιναν δύο πειράματα.

Στο πρώτο συγκρίνεται η ικανότητα των αλγορίθμων ΤΑΣ να βρουν το ολικό μέγιστο με ακρίβεια δυο δεκαδικών ψηφίων (δηλ.  $f_{Rastrigin} < 0.01$ ) και η ταχύτητα με την οποία το καταφέρνουν μετρημένη σε αριθμό υπολογισμών της συνάρτησης Rastrigin, με τις αντίστοιχες επιδόσεις του Γενετικού Αλγορίθμου, αλλά και της τυχαίας αναζήτησης η επίδοση της οποίας υπολογίζεται θεωρητικά. Η διαρρύθμιση των αλγορίθμων ΤΑΣ είναι αυτούσια αυτή η οποία εισήχθη στις προηγούμενες παραγράφους με τους Πίνακες Γ2 και Γ3. Ο πληθυσμός των χρωμοσωμάτων του Γενετικού είναι 50.

Η εκτέλεση του αλγορίθμου για κάθε δοκιμή σταματούσε στη γενιά όπου για πρώτη φορά  $f_{Rastrigin} < 0.01$ . Οι υπολογισμοί που εκτελεί ο Γενετικός Αλγόριθμος υπολογίζονται ως το γινόμενο των γενεών μέχρι να τερματιστεί, επί τον πληθυσμό των χρωμοσωμάτων. Τα αποτελέσματα κατά μέσο όρο σε σύνολο 10 δοκιμών, καθώς και ο μέγιστος και ο ελάχιστος αριθμός υπολογισμών που σημειώθηκαν στις 10 αυτές δοκιμές, δίνονται στον Πίνακα Γ.5.1.

**Πίνακας Γ.6.1** Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Rastrigin στις 2 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Rastrigin}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0,00413	10	520	61	928
opt-aiNet	0,00560	5,9	351,7	156	1.085
Γενετικός	0,00364	1.239,4	61.970	11.900	143.100

Αξίζει να αναφερθεί ότι η μέση τιμή στις 10 δοκιμές του μέσου πληθυσμού στον αλγόριθμο opt-aiNet ήταν 10,6 ενώ η αντίστοιχη τιμή για τον τελικό πληθυσμό ήταν 11,9.

Προκειμένου να βρεθεί η επίδοση της τυχαίας αναζήτησης στο ίδιο πρόβλημα, θεωρούμε το εξής πείραμα: υπολογίζουμε την τιμή της συνάρτησης Rastrigin με όρισμα ένα τυχαίο ζεύγος τιμών από την περιοχή αναζήτησης, δηλ.  $\theta_{x,y} \in ]-5,12,5,12[$ , και παρατηρούμε αν το αποτέλεσμα είναι μέσα στην περιοχή του γενικού ελαχίστου, περιοχή που καθορίζει η ακρίβεια όπως ορίστηκε

προηγούμενως. Σε αυτήν την περίπτωση το πείραμα θεωρείται επιτυχές, ενώ στην αντίθετη περίπτωση ανεπιτυχές. Η πιθανότητα επιτυχίας σε κάθε εκτέλεση του πειράματος αυτού δίνεται από την:

$$p \sim \frac{S_{\min}}{S},$$

όπου  $S$  είναι η τετράγωνη προβολή της συνάρτησης στο επίπεδο  $Oxy$  για τα όρια εντός των οποίων γίνεται η αναζήτηση, οπότε:

$$S \sim 95,12 > 9 > 5,12 :: 95,12 > 9 > 5,12 :: 10,24 ; 10,24 \sim 104.8576,$$

και  $S_{\min}$  είναι η κυκλική προβολή στο επίπεδο  $Oxy$  της περιοχής του γενικού ελαχίστου, δηλ. η περιοχή για την οποία ισχύει  $f_{Rastrigin} < 0.01$ . Η περιοχή αυτή έχει ακτίνα  $R=0,0071$  διότι:

$$f_{Rastrigin} \sim 90,0071, 0 : f_{Rastrigin} \sim 90,0, 0,0071 : 0,0100,$$

όπως φαίνεται και στο διάγραμμα των ισοσταθμικών καμπυλών της συνάρτησης Rastrigin (Σχήμα Γ.6.1). Οπότε  $S_{\min} \sim \pi R^2 \sim \pi (0,0071)^2 \sim 1,58 \cdot 10^{-4}$ , και άρα  $p \sim 1,51 \cdot 10^{-6}$ . Φυσικά,  $1 > p$  είναι η πιθανότητα η υπολογισμένη τιμή της συνάρτησης να είναι έξω από την περιοχή του ελαχίστου και το πείραμα να είναι ανεπιτυχές.

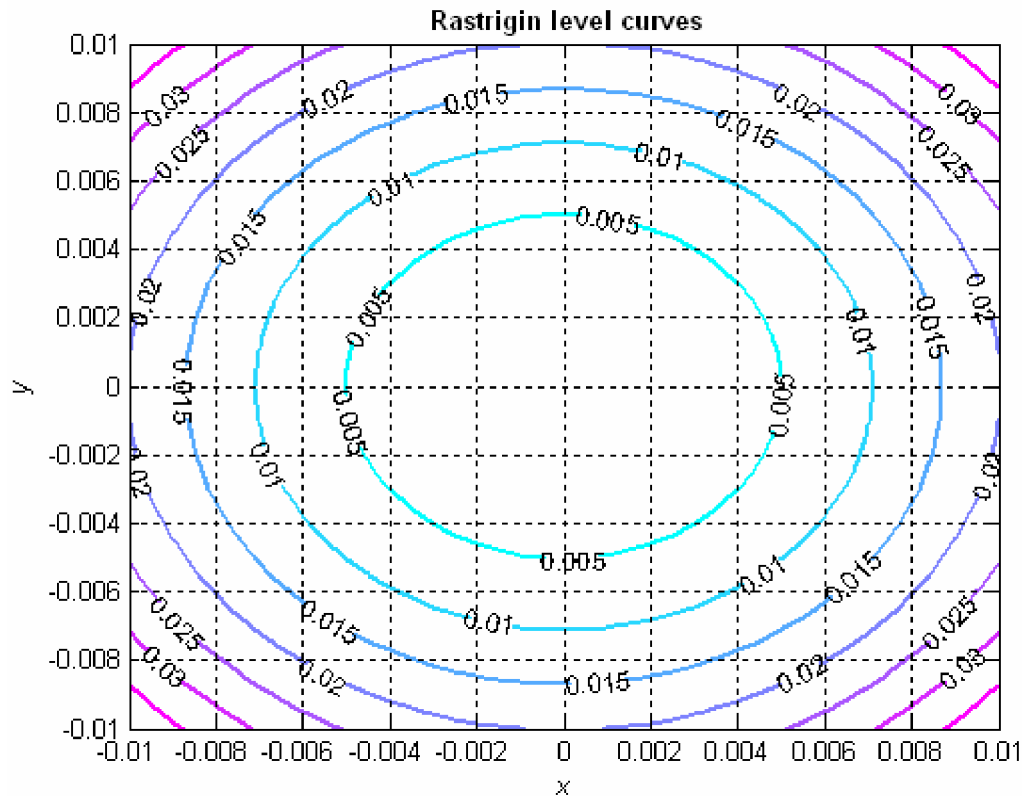
Δεδομένου ότι το αποτέλεσμα κάθε εκτέλεσης του πειράματος είναι ανεξάρτητο από αυτά τυχόν προηγούμενων εκτελέσεων, η πιθανότητα να έχουμε μια μόνο επιτυχή εκτέλεση μετά από  $N$  εκτελέσεις (δηλαδή η σειρά των εκτελέσεων σταματάει όταν υπάρξει επιτυχία για πρώτη φορά) είναι:

$$P \sim p < 91 > p : ; p < 91 > p :^2 ; p < \dots < 91 > p :^{N>1} ; p.$$

Λύνοντας την εξίσωση αυτή ως προς  $N$ , βρίσκουμε τον ελάχιστο αριθμό εκτελέσεων του πειράματος που απαιτείται για να βρεθεί η περιοχή του γενικού ελαχίστου της συνάρτησης Rastrigin με συγκεκριμένη πιθανότητα  $P$ :

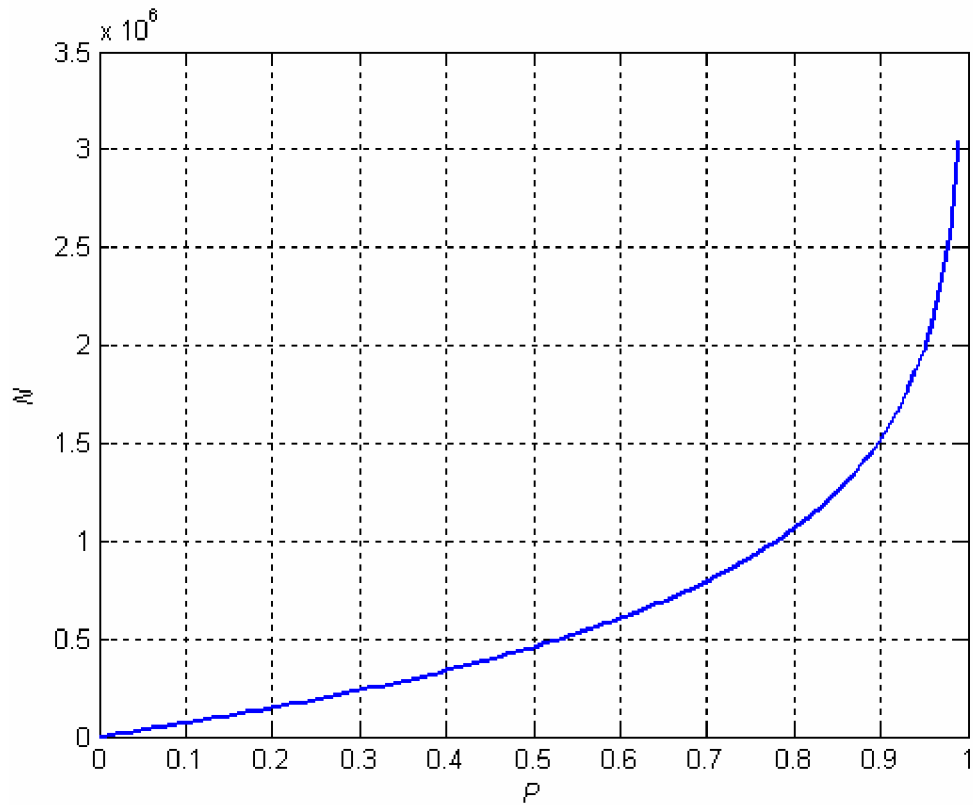
$$N \sim \frac{\log 91 > P :}{\log 91 > p :}.$$

Η γραφική παράσταση της εξίσωσης αυτής φαίνεται στο Σχήμα Γ.6.2.



**Σχήμα Γ.6.1** Ισοσταθμικές καμπύλες της συνάρτησης Rastrigin στην περιοχή του γενικού ελαχίστου.

Με μια πρόχειρη ματιά στη γραφική παράσταση αυτή η οποία δείχνει, για παράδειγμα, ότι για να βρεθεί το γενικό ελάχιστο με πιθανότητα  $P=0,9$  χρειάζονται τουλάχιστον  $N \geq 1,5 \cdot 10^6$  τυχαίοι υπολογισμοί της συνάρτησης Rastrigin και λαμβάνοντας υπόψη ότι ο αλγόριθμος CLONALG βρήκε το γενικό ελάχιστο μετά από 928 υπολογισμούς στη χειρότερη περίπτωση από τις δέκα δοκιμές που διεξήχθησαν και ο opt-aiNet αντίστοιχα μετά από 1085, καταλήγουμε ότι υπάρχει μια διαφορά στην απόδοση της τάξης του  $O(10^3)$  με  $O(10^4)$  ανάμεσα στους αλγορίθμους ΤΑΣ που δοκιμάστηκαν και στην τυχαία αναζήτηση. Η διαφορά αυτή αναμένεται να είναι πολύ μεγαλύτερη σε προβλήματα περισσότερων διαστάσεων.



**Σχήμα Γ.6.2** Γραφική παράσταση του ελάχιστου αριθμού  $N$  υπολογισμών της συνάρτησης Rastrigin στις δύο διαστάσεις με τυχαίο όρισμα ώστε να προσεγγιστεί η περιοχή του γενικού ελάχιστου με πιθανότητα  $P$ .

Στο δεύτερο πείραμα οι αλγόριθμοι ΤΑΣ ρυθμίζονται κατά τέτοιον τρόπο ώστε να καταφέρουν να βρουν όσο το δυνατόν περισσότερα τοπικά ελάχιστα. Η σχετική διαρρύθμιση τους φαίνεται στους Πίνακες Γ.6.2 και Γ.6.3.

**Πίνακας Γ.6.2** Διαρρύθμιση CLONALG προσαρμοσμένη στην εύρεση όσο το δυνατόν περισσότερων τοπικών ελαχίστων

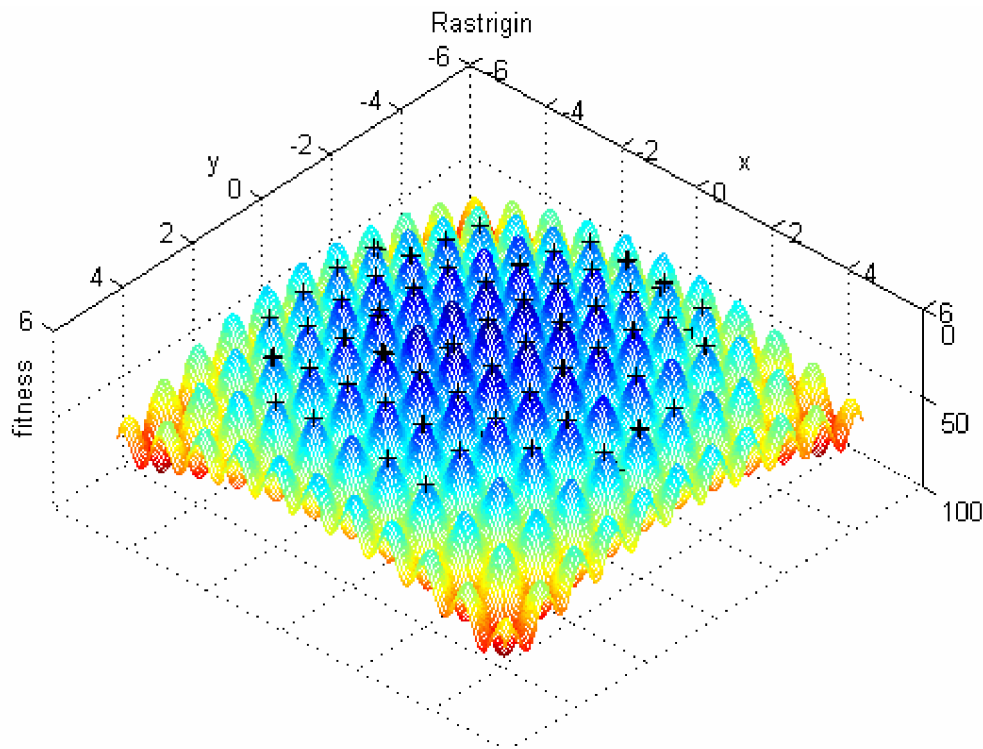
CLONALG	
Πληθυσμός	$population=155$
Κλάσμα επιλογής βέλτιστων αντισωμάτων για κλωνοποίηση	$n=1$
Ομοιόμορφη κλωνοποίηση με $N_c$ κλώνους ανά αντίσωμα	$N_c=10$
Αριθμός χειρότερων αντισωμάτων για αντικατάσταση	$d=5$
Αριθμός μεταβλητών για μετάλλαξη	$m=1$
Παράμετρος ομαλότητας (ή βήματος) μετάλλαξης	$p=0.2$

**Πίνακας Γ.6.3** Διαρρύθμιση opt-aiNet προσανατολισμένη στην εύρεση όσο το δυνατόν περισσότερων τοπικών ελαχίστων

opt-aiNet	
Αρχικός πληθυσμός	<i>population=20</i>
Κλάσμα επιλογής βέλτιστων αντισωμάτων για κλωνοποίηση	<i>n=1</i>
Ομοιόμορφη κλωνοποίηση με $N_c$ κλώνους ανά αντίσωμα	$N_c=10$
Κλάσμα νέων αντισωμάτων για εισαγωγή στον πληθυσμό	<i>d=0.3</i>
Αριθμός μεταβλητών για μετάλλαξη	<i>m=1</i>
Παράμετρος ομαλότητας (ή βήματος) μετάλλαξης	<i>p=0.2</i>
Κατώφλι ομοιότητας μέσης καταλληλότητας (κατώφλι μεταδυναμικής)	<i>av_fit_threshold=1</i>
Κατώφλι συγγένειας αντισωμάτων	<i>affinity_threshold=0.5</i>

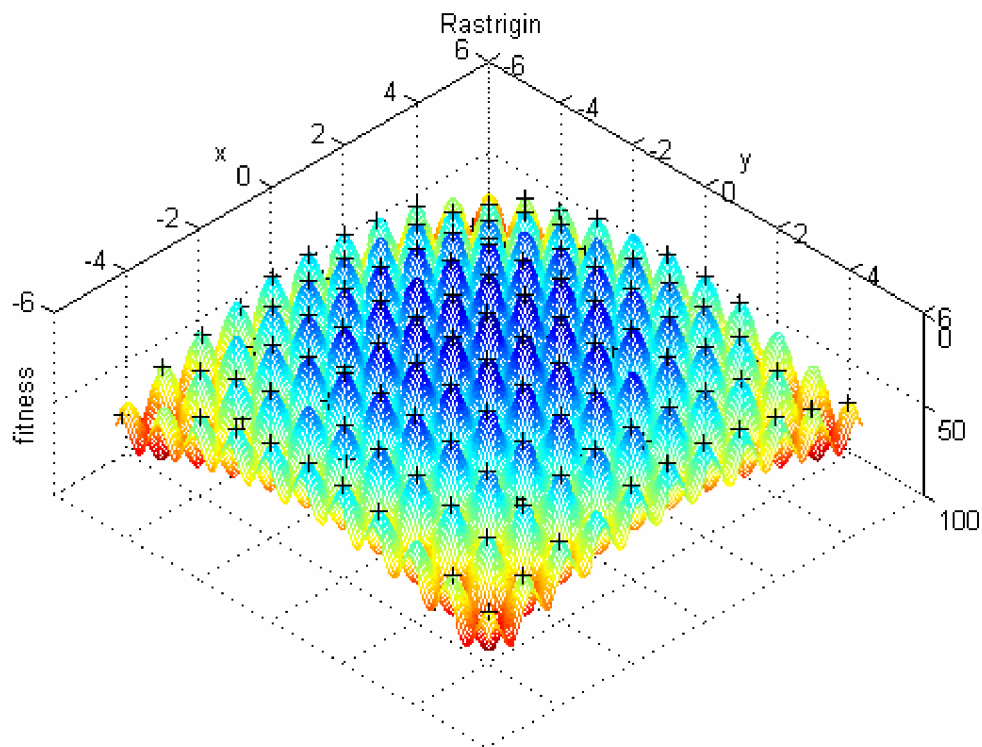
Το πείραμα εκτελέστηκε μόνο μία φορά και τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

Ο αλγόριθμος CLONALG, μετά από 25 γενιές και 39.030 υπολογισμούς της συνάρτησης καταλληλότητας Rastrigin, κατάφερε να εντοπίσει 57 από τα 121 τοπικά ελάχιστα, μεταξύ των οποίων και το γενικό ελάχιστο ( $f_{Rastrigin_{min}}$  **N 0,00013**) (Σχήμα Γ.6.3). Κριτήριο τερματισμού ήταν ο συγκεκριμένος αριθμός γενεών.



**Σχήμα Γ.6.3** Ο αλγόριθμος CLONALG βρήκε 57 από τα συνολικά 121 τοπικά ελάχιστα. (Η συνάρτηση Rastrigin απεικονίζεται αντεστραμμένη ενώ με + συμβολίζονται τα αντισώματα-λύσεις του προβλήματος).

Ο αλγόριθμος opt-aiNet, μετά από 27 γενιές και 18.907 υπολογισμούς, με μέσο πληθυσμό 68,7 και τελικό 137, εντόπισε 106 από τα 121 τοπικά ελάχιστα, μεταξύ των οποίων και το γενικό ελάχιστο ( $f_{Rastrigin_{min}} = 0,00120$ ) (Σχήμα Γ.6.4). Σε αυτήν την περίπτωση, ως κριτήριο τερματισμού ορίστηκε η ισορροπία του Ανοσοποιητικού Δικτύου, δηλαδή η σταθερότητα του πληθυσμού των αντισωμάτων σε δυο διαδοχικές γενιές μετά το πέρας της φάσης της μεταδυναμικής της τελευταίας από αυτές.



**Σχήμα Γ.6.4** Ο αλγόριθμος opt-aiNet βρήκε 106 από τα συνολικά 121 τοπικά ελάχιστα.

## 7. Αποτελέσματα στις 10 διαστάσεις

Στις 10 διαστάσεις συγκρίνονται οι αλγόριθμοι ΤΑΣ και ο Γενετικός στη βελτιστοποίηση όλων των συναρτήσεων δοκιμής που παρουσιάστηκαν στην παράγραφο Γ.1.

Σε όλες τις περιπτώσεις κριτήριο τερματισμού της εκτέλεσης αποτελεί η προσέγγιση του γενικού βέλτιστου με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου (π.χ. για τη συνάρτηση Rastrigin  $f_{Rastrigin} < 0.1$ ), ενώ μέτρο σύγκρισης αποτελούν οι συνολικοί υπολογισμοί της καταλληλότητας. Τα αποτελέσματα αποτελούν μέσες τιμές μετά από δέκα εκτελέσεις της κάθε δοκιμής, ενώ παρουσιάζονται και οι μέγιστοι και ελάχιστοι αριθμοί υπολογισμών που σημειώθηκαν κάθε φορά στις δέκα εκτελέσεις.

Ο Γενετικός έχει σε όλες τις περιπτώσεις την ίδια διαρρύθμιση (Πίνακας Γ.5) με πληθυσμό χρωμοσωμάτων 100, εκτός από το πρόβλημα της συνάρτησης Rosenbrock όπου έχει πληθυσμό 1.000. Η διαρρύθμιση των αλγορίθμων ΤΑΣ είναι αυτή που εισήχθη στις παραγράφους Γ.2 και Γ.3 (Πίνακες Γ.2 και Γ.3) με μικρές αλλαγές που θα αναφέρονται κάθε φορά.

### α. Rastrigin

Οι αλλαγές στη διαρρύθμιση των αλγορίθμων ΤΑΣ αφορούν μόνο το  $av\_fit\_threshold=0,1$  (από 1) και το  $affinity\_threshold=8$  (από 1) για τον opt-aiNet. Τα αποτελέσματα δίνονται στον Πίνακα Γ.7.1:

**Πίνακας Γ.7.1** Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Rastrigin στις 10 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Rastrigin}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0,0671	52,2	<b>2.672,2</b>	1.438	4.243
opt-aiNet	0,0728	40,9	<b>3088,5</b>	2.001	4.978
Γενετικός	0,0838	3.419,4	<b>341.940</b>	158.000	784.400

Αξίζει να αναφερθεί ότι η μέση τιμή στις 10 δοκιμές του μέσου πληθυσμού στον αλγόριθμο opt-aiNet ήταν 12,4 ενώ η αντίστοιχη τιμή για τον τελικό πληθυσμό ήταν 14,9.



### β. Sphere

Η διαρρύθμιση των αλγορίθμων για αυτό το πρόβλημα είναι αυτούσια αυτή των Πινάκων Γ.2 και Γ.3. Στον Πίνακα Γ.7.2 φαίνονται τα αποτελέσματα της δοκιμής:

Πίνακας Γ.7.2 Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Sphere στις 10 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Sphere}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0,0438	6,4	336,4	214	571
opt-aiNet	0,0425	5,2	294,5	216	485
Γενετικός	0,0599	263,4	26.340	11.200	58.300

Η μέση τιμή του μέσου πληθυσμού στον αλγόριθμο opt-aiNet ήταν 10,8 ενώ αυτή του τελικού, 12,5.

### γ. Rosenbrock

Η αλλαγή για αυτό το πρόβλημα στη μέχρι τώρα διαρρύθμιση των αλγορίθμων, αφορά τον πληθυσμό των αντισωμάτων στον αλγόριθμο CLONALG ο οποίος αυξάνεται από  $population=10$  σε  $population=200$ , και στο κλάσμα των αντισωμάτων που επιλέγονται για κλωνοποίηση: από  $n=0,1$ , γίνεται  $n=1$  για τον CLONALG και  $n=0,2$  για τον opt-aiNet. Τα αποτελέσματα συγκεντρώνονται στον Πίνακα Γ.7.3:

Πίνακας Γ.7.3 Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Rosenbrock στις 10 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Rosenbrock}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0,0785	25,9	142.416,9	33.146	296.714
opt-aiNet	0,0913	277,8	334.263,2	12.083	607.433
Γενετικός	0,1112	99.760,6	99.760.600	99.189.000	100.000.000

Οι μέσες τιμές για το μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 62,7 και 137 αντίστοιχα. Ο Γενετικός δεν μπόρεσε να πετύχει σε δύο από τις δέκα συνολικά εκτελέσεις της δοκιμής την απαιτούμενη ακρίβεια στο μέγιστο διαθέσιμο αριθμό γενεών που ήταν 100.000 (δηλ. συνολικά 100.000.000 υπολογισμοί της καταλληλότητας).

#### δ. Βηματική

Η συνάρτηση αυτή απαιτεί αλλαγή στη διαρρύθμιση των Πινάκων Γ.2 και Γ.3 μόνο της παραμέτρου  $p$  της συνάρτησης μετάλλαξης, η οποία αυξάνεται από  $p=1$  σε  $p=2$  και για τους δύο αλγορίθμους. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα Γ.7.4:

Πίνακας Γ.7.4 Αποτελέσματα δοκιμών στη βηματική συνάρτηση στις 10 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Step}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0	3,9	208,9	112	367
Opt-aiNet	0	3,8	221	111	315
Γενετικός	0	62,3	6.230	2.700	11.100

Οι μέσες τιμές για το μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 10,8 και 13 αντίστοιχα.

#### ε. Michalewicz

Σε αυτό το πρόβλημα επιλέχθηκε  $p=2$  και  $n=0,3$  για τον αλγόριθμο CLONALG και  $p=2,5$  και  $affinity\_threshold=2,5$  (το κατώφλι συγγένειας μεταξύ των αντισωμάτων) για τον opt-aiNet. Όλες οι υπόλοιπες παράμετροι παίρνουν τις γνωστές τιμές των Πινάκων Γ.2 και Γ.3. Τα αποτελέσματα συγκεντρώνονται στον Πίνακα Γ.7.1:

Πίνακας Γ.7.5 Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Michalewicz στις 10 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Michalewicz}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	9,6082	2.490,3	226.627,3	133.234	334.526
Opt-aiNet	9,6199	1607,1	340.337,5	144.336	518.093
Γενετικός	9,6310	15.755,4	1.575.540	931.600	2.119.500

Η μέση τιμή του μέσου πληθυσμού στον αλγόριθμο opt-aiNet ήταν 21,2 ενώ αυτή του τελικού, 22,1

#### στ. Τετάρτου βαθμού με γκαουσιανό θόρυβο

Η διαρρύθμιση των αλγορίθμων για αυτό το πρόβλημα είναι αυτούσια αυτή των Πινάκων Γ.2 και Γ.3. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα Γ.7.6.

**Πίνακας Γ.7.6** Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση τετάρτου βαθμού με γκαουσιανό θόρυβο στις 10 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Quartic\_Noise}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	-0,3170	12,7	657,7	61	4.651
opt-aiNet	-0,0369	6	742,6	111	5.567
Γενετικός	-0,6458	1,3	130	100	200

Οι μέσες τιμές για το μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 11,8 και 15,1 αντίστοιχα.

## 8. Αποτελέσματα στις 100 διαστάσεις

Στις 100 διαστάσεις έγιναν οι ίδιες δοκιμές με τις 10 διαστάσεις. Κριτήριο τερματισμού αυτή τη φορά, όμως, ήταν η προσέγγιση του γενικού βέλτιστου στη μονάδα (π.χ. για τη συνάρτηση Rastrigin  $f_{Rastrigin} < 1$ ). Τα αποτελέσματα είναι και εδώ μέσες τιμές σε σύνολο δέκα εκτελέσεων της κάθε δοκιμής.

Ο Γενετικός Αλγόριθμος έχει και σε αυτό το πείραμα την ίδια διαρρύθμιση (Πίνακας Γ.5) με πληθυσμό χρωμοσωμάτων 100, με εξαίρεση πάλι τη συνάρτηση Rosenbrock όπου έχει πληθυσμό 1000, αλλά και τη Michalewicz με πληθυσμό 500. Το ίδιο συμβαίνει με τη διαρρύθμιση των CLONALG και opt-aiNet των Πινάκων Γ.2 και Γ.3, με τις όποιες επιμέρους αλλαγές να αναφέρονται στη συνέχεια.

### α. Rastrigin

Μόνη εξαίρεση στη διαρρύθμιση των αλγορίθμων αποτελεί το κατώφλι της μέσης καταλληλότητας, δηλαδή το κατώφλι της μεταδυναμικής, για τον opt-aiNet, το οποίο μειώνεται από  $av\_fit\_threshold=1$  σε  $av\_fit\_threshold=0,1$ . Τα αποτελέσματα κατά μέσο όρο σε σύνολο 10 δοκιμών δίνονται στον Πίνακα Γ.8.1.

**Πίνακας Γ.8.1** Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Rastrigin στις 100 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Rastrigin}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0,951	478,1	25.349,3	19.492	27.703
opt-aiNet	0,967	328,2	31.432,6	27.717	36.090
Γενετικός	0,970	71.567	7.156.700	6.448.000	7.618.400

Αξίζει να αναφερθεί ότι η μέση τιμή στις 10 δοκιμές του μέσου πληθυσμού στον αλγόριθμο opt-aiNet ήταν 13,9 ενώ η αντίστοιχη τιμή για τον τελικό πληθυσμό ήταν 15,8.

### β. Sphere

Η διαρρύθμιση των αλγορίθμων για αυτό το πρόβλημα είναι πανομοιότυπη με αυτή του προηγούμενου πειράματος που χρησιμοποιήθηκε για τη συνάρτηση Rastrigin (δηλ. με *av\_fit\_threshold*=0,1). Στον Πίνακα Γ.8.2 φαίνονται τα αποτελέσματα της δοκιμής:

**Πίνακας Γ.8.2** Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Sphere στις 100 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Sphere}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0,737	68,3	<b>3.493,3</b>	2.968	4.396
opt-aiNet	0,711	54,4	<b>3.445,1</b>	2.554	4.119
Γενετικός	0,959	9.054,3	<b>905.430</b>	721.100	1.044.600

Η μέση τιμή του μέσου πληθυσμού στον αλγόριθμο opt-aiNet ήταν 11,4 ενώ αυτή του τελικού, 14,9.

### γ. Rosenbrock

Η αλλαγή στη συνήθη διαρρύθμιση των αλγορίθμων για αυτό το πρόβλημα, αφορά τον πληθυσμό των αντισωμάτων στον αλγόριθμο CLONALG ο οποίος γίνεται *population*=500, και στο κλάσμα των αντισωμάτων που επιλέγονται για κλωνοποίηση το οποίο αυξάνεται σε *n*=1 και για τους δύο αλγορίθμους. Τα αποτελέσματα συγκεντρώνονται στον Πίνακα Γ.8.3:

**Πίνακας Γ.8.3** Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Rosenbrock στις 100 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Rosenbrock}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0,968	2.577,7	<b>41.117.392,7</b>	4.642.241	121.882.091
opt-aiNet	0,980	11.593,5	<b>51.216.834,1</b>	8.891.571	104.170.757
Γενετικός	176,819	100.000	<b>100.000.000</b>	100.000.000	100.000.000

Οι μέσες τιμές για το μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 133,8 και 421,1 αντίστοιχα. Φαίνεται ότι ο Γενετικός απέιχε πολύ από το να βρει το γενικό

ελάχιστο με την απαιτούμενη ακρίβεια. Η ελάχιστη τιμή που πέτυχε στο μέγιστο των 100.000.000 υπολογισμών της καταλληλότητας ήταν 109,152 και η μέγιστη 228,800.

Μόνο για αυτήν τη συνάρτηση το πείραμα επαναλήφθηκε και για τα κριτήρια τερματισμού  $f_{Rastrigin} < 10$ ,  $f_{Rastrigin} < 50$ , και  $f_{Rastrigin} < 100$  με την ίδια ακριβώς διαρρύθμιση των αλγόριθμων, αλλά χωρίς τη σύγκριση με το Γενετικό. Τα αποτελέσματα φαίνονται στους Πίνακες Γ.8.4, Γ.8.5 και Γ.8.6 αντίστοιχα.

**Πίνακας Γ.8.4** Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Rosenbrock στις 100 διαστάσεις για  $f_{Rastrigin} < 10$

Αλγόριθμος	$f_{Rosenbrock}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	9,080	422,5	6.739.797,5	734.246	15.504.872
opt-aiNet	8,898	8.073,7	14.481.858,3	5.711.126	27.376.046

Σε αυτήν την περίπτωση οι μέσες τιμές για τον μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 67,7 και 176,3 αντίστοιχα.

**Πίνακας Γ.8.5** 4 Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Rosenbrock στις 100 διαστάσεις για  $f_{Rastrigin} < 50$

Αλγόριθμος	$f_{Rosenbrock}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	43,778	491,9	7.846.796,9	1.755.110	14.659.469
opt-aiNet	44,144	6.976,9	11.421.745,1	515.941	34.082.809

Εδώ, οι μέσες τιμές για το μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 57,8 και 141 αντίστοιχα.

**Πίνακας Γ.8.6** 4 Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Rosenbrock στις 100 διαστάσεις για  $f_{Rastrigin} < 100$

Αλγόριθμος	$f_{Rosenbrock}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	93,313	58,6	935.228,6	271.667	2.313.395
opt-aiNet	97,7463	2.499,5	1.119.298,2	105.967	3.447.365

Τέλος, σε αυτήν την περίπτωση οι μέσες τιμές για τον μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 19,7 και 34,1 αντίστοιχα.

#### δ. Βηματική

Η συνάρτηση αυτή απαιτεί, όπως και στις 10 διαστάσεις, αλλαγή στη διαρρύθμιση των Πινάκων Γ.2 και Γ.3 της παραμέτρου  $p$  της συνάρτησης μετάλλαξης, η οποία αυξάνεται από  $p=1$  σε  $p=2$  και για τους δύο αλγορίθμους. Επίσης, για τον opt-aiNet γίνεται πάλι  $av\_fit\_threshold=0,1$ . Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα Γ.8.7:

Πίνακας Γ.8.7 Αποτελέσματα δοκιμών στη βηματική συνάρτηση στις 100 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Step}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0	59,8	<b>3.059,8</b>	2.458	3.886
opt-aiNet	0	47	<b>3.489,8</b>	2.368	6.551
Γενετικός	0	5.295,8	<b>529.580</b>	351.000	801.000

Οι μέσες τιμές για το μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 12,2 και 16,4 αντίστοιχα.

#### ε. Michalewicz

Σε αυτό το πρόβλημα επιλέχθηκε  $p=2$  και για τους δύο αλγορίθμους, καθώς και  $av\_fit\_threshold=0.001$  και  $affinity\_threshold=10$  (το κατώφλι συγγένειας μεταξύ των αντισωμάτων) για τον opt-aiNet. Όλες οι υπόλοιπες παράμετροι παίρνουν τις γνωστές τιμές των Πινάκων Γ.2 και Γ.3. Τα αποτελέσματα συγκεντρώνονται στον Πίνακα Γ.8.8:

Πίνακας Γ.8.8 Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση Michalewicz στις 100 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Michalewicz}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	99,029	44.590,3	<b>2.274.115,3</b>	1.564.690	3.608.209
Opt-aiNet	99,028	17.126,2	<b>2.835.732,7</b>	2.150.108	4.844.564
Γενετικός	99,009	176.059,8	<b>88.029.900</b>	82.427.000	94.562.500

Η μέση τιμή του μέσου πληθυσμού στον αλγόριθμο opt-aiNet ήταν 21,1 ενώ αυτή του τελικού, 19,5.

#### στ. Τετάρτου βαθμού με γκαουσσισιανό θόρυβο

Η διαρρύθμιση των αλγορίθμων για αυτό το πρόβλημα είναι η ίδια με τις συναρτήσεις Rastrigin και Sphere (δηλ. με μόνη αλλαγή από αυτή των Πινάκων Γ.2 και Γ.3 την  $av\_fit\_threshold=0,1$ ). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα Γ.8.9:

**Πίνακας Γ.8.9** Αποτελέσματα δοκιμών στη συνάρτηση τετάρτου βαθμού με γκαουσσισιανό θόρυβο στις 100 διαστάσεις

Αλγόριθμος	$f_{Quartic\_Noise}$	Γενιές	Υπολογισμοί	Ελάχιστοι Υπολογισμοί	Μέγιστοι Υπολογισμοί
CLONALG	0,510	51,2	<b>2.626,3</b>	1.183	3.682
opt-aiNet	0,661	32,3	<b>2.032,7</b>	1.394	3.433
Γενετικός	0,828	1.071,6	<b>107.160</b>	67.400	158.100

Οι μέσες τιμές για το μέσο και τελικό πληθυσμό του opt-aiNet ήταν 11,4 και 15,2 αντίστοιχα.

## 9. Συμπεράσματα από τις δοκιμές

Στον Πίνακα Γ.9.1 συγκεντρώνονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των δοκιμών στα προβλήματα 10 και 100 διαστάσεων. Για κάθε πρόβλημα και κάθε συνάρτηση δοκιμής σημειώνονται ο μέσος αριθμός απαραίτητων υπολογισμών της συνάρτησης καταλληλότητας ( $Y$ ) και ο μέσος αριθμός γενεών ( $G$ ) μέχρι την εύρεση του γενικού βέλτιστου με την απαιτούμενη ακρίβεια όπως περιγράφηκε στις προηγούμενες παραγράφους σε σύνολο 10 ιδανικών εκτελέσεων της κάθε δοκιμής. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα των δοκιμών μπορεί να συμπεράνει κανείς τα εξής:

1. Η επίδοση των αλγορίθμων ΤΑΣ είναι καλύτερη από αυτή του Γενετικού Αλγορίθμου (Γ.Α. στο εξής) περίπου από 5 φορές (Michalewicz στις 10 διαστάσεις) μέχρι 300 (Rosenbrock στις 10 διαστάσεις, Sphere στις 100 διαστάσεις) με εξαίρεση τη συνάρτηση τετάρτου βαθμού με γκαουσσισιανό θόρυβο μόνο στις 10 διαστάσεις, όπου υπερέχει κατά 4 με 5 φορές περίπου ο Γ.Α. Επίσης, στο πρόβλημα της συνάρτησης Rosenbrock στις 100 διαστάσεις ο Γ.Α. απέχει κατά πολύ να βρει τη λύση (καλύτερη επίδοση  $f_{Rosenbrock}$  **N109,152**) με το πέρας 100.000.000 υπολογισμών.

Ωστόσο, θα ήταν μάλλον βιαστικό το συμπέρασμα της υπεροχής των αλγορίθμων Γ.Α.Σ. καθώς πιθανόν η διαρρύθμιση του Γ.Α. δεν είναι η ιδανική. Για παράδειγμα, αν είχε χρησιμοποιηθεί δυαδική αναπαράσταση για τα χρωμοσώματα αντί αυτής των πραγματικών αριθμών, ίσως τα αποτελέσματα να ήταν καλύτερα για τον Γ.Α.

Σίγουρα, πάντως, φαίνεται η επίδοση των αλγορίθμων ΤΑΣ να είναι τουλάχιστον συγκρίσιμη με αυτή του Γ.Α.

2. Η επίδοση του CLONALG σε συνολικούς υπολογισμούς της συνάρτησης καταλληλότητας στην εύρεση του γενικού βέλτιστου όσο το δυνατόν πιο γρήγορα, είναι από λίγο έως αρκετά καλύτερη από αυτήν του opt-aiNet. Αυτό μπορεί κατά πάσα πιθανότητα να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ο μέσος πληθυσμός αντισωμάτων του opt-aiNet είναι μεγαλύτερος από τον πληθυσμό του CLONALG, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το υπολογιστικό κόστος για τον πρώτο. Παρόλα αυτά η επίδοσή τους σε χρόνο εκτέλεσης ίσως να μη διαφέρει πολύ, διότι ο opt-aiNet χρειάζεται λιγότερες γενιές από τον CLONALG για βρει το γενικό βέλτιστο.

3. Ο αλγόριθμος opt-aiNet είναι πιο ικανός σε σχέση με τον CLONALG στην εύρεση όσο το δυνατόν περισσότερων τοπικών βέλτιστων. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στη μεταδυναμική του δικτύου η οποία είναι υπεύθυνη για την απομάκρυνση των όμοιων αντισωμάτων από τον πληθυσμό, καθώς και για την είσοδο στο δίκτυο νέων αντισωμάτων. Με αυτόν τον τρόπο ο πληθυσμός των αντισωμάτων ακολουθεί τον αριθμό των τοπικών βέλτιστων που ανακαλύπτονται κατά την εκτέλεση του αλγορίθμου. Έτσι, όταν τελικά ο πληθυσμός του δικτύου ισορροπήσει, ο αλγόριθμος τερματίζει έχοντας ανακαλύψει μεγάλο αριθμό τοπικών βέλτιστων.

Γενικά, οι αλγόριθμοι ΤΑΣ φαίνεται να ενδείκνυνται για προβλήματα όπου ενδιαφέρει η εύρεση πολλών βέλτιστων λύσεων.

4. Οι αλγόριθμοι ΤΑΣ που υλοποιήθηκαν δοκιμάστηκαν με επιτυχία σε προβλήματα μεγάλου αριθμού διαστάσεων (100 διαστάσεις), πράγμα που είναι ένδειξη ότι πιθανόν να είναι ικανοί να λύσουν αρκετά δύσκολα προβλήματα.



**Πίνακας I.9.1** Σύνοψη των αποτελεσμάτων των δοκιμών στις 10 και 100 διαστάσεις: μέσες τιμές των απαραίτητων υπολογισμών της συνάρτησης καταλληλότητας ( $\bar{Y}$ ) και των γενεών ( $\Gamma$ ) για τις οποίες εκτελείται ο αλγόριθμος μέχρι να εντοπισθεί το γενικό βέλτιστο της συνάρτησης. Ο Γ.Α. (G.A.) δεν καταφέρνει να εντοπίσει το γενικό ελάχιστο της συνάρτησης Rosenbrock στις 100 διαστάσεις. Η καλύτερη τιμή που πετυχαίνει είναι 109,152.

Συνάρτηση Δοκιμής	Δοκιμές στις 10 διαστάσεις			Δοκιμές στις 100 διαστάσεις		
	CLONALG	opt-aiNet	GA	CLONALG	opt-aiNet	GA
Rastrigin	$\bar{Y}$ 2.672,2	3.088,5	341.940	25.349,3	31.432,6	7.156.700
	$\Gamma$ 52,2	40,9	3.419,4	478,1	328,2	71.567
Sphere	$\bar{Y}$ 336,4	294,5	26.340	3.493,3	3.445,1	905.430
	$\Gamma$ 6,4	5,2	263,4	68,3	54,4	9.054,3
Rosenbrock	$\bar{Y}$ 142.416,9	334.263,2	99.760.600	41.117.392,7	51.216.834,1	100.000.000
	$\Gamma$ 25,9	277,8	99.760,6	2.577,7	11.593,5	100.000
Βηματική	$\bar{Y}$ 208,9	221	6.230	3.059,8	3.489,8	529.580
	$\Gamma$ 3,9	3,8	62,3	59,8	47	5.295,8
Michalewicz	$\bar{Y}$ 226.627,3	340.337,5	1.575.540	2.274.115,3	2.835.732,7	88.029.900
	$\Gamma$ 2.490,3	1.607,1	15.755,4	44.590,3	17.126,2	176.059,8
Τετάρτου βαθμού με γκαουσιανό θόρυβο	$\bar{Y}$ 657,7	742,6	130	2.626,3	2.032,7	167.160
	$\Gamma$ 12,7	6	1,3	51,2	32,2	1.071,6

5. Ακόμη, η επίδοσή τους στην συνάρτηση τετάρτου βαθμού με γκαουσιανό θόρυβο ήταν ικανοποιητική, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι χαρακτηρίζονται από ανοχή στο θόρυβο.

6. Επιπλέον, δεν κάνουν χρήση καμιάς πληροφορίας για την κλίση της συνάρτησης καταλληλότητας και δεν απαιτούν αναλυτική συνεχή και ομαλή έκφραση για αυτήν, οπότε ενδείκνυνται για προβλήματα για τα οποία δεν είναι δυνατόν να οριστεί μια τέτοια αναπαράσταση.

7. Επίσης, χρησιμοποιούν πολύ απλούς τελεστές (σημειακή μετάλλαξη μαζί με μια επιλογή των καλύτερων αντισωμάτων βασισμένη σε κατάταξή τους από το καλύτερο προς το χειρότερο). Δε χρησιμοποιούν διασταύρωση, ούτε υπολογίζουν κανένα είδος παραγώγου. Επομένως, εμφανίζουν σχετικά χαμηλό υπολογιστικό κόστος.

8. Από την άλλη μεριά, διαθέτουν αρκετά μεγάλο αριθμό παραμέτρων ρυθμιζόμενων από το χρήστη, κάτι που δυσκολεύει τη χρήση τους.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι για να βγουν πιο αξιόπιστα συμπεράσματα τόσο για την ικανότητα των αλγορίθμων και την απόδοσή τους σε δύσκολα προβλήματα όσο και για τη συμπεριφορά τους και την εξάρτησή τους από τις τιμές που παίρνουν οι διάφορες παράμετροί τους, είναι ανάγκη να γίνει μεγαλύτερος αριθμός δοκιμών και μάλιστα, σε πραγματικά προβλήματα.

## Βιβλιογραφία

1. **Adleman, L. M. (1994)** Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems, *Science*, 266, pp. 1021-1024.
2. **Bersini, H. (1991)** Immune Network and Adaptive Control, In *Proc. of the First European Conference on Artificial Life*, MIT Press, pp. 217-226.
3. **Bersini, H. & Varela, F. (1990)** Hints for Adaptive Problem Solving Gleaned from Immune Networks, *Parallel Problem Solving from Nature*, pp. 343-354.
4. **Bersini, H. & Varela, F. (1991)** The Immune Recruitment Mechanism: A Selective Evolutionary Strategy, In *Proc. of the Int. Conference on Genetic Algorithms*, pp. 520-526.
5. **Bradley, D. W. & Tyrrell, A. M. (2000)** Immunotronics: Hardware Fault Tolerance Inspired by the Immune System, *Lecture Notes in Computer Science*, 1801, pp. 11-20.
6. **Brzezaniak, Z. & Zastawniak, T. (1999)** *Basic Stochastic Processes*, Springer.
7. **Burnet, F., M. (1959)** *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*, Cambridge University Press.
8. **Cooke, D. E. & Hunt, J. E. (1995)** Recognizing Promoter Sequences Using an Artificial Immune System, In *Proc. of Intelligence Systems in Molecular Biology*, pp. 89-97.
9. **Dasgupta, D. (1999a)** Information Processing Mechanisms of the Immune System, in D. Corne, M. Dorigo & F. Glover (eds.) *New Ideas of Optimization*, McGraw Hill, London, pp. 125-130.
10. **Dasgupta, D. (1999b)** Immunity-Based Intrusion Detection System: A General Framework, In *Proc. of the 22<sup>nd</sup> NISSC*, 1, pp. 147-160.
11. **Dasgupta, D., Cao, Y. & Yang, C. (1999)** An Immunogenetic Approach to Spectra Recognition, In *Proc. of the Genetic and Evolutionary Computation Conference*, pp. 149-155.
12. **Dasgupta, D. & Balachandran, S., Yu, S., Majumdar, N. & Nino, F. (2006)** Artificial Immune Systems: A Bibliography, *CS Technical Report*, No. CS-04-003, Version 5.4, January 2006.

13. **Deaton, R., Garzon, M., Rose, J. A., Murphy, R. C., Stevens, Jr., S. E. & Franceschetti, D. R. (1997)** A DNA Based Artificial Immune System for Self-Nonself Discrimination, In *Proc. of the IEEE System, Man, and Cybernetics*, pp. 862-866.
14. **de Castro, L. N. & Von Zuben F. J. (2001a)** Automatic Determination of Radial Basis Function: An Immunity-Based Approach, *International Journal of Neural Systems*, Special Issue on Non-Gradient Learning Techniques, 11(6), pp. 523-535.
15. **de Castro, L. N. & Von Zuben F. J. (2001b)** aiNet: An Artificial Immune Network for Data Analysis, In *Data Mining: A Heuristic Approach*, H. A. Abbass, R. A. Sarker, and C. S. Newton (eds.), Idea Group Publishing, USA, Chapter XII, pp. 231-259.
16. **de Castro, L. N. & Timmis, J. (2002a)** *Artificial Immune Systems: A New Computational Intelligence Approach*, Springer Verlag, Heidelberg Germany (ISBN: 1 – 85233 – 594 – 7).
17. **de Castro, L. N. & Timmis J. (2002b)** An Artificial Immune Network for Multimodal Function Optimization. In *IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC '02)*, Vol. 1, pp. 669-674, May 2002, Hawaii, USA.
18. **de Castro, L. N. & Von Zuben F. J. (2002)** Learning and Optimization Using the Clonal Selection Principle. In *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, Vol. 6, No. 3, pp. 239-252, June 2002.
19. **De Jong, K. (1975)** *An analysis of the behaviour of a class of genetic adaptive systems*, PhD thesis, University of Michigan
20. **Farmer, J. D., Kauffman, S. A, Packard, N. H. & Perelson, A. S. (1987)** Adaptive Dynamic Networks as Models for the Immune System and Autocatalytic Sets. In *Annals of the New York Academy of Sciences*, V. 504, pp.118-131.
21. **Farmer, J. D., Packard, N. H. & Perelson, A. S. (1986)** The Immune System, Adaptation and machine Learning. In *Physica*, 22D, pp. 852-857.
22. **Fogel, D. B. (2000)** *Evolutionary Computation: Towards a New Philosophy of Machine Intelligence*, IEEE Press 2<sup>nd</sup> edn., Piscataway, NJ.
23. **Forrest, S., Hofmeyr, S. A. & Somayaji, A. (1997)** Computer Immunology, *Communications of the ACM*, 40(10), pp. 88-96.

24. **Forrest, S., Javornik, B., Smith, R. E. & Perelson, A. S. (1993)** Using Genetic Algorithms to Explore Pattern Recognition in the Immune System, *Evolutionary Computation*, 1(3), pp. 191-211.
25. **Forrest, S. & Perelson, A. (1991)** Genetic Algorithms and the Immune System, In *Proc. of the Parallel Problem Solving from Nature*, H.-P. Schwefel & R. Manner (eds.), Springer-Verlag.
26. **Forrest, S., Perelson, A., Allen, L. & Cheruki, R. (1994)** Self – Nonself Discrimination in a Computer, In *Proceedings of the IEEE Symposium on Research in Security and Privacy*, pp. 202-212.
27. **Fukuda, T., Mori, K. & Tsukiama, M. (1999)** Parallel Search for Multi-Modal Function Optimization with Diversity and Learning of Immune Algorithm, In D. Dasgupta (ed.), *Artificial Immune Systems and Their Applications*, Springer-Verlag, pp. 210-220.
28. **Grimmett, G. R. & Stirzaker, D. R. (1982)** *Probability and Random Processes*, Oxford University Press.
29. **Gu, J., Lee, D., Park, S. & Sim, K. (2000)** An Immunity-Based Security Layer Model, In *Proc. of the Genetic and Evolutionary Computation Conference, Workshop on Artificial Immune Systems and Their Applications*, pp. 47-48.
30. **Hajela, P. & Yoo, J. S. (1999)** Immune Network Modelling in Design Optimization, In *New Ideas in Optimization*, D. Corne, M. Dorigo & F. Glover (eds.), Mc Grow Hill, London, pp. 203-215.
31. **Hamming R.W. (1950)** Error-detecting and error-correcting codes, *Bell System Technical Journal*, 29(2):147-160.1950.
32. **Harmer, P. K. & Lamont, G.B. (2000)** An Agent Based Architecture for a Computer Virus Immune System. In *GECCO-2000: Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference, Workshop on Artificial Immune Systems and their Applications*, July 8-12, 2000, Las Vegas, Nevada USA, pp. 45-46.
33. **Hart, E. & Ross, P. (1999)** An Immune System Approach to Scheduling in Changing Environments, In *Proc. of the Genetic and Evolutionary Computation Conference*, pp. 1559-1566.
34. **Hoffman, G. W. (1986)** A Neural Network Model Based on the Analogy with the Immune System. In *Journal of Theoretical Biology*, V. 122, pp. 33-67.

35. **Hoffman, G. W., Benson, M. W., Bree, G. M. & Kinahan, P. E. (1986)** A Teachable Neural Network Based on an Unorthodox Neuron, *Physica* 22D, pp. 233-246.
36. **Hofmeyr, S. A. & Forrest, S. (2000)** Architecture for an Artificial Immune System, *Evolutionary Computation*, 7(1), pp. 45-68.
37. **Hone, A. & Kelsey, A. (2004)** Optima, extrema and artificial immune systems, In Nicosia *et al.* 46, 80–90.
38. **Hone, A., Kelsey, J. & Timmis, J. (2003)** Chasing chaos, In R. Sarker *et al.*, editors, In *Proc. Congress on Evolutionary Computation*, 413–419, IEEE.
39. **Hunt, J. E., Cooke, D. E. & Holstein, H. (1995)** Case Memory and Retrieval Based on the Immune System. In *1<sup>st</sup> International Conference on Case-Based Reasoning. Published as Case-Based Reasoning Research & Development*, M. Weloso & A. Aamodt (eds), Lecture Notes in Artificial Intelligence, 1010, pp. 205-216.
40. **Jaccard, P. (1901)** Étude comparative de la distribution florale dans une portion des Alpes et des Jura. *Bull. Soc. Vaudoise Sci. Nat.* 37: 547-579.
41. **Janssen, M. A. (2001)** An Immune System Perspective on Ecosystem Management, *Conservation Ecology*, 5(1): 13.  
[Online] URL: <http://www.consecol.org/vol5/iss1/art13>
42. **Jerne, N.K. (1974)** Clonal Selection in a Lymphocyte Network, *Cellular Selection and Regulation in the Immune Response*, G. M. Edelman (ed.), Raven Press, N. Y., p. 39.
43. **Jun, J.-H., Lee, D.-W. & Sim, K.-B (1999)** Realization of Cooperative and Swarm Behavior in Distributed Autonomous Robotic Systems Using Artificial Immune System, In *Proc. of the IEEE System, Man, and Cybernetics*, 4, pp. 614-619.
44. **Kelsey, J. (2004)** An immune system-inspired function optimisation algorithm, *Master's thesis*, University of Kent
45. **Kelsey, J. and Timmis, J. (2003)** Immune inspired somatic contiguous hypermutation for function optimisation, In *Cantu-Paz et al.*, editors, *GECCO 2003*, Springer, volume 2723 of *LNCS*, 207–218.
46. **Kephart, J. O. (1994)** A Biologically Inspired Immune System for Computers, *Artificial Life IV Proceedings of The Fourth International Workshop on the*

*Synthesis and Simulation of Living Systems*, R. A. Brooks & P. Maes (eds.), MIT Press, pp. 130-139.

47. **Kephart, J. O., Sorkin, G. B., Swimmer, M. (1997a)** An Immune System for Cyberspace, In *Proc. of the IEEE Systems, Man, and Cybernetics Conference*, pp. 879-884.
48. **Kephart, J. O., Sorkin, G. B., Swimmer, M. , White, S. R. (1997b)** Blueprint for a Computer Immune System, Presented at the *International Conference Virus Bulletin*.
49. **Kim, J. & Bentley, P. (1999a)** The Human Immune System and Network Intrusion Detection, In *Proc. of the EUFIT'99*, CD-ROM.
50. **Kim, J. & Bentley, P. (1999b)** Negative Selection Niching by an Artificial Immune System for Network Intrusion Detection, In *Proc. of the Genetic and Evolutionary Computation Conference*, pp. 149-158.
51. **Krishnakumar, K. & Neidhoefer, J. (1999)** Immunized Adaptive Critic for an Autonomous Aircraft Control Application, In *Artificial Immune Systems and Their Applications*, D.Dasgupta (ed.), Springer-Verlag, pp. 221-241.
52. **Lee, D.-W., Jun, H.-B. & Sim, K.-B. (1999)** Artificial Immune System for Realization of Cooperative Strategies and Group Behavior in Collective Autonomous Mobile Robots, In *Proc. of the AROB'99*, pp. 232-235.
53. **Lee, D.-W. & Sim K.-B. (1997)** Artificial Immune Network-Based Cooperative Control in Collective Autonomous Mobile Robots, In *Proc. of the IEEE Int. Workshop on Robotics and Human Communication*, pp. 58-63.
54. **Michalewicz, Z. (1992)** *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*, Springer, Berlin, 1992.
55. **Mori, M., Tsukiyama, M. & Fukuda, T. (1993)** Immune Algorithm with Searching Diversity and it's Application to Resource Allocation Problem, *Trans. of the Institute of Electrical Engineers of Japan*, (in Japanese), 113-C(10), pp. 872-878.
56. **Nikolaev, N. I., Iba, H. & Slavov V. (1999)** Inductive Genetic Programming with Immune Network Dynamics, *Advances in Genetic Programming 3*, MIT Press, pp. 355-376.
57. **Okamoto, T. & Ishida, Y. (1999)** Multiagent Approach Against Computer Virus: An Immunity-Based System, In *Proc. of the AROB'99*, pp. 69-72.

58. **Ott., E. (1993)** *Chaos in dynamical systems*, Cambridge University Press.
59. **Peitgen, H.-O. & Richter, D.H. (1986)** *The Beauty of Fractals: Images of Complex Dynamical Systems*, Springer.
60. **Percus, J. K., Percus, O. E., & Perelson, A. S. (1993)** Predicting the Size of the T-cell Receptor and Antibody Combining Region from Consideration of Efficient Self-Nonself Discrimination, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, pp. 1691-1695.
61. **Perelson, A. S. (1989)** Immune Network Theory. In *Immunological Reviews*, V. 110, pp. 5-36.
62. **Perelson, A. S. & Oster, G. F. (1979)** Theoretical Studies of Clonal Selection: Minimal Antibody Repertoire Size and Reliability of Self – Nonself Discrimination. In *Journal of Theoretical Biology*, V. 81, pp. 645-670.
63. **Rastrigin, L. (1974)** Extremal Control Systems, In *Theoretical Foundations of Engineering Cybernetics Series*, Moscow, Nauka, Russian (1974).
64. **Rogers J.S. & Tanimoto, T.T. (1960)** A computer program for classifying plants, *Science*, 132:1115-1118.
65. **Russel, P.F. & Rao, T.R. (1940)** On habitat and association of species of anopheline larvae in south-eastern Madras, *J. Malaria Inst. India* 3: 153-178.
66. **Seiden, P. E. & Celada, F. (1992)** A Model for Simulating Cognate Recognition and Response in the Immune System. In *Journal of Theoretical Biology*, 158, pp. 329-357.
67. **Sieburg, H., McCutsan, H., Clay, O., Caballero, L. & Ostlund, J. (1990)** Simulation of HIV-infection in Artificial Immune Systems, *Physica D.*, 45, pp. 208-228.
68. **Sokal, R.R. & Michener, C.D. (1958)** *Statistical method for evaluating systematic relationships*, University of Kansas science bulletin, 38:1409--1438, 1958.
69. **Somayaji, A., Hofmeyr, S. A. & Forrest, S. (1997)** Principles of a Computer Immune System, *Proc. of the new Security Paradigms Workshop*, pp. 75-81.
70. **Starlab Research Laboratories**, [users.pandora.be/richard.wheeler1/ais/inn.html](http://users.pandora.be/richard.wheeler1/ais/inn.html)
71. **Stepney, S., Clark, J. A., Johnson C., Partridge D. & Smith R. E. (2003)** Artificial Immune Systems and the Grand Challenge for Non-Classical Computation. In Jon Timmis, Peter Bentley, Emma Hart (eds) *ICARIS 2003*:



*Second International Conference on Artificial Immune Systems, Edinburgh, UK, September 2003. Volume 2787 of Lecture Notes in Computer Science, pp 204-216, Springer.*

72. **Stepney, S., Smith, R.E., Timmis, J., Tyrrell, A. M., Neal, M. J. & Hone, A.N.W. (2005)** Conceptual Frameworks for Artificial Immune Systems. In *International Journal of Unconventional Computing*, Vol. 1 (3), pp. 315-338, Old City Publishing, Philadelphia, USA.
73. **Timmis, J. (1995)** Challenges for Artificial Immune Systems, In *Proc. of International Workshop on Natural and Artificial Immune Systems (NAIS 2005)*, Vietri sul Mare, Salerno, Italy, June 9-10, 2005.
74. **Timmis, J. (2000)** *Artificial Immune Systems: A Novel Data Analysis Technique Inspired by the Immune Network Theory*, Ph. D. Dissertation, Department of Computer Science, University of Wales, September.
75. **Timmis, J. & Neal, M. (2000)** Investigating the Evolution and Stability of a Resource Limited Artificial Immune System. In *GECCO-2000: Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference, Workshop on Artificial Immune Systems and their Applications* July 8-12, 2000, Las Vegas, Nevada USA, pp. 40-41.
76. **Toma, N., Endo, S. & Yamada, K. (1999)** Immune Algorithm with Immune Network and MHC for Adaptive Problem Solving, In *Proc. of the IEEE System, Man, and Cybernetics*, IV, pp. 271-276.
77. **Varela, F. J. & Coutinho, A. (1991)** Second Generation Immune Networks. In *Immunology Today*, V. 12 (5), pp. 159-166.
78. **Xanthakis, S., Karapoulios, S., Pajot, R. & Rozz, A. (1996)** Immune System and Fault Tolerant Computing, In *Lecture Notes in Computer Science*, J. M. Alliot (ed.), 1063, Springer-Verlag, pp. 181-197.
79. **Yule, G.U. (1911)** *An introduction of the theory of statistics*, Charles Griffin & Co., London UK.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ συγκεντρώνονται βιβλία, συλλογές άρθρων, κεφάλαια βιβλίων, ειδικές εκδόσεις περιοδικών, επιστημονικά γεγονότα, και σύνδεσμοι στο διαδίκτυο σχετικοί με τα Τεχνητά Ανοσοποιητικά Συστήματα. Ως πηγή χρησιμοποιήθηκε κυρίως η βιβλιογραφική έρευνα των (Dasgupta *et. al*, 2006), καθώς και η αναφορά σχετικών στοιχείων μέχρι το 2002 από τους (de Castro & Timmis, 2002a, σ. 102).

### A. Βιβλία / Συλλογές άρθρων

1. *Recent Developments in Biologically Inspired Computing*, de Castro, L. N. and Von Zuben, F. J. (Eds.) Idea Group Incorporation. 2004. ISBN: 1-59140-312-X.
2. *Immunity-Based-Systems: A Design Perspective*, Ishida, Yoshiteru, Verlag/Jahr: Springer, 192 p. Berlin 2004. ISBN: 3-540-00896-9.
3. *Perspectives on Adaptation in Natural and Artificial Systems*, L. Booker, S. Forrest, M. Mitchell, and R. Riolo (eds), Oxford University Press.
4. *Immunocomputing: Principles and Applications*, A.O. Tarakanov, V.A. Skormin and S.P. Sokolova, Springer-Verlag, 2003. ISBN: 0-387-95533-X.
5. *Artificial Immune Systems: A New Computational Intelligence Approach*, L. N. de Castro and J.Timmis, Springer-Verlag, Heidelberg, Germany, August 2002. ISBN: 1 – 85233 – 594 – 7.
6. *Sztuczne systemy immunologiczne. Teoria i zastosowania* (Book in Polish). (Artificial Immune Systems. Theory and Applications). S.T.Wierzchon. Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2001. ISBN 83-87674-30-3.
7. *Design Principles for Immune System and Other Distributed Autonomous Systems*, Segel and Cohen (Eds). Oxford University Press, 2000.
8. *Artificial Immune Systems and Their Applications*, D. Dasgupta (Ed.) Springer – Verlag. 1999.
9. *Immunity Based Systems – Intelligent Systems by Artificial Immune Systems*, Y. Ishida, 1998 (in Japanese).

## **B. Κεφάλαια βιβλίων**

1. *Introductory Tutorials in Optimisation, Search and Decision Support Methodology*, E. Burke and G. Kendall (Eds.), Kluwer, 2005.
2. *Towards a danger theory inspired artificial immune system for web mining*. Andrew Secker, Alex Freitas, and Jon Timmis. In A Scime, editor, *Web Mining: applications and techniques*, pages 145-168. Idea Group, January 2005.
3. *Digital Biology*, P. Bentley, Headline, 2001.
4. *Data Mining: A Heuristic Approach*, H. A. Abbass, R. A. Sarker, και C. S. Newton (eds.), Idea Group Publishing, 2001.
5. *Intelligent Information Systems. Series: Advances in Soft Computing*. Zadeh, Kacprzyk (Eds.) Springer, Verlag, 2000.
6. *New Ideas in Optimization*, D. Corne, M. Dorigo and F. Glover (Eds.) McGraw-Hill, 1999.
7. *Computing with Biological Metaphors*, R. Paton (ed.), Chapman & Hall, 1994.

## **Γ. Ειδικές εκδόσεις περιοδικών**

1. *Special Issue on AIS in International Journal of Unconventional Computing* 1(3), 2005
2. *Artificial immune Systems* (Special Issue on of the Journal on Genetic Programming and Evolvable Machines), J. Timmis and P. Bentley (Guest Eds.) Volume 4, No. 4, December 2003.
3. *Artificial Immune Systems* (Special issue of the journal IEEE Transaction on Evolutionary Computation). D. Dasgupta (Guest ed.), Vol. 6, No. 3, June 2002.

## **Δ. Επιστημονικά γεγονότα για τα ΤΑΣ**

Ø Στη διάρκεια του 2006

- § **Workshop on Artificial Immune Systems and Immune System Modeling** (AISB'06: Adaptation in Artificial and Biological Systems), 4<sup>th</sup> April 2006, University of Bristol, Bristol, England.
- § **Artificial Immune Systems at Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO'06)**, 8th-12<sup>th</sup> July, 2006, Seattle, W.A, USA.

- § **A Special Session on Recent Developments in Artificial Immune Systems** (IEEE World Congress on Computational Intelligence), 16–21 July 2006, Sheraton Vancouver Wall Centre Hotel, Vancouver, Canada.
- § **Fifth International Conference on Artificial Immune Systems (ICARIS 2006)**, 4<sup>th</sup>-6<sup>th</sup> September 2006, Instituto Gulbenkian de Ciencia, Oeiras, Portugal. <http://iridia.ulb.ac.be/~bersini/Icaris/Prog.html>

Ø Προηγούμενα χρόνια:

- § **A Special Session on "Immunity-Based Systems" under Information Sciences Sessions at SAE World Aerospace Congress**, 4<sup>th</sup> – 6<sup>th</sup> October, 2005. Grapevine, Texas, USA.
- § **Recent Development in Artificial Immune Systems at IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC)**, 2nd – 5th September, 2005, Edinburgh, UK.
- § **4th International Conference on Artificial Immune Systems (ICARIS-2005)**, 14<sup>th</sup>- 17<sup>th</sup> August, 2005, Banff, Alberta, Canada.
- § **Artificial Immune Systems at Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO)**, 25<sup>th</sup> -29<sup>th</sup> June, 2005, Washington, D.C., USA.
- § **International Workshop on Natural and Artificial Immune Systems (NAIS 2005)**, 9<sup>th</sup> – 10<sup>th</sup> June, 2005, Vietri sul Mare, Salerno, Italy.
- § **3rd International Conference on Artificial Immune Systems**, 13-16 September, 2004, Catania, Italy.
- § **Special Track on Artificial Immune Systems at Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO)**, June 26-30, 2004. Seattle, Washington USA.
- § **Special Session on Artificial Immune Systems at the Congress on Evolutionary Computation (CEC)**, June 20-23, 2004, Portland, Oregon, USA.
- § **Tutorial on Immunological Computation at Mexican International Conference on Artificial Intelligence (MICAI)**, April 26-30, 2004, Mexico City, Mexico.
- § **AISB 2004 Symposium on The Immune System and Cognition (ImmCog-2004)**, 30<sup>th</sup> -31<sup>st</sup> March, 2004, Leeds, UK.
- § **Special Session on Artificial Immune Systems at the Congress on Evolutionary Computation(CEC)**, December 8-12, 2003, Canberra, Australia.
- § **Special Session on Immunity-Based Systems at Seventh International Conference on Knowledge-Based Intelligent Information & Engineering Systems (KES)**, September 3-5, 2003, University of Oxford, UK, <http://www.kesinternational.org/kes2003/>  
[http://web.comlab.ox.ac.uk/oucl/conferences/kes2003/Invited\\_Sessions.html](http://web.comlab.ox.ac.uk/oucl/conferences/kes2003/Invited_Sessions.html)
- § **Second International Conference on Artificial Immune Systems (ICARIS-2003)**, September 1-3, 2003, Napier University, Edinburgh, UK.
- § **Tutorial on Artificial Immune Systems at First Multidisciplinary International Conference on Scheduling: Theory and Applications (MISTA)**, 12 August 2003, The University of Nottingham, UK.

- § **Tutorial on Immunological Computation at International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)**, 10 August 2003, Acapulco, Mexico.
- § **Special Track on Artificial Immune Systems at Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO)**, July 12-16, 2003, Chicago, USA.
- § **Workshop on Artificial Immune Systems at the World Congress on Computation Intelligence (WCCI)**, Hawaii/U.S.A., 12-17 May, 2002
- § **KES'2002 Special Session on Immunity-Based Systems held as part of 6th International Conference on Knowledge-Based Intelligent Information Engineering Systems**, 16-18 September 2002, Podere d'Ombriano, Crema, Italy, <http://www.dc.fi.udc.es/lidia/kes2002.html>
- § **1st International Conference on Artificial Immune Systems (ICARIS-2002)**, University of Kent, September 9-11, 2002, Canterbury, <http://www.aber.ac.uk/icaris-2002/icaris-2002.htm>
- § **Special track on Artificial Immune Systems held at the 2002 Congress on Evolutionary Computation as part of the 2002 IEEE World Congress on Computational Intelligence**, May 12-17, 2002, Honolulu, HI., <http://www.wcci2002.org/>
- § **Tutorial: “Artificial Immune Systems: An Emerging Technology” at the Congress On Evolutionary Computation, (CEC 2001):**  
<http://cec2001.kaist.ac.kr/>
- § **Tutorial: “An Introduction to the Artificial Immune Systems” at the International Conference on Artificial Neural Networks and Genetic Algorithms (ICANNGA-2001)**, Prague, Czech Republic, April 22-25, 2001
- § **IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (2000), Special Track on Artificial Immune systems**
- § **IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics '99, Special Track on Artificial Immune systems**
- § **IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics '98, Special Track on Artificial Immune systems:**  
<http://www.msci.memphis.edu/~dasgupta/smc98-AIS-list.html>
- § **IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics '97, Special Track on Artificial Immune systems:**  
<http://www.msci.memphis.edu/~dasgupta/accepted-papers.html>
- § **Workshop on Immunity Based Systems (IMBS)**, December 10, 1996  
Keihanna Plaza, Kyoto, Japan

## Δ. Σύνδεσμοι στο διαδίκτυο σχετικοί με ΤΑΣ

### Ø Ερευνητές

- § Uwe Aickelin: <http://www.cs.nott.ac.uk/~uxa/>
- § Pascal Ballet: <http://www.enib.fr/~ballet>
- § D. Dasgupta: <http://www.msci.memphis.edu/~dasgupta>

- § P. D'haeseleer: <http://genetics.med.harvard.edu/~patrik/>
- § S. Forrest: <http://www.cs.unm.edu/~forrest>
- § Fabio A. Gonzalez: <http://www.cs.memphis.edu/~gonzalef/>
- § P. Hajela: <http://www.rpi.edu/~hajela>
- § E. Hart: <http://www.dcs.napier.ac.uk/~emmah/>
- § S. A. Hofmeyr: <http://www.cs.unm.edu/~steveah>
- § J. Kim: <http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/J.Kim>
- § N. I. Nikolaev: <http://homepages.gold.ac.uk/nikolaev/>
- § G. Nicosia: <http://www.dmi.unict.it/~nicosia/>
- § F. Nino: <http://dis.unal.edu.co/~lfnino>
- § L. Nunes de Castro: <http://www.dca.fee.unicamp.br/~lnunes>
- § Mihaela Oprea: <http://www.santafe.edu/~mihaela>
- § S. Perelson: <http://www.t10.lanl.gov/profiles/perelson.html>
- § L. Segel: <http://www.wisdom.weizmann.ac.il/~lee/>
- § D. J. Smith: <http://www.santafe.edu/~dsmith>,
- § J. Suzuki: <http://www.yy.cs.keio.ac.jp/~suzuki/project/immunity/index.html>
- § S. Thayer: [http://www.ri.cmu.edu/people/thayer\\_scott.html](http://www.ri.cmu.edu/people/thayer_scott.html)
- § J. Timmis: <http://www.cs.ukc.ac.uk/people/staff/jt6>
- § F. J. Von Zuben: <http://www.dca.fee.unicamp.br/~vonzuben>
- § Y. Watanabe: <http://web.sfc.keio.ac.jp/~ywatanab/>

## Ø Οργανισμοί

- § CytoCom Network: <http://www.csc.liv.ac.uk/~cytocon/index.html>
- § Dept of Electronic, University of York:  
<http://www.elec.york.ac.uk/bio/welcome.html>
- § IBM Antivirus Research: <http://www.research.ibm.com/antivirus/>
- § ICARIS series of conferences: <http://www.artificial-immune-systems.org>
- § ISYS Project: <http://www.aber.ac.uk/~dcswww/ISYS>
- § Primary Response: <http://www.sanasecurity.com/>