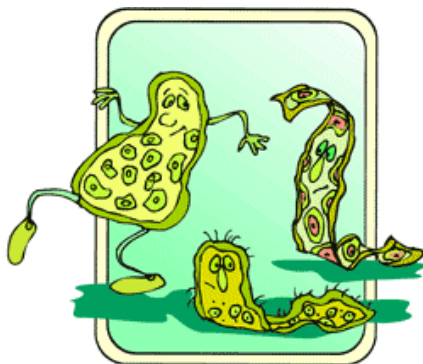


Sisteme artificiale imune¹

Catalin Stoean

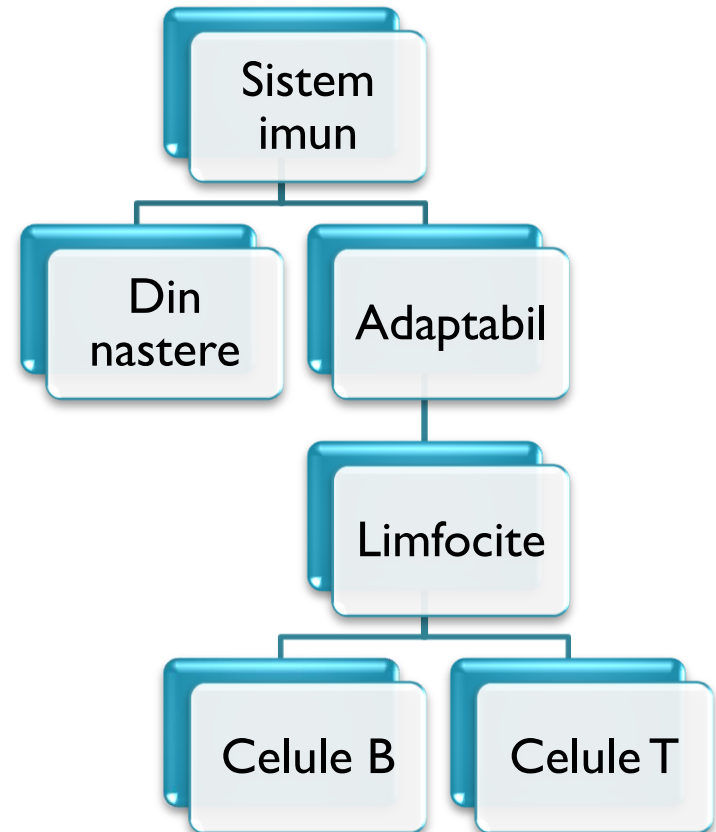


¹*Evolutie si inteligenta artificiala.
Paradigme moderne si aplicatii,
R. Stoean, C. Stoean*

Protectia sistemului imun

- Sistemul imun este responsabil cu protectia noastra in ceea ce priveste atacurile externe din partea microorganismelor.
- Exista mai multe mecanisme de aparare pe mai multe nivele, unele fiind chiar redundante.
- Sistemul imun este adaptabil: are o componenta de **invatare si memorie**.
- Microorganismele care provoaca boli (**patogeni**): virusi, ciuperci, bacterii, paraziti
- **Antigen**: molecula care stimuleaza sistemul imun prin atacurile asupra sa.

Protectia sistemului imun



- Sistem imun din nastere:
 - Imediat disponibil
- Sistem imun adaptabil:
 - Productia de anticorpi specifica unui agent atacator infectios

Protectia sistemului imun

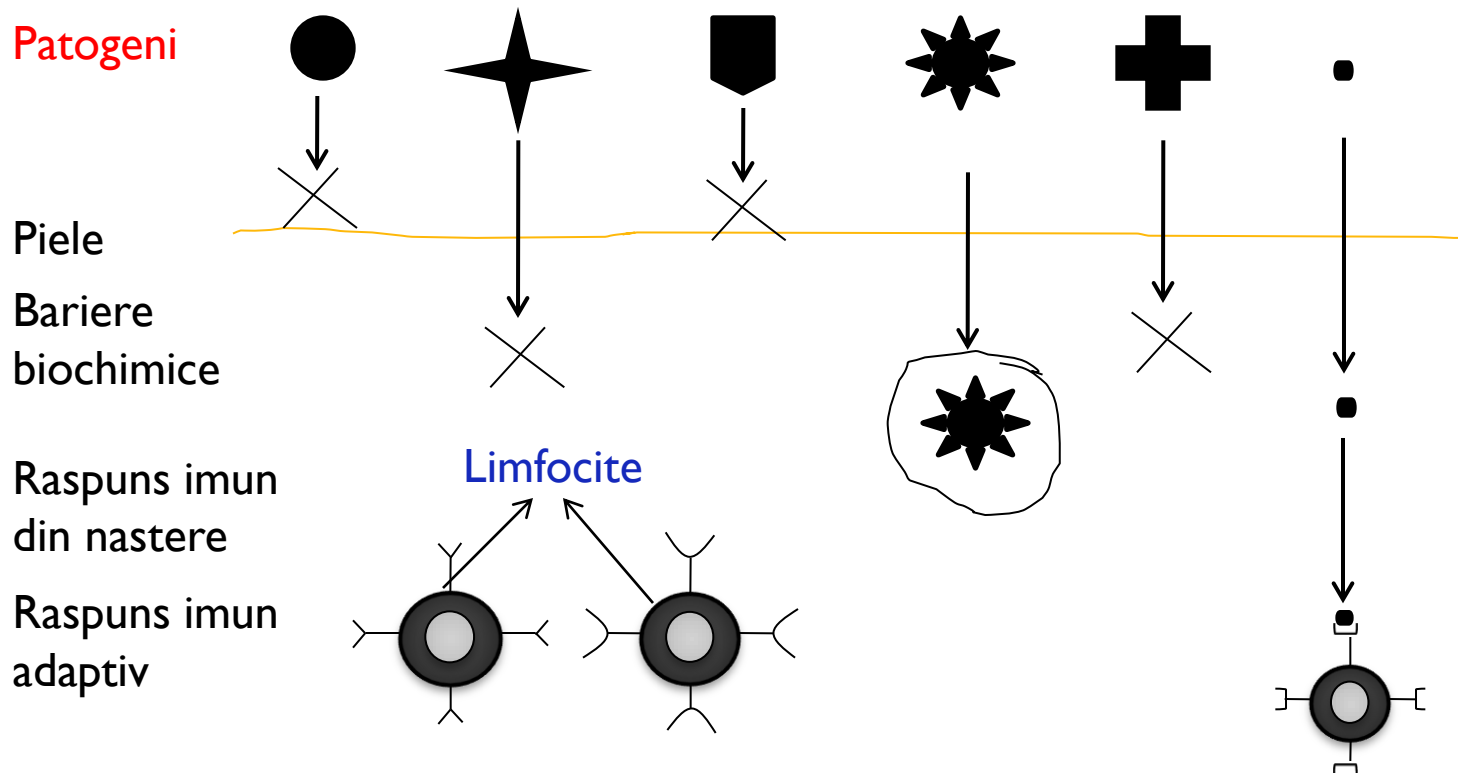
- Toate fiintele vii au un mecanism de aparare
- Sistemul imun din nastere
 - Prima linie de aparare
 - Controleaza infectiile cu bacterii
 - Regleaza adaptivitatea imunitatii

Protectia sistemului imun

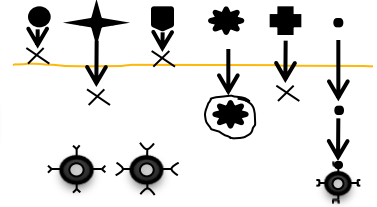
- Sistemul imun adaptabil
 - Vertebratele au un sistem imun adaptabil care confera rezistenta impotriva infectiilor viitoare a acelorasi **antigeni** sau a unora similari.
 - **Limfocitele** au la suprafata receptori pentru antigeni
 - Acesti receptori sunt specifici pentru anumiti antigeni
 - Este capabil sa ajusteze receptorii celulelor pentru anumiti antigeni.
 - Este reglat de sistemul imun avut de la nastere
 - <http://youtube.com/watch?v=lrYIZJiufI8>
 - <http://youtube.com/watch?v=kskFjmIpKEs>

Protectia sistemului imun

- Este inspirat din sistemul imun biologic.

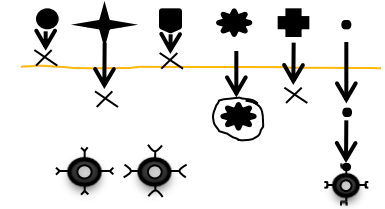


Protectia sistemului imun



- Când o ființă este expusă unui **antigen**, o anumită parte a populației **limfocitelor** (celule B) derivate din măduva spinării răspund prin producerea de **anticorpi**.
- Fiecare **limfocită** secretă un singur tip de **anticorp** care este relativ specific pentru **antigen**.
- Prin recunoașterea sa de către anticorpi, **antigenul** stimulează **limfocitele** să se divizeze în multe celule terminale, secretoare de anticorpi – celule plasma – care vor lupta cu **antigenul**.
 - Aceasta presupune generarea unor clone ale **limfocitei** inițiale.

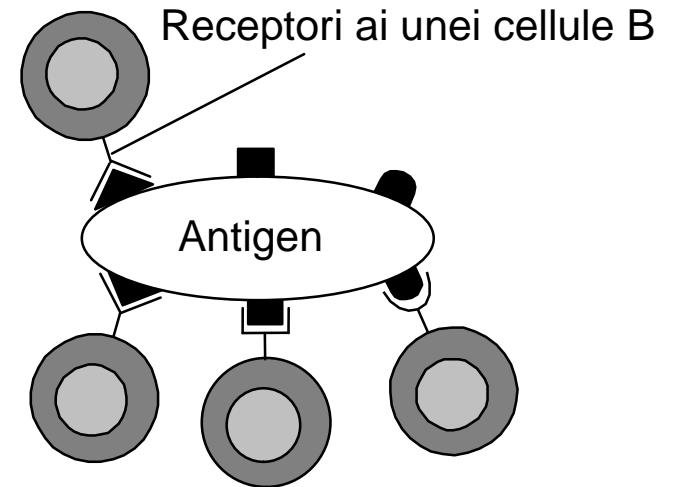
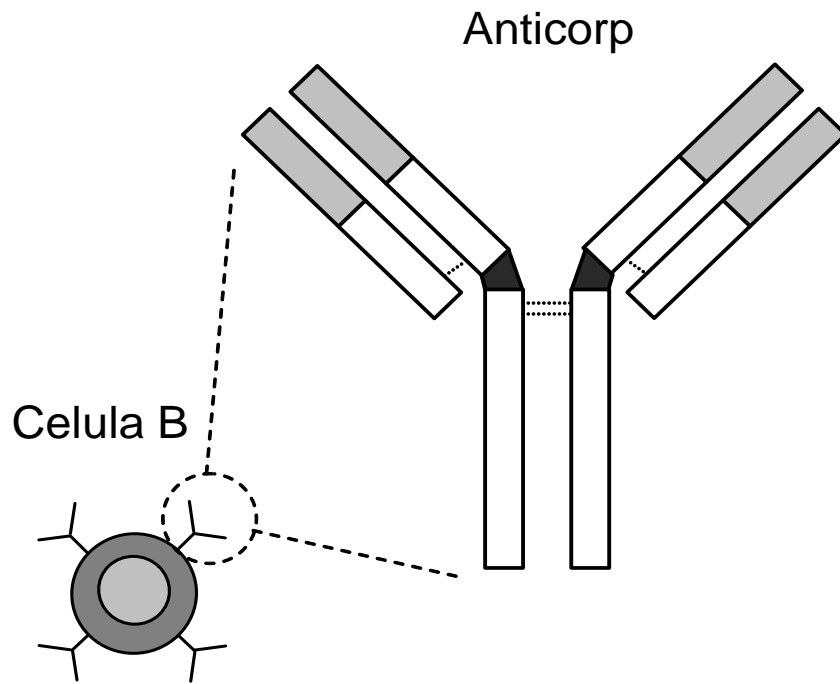
Protectia sistemului imun



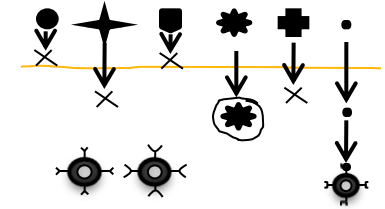
- În timpul vieții sale, un organism întâlnește în repetate rânduri un anumit **antigen**.
 - În cadrul expunerii inițiale, răspunsul sistemului imun este executat de un număr mic de **limfocite** de afinitate scăzută.
- Efectivitatea sistemului imun în cazul întâlnirile următoare este îmbunătățită de existența celulelor de memorie corespunzătoare primei infectări.
- Acestea recunosc cu promptitudine nu numai **antigenul** specific dar și versiuni corupte sau incomplete ale sale, precum și combinații ale acestuia cu alți **antigeni**.

Protectia sistemului imun

- Celulele B: recunoasterea trasaturilor

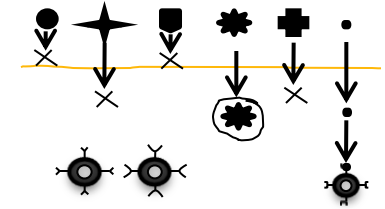


Protectia sistemului imun



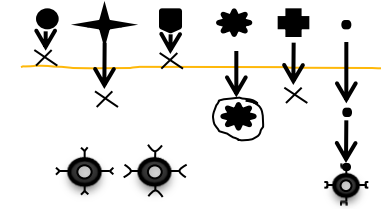
- Creșterea afinității **anticorpilor** produși de celulele de memorie este datorată unuia dintre cele două mecanisme de variație ale sistemului imun.
 - Primul este procesul de **maturizare** a răspunsului imun.
 - Acest fenomen nu presupune altceva decât o **mutație** la nivelul genetic al anticorpilor.
- Schimbările aleatoare ale acestor gene vor putea conduce la o îmbunătățire a afinității **anticorpului** considerat.
- În general, celulele de afinitate scăzută suferă mutație mai departe și vor muri dacă nu se vor putea îmbunătăți după o anumită perioadă de timp.
- Pentru celulele care produc **anticorpi** de afinitate ridicată, mutația va putea deveni gradual inactivă.

Protectia sistemului imun



- Cele mai valoroase celule selectate spre a forma populația celulelor de memorie, în timp ce acele **limfocite** de afinitate scăzută vor fi eliminate sau **editate** (al doilea mecanism de variație).
- Editarea anticorpilor mai slabi (care nu este tot mutație) este un proces de recombinare ce are loc la nivelul segmentelor de gene ale acestora.
- Dacă mutația face pași mărunți în direcția îmbunătățirii afinității, editarea îi conferă **anticorpului** posibilitatea de a efectua o explorare cu pași mari în acest sens.

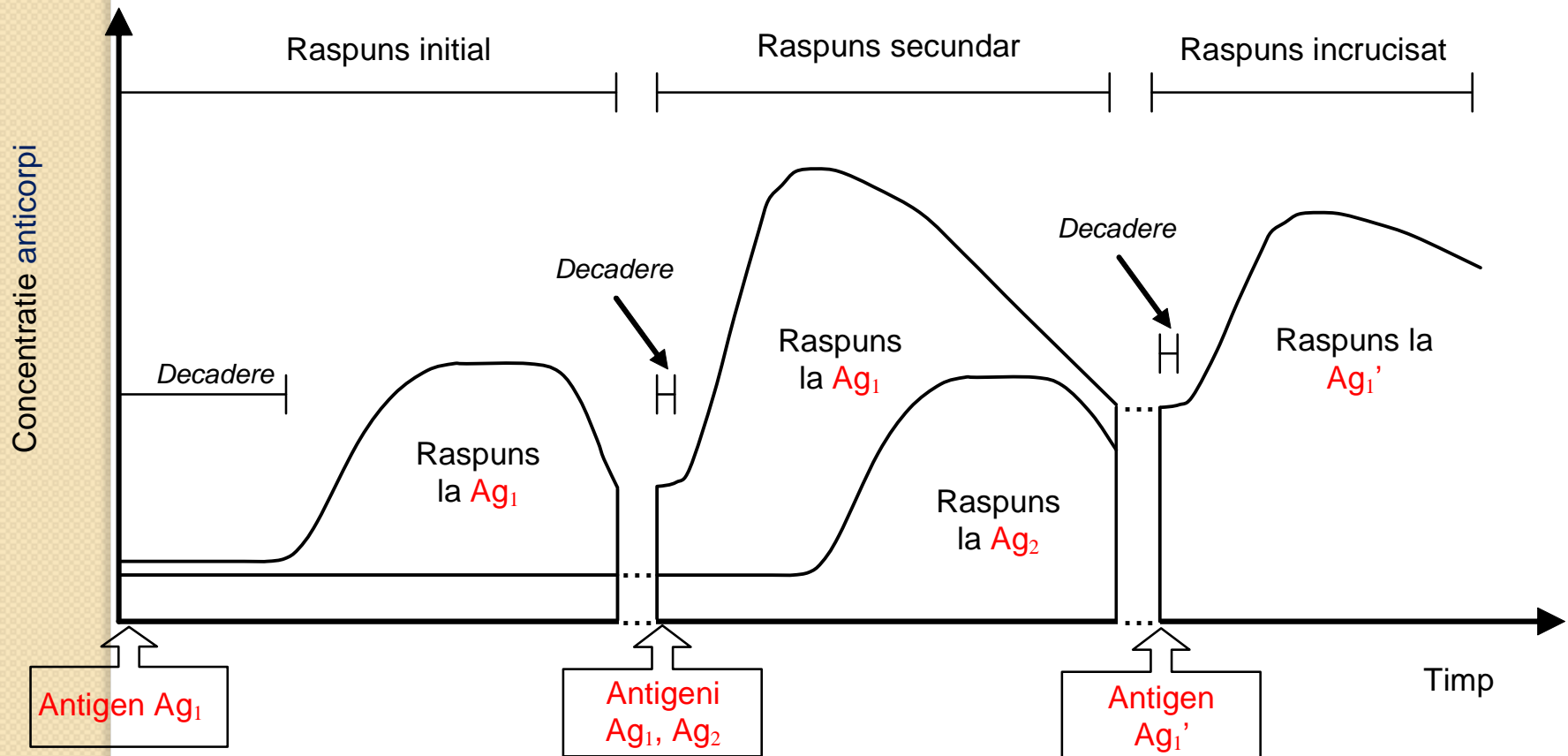
Protectia sistemului imun



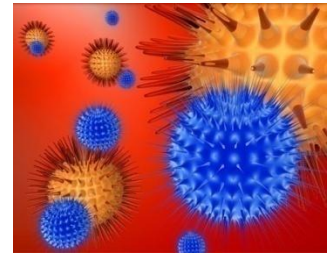
- În plus față de mutație și editare, o fracțiune de celule nou-venite din măduva spinării este adăugată la populația limfocitelor.
- Cele mai puțin 5% - 8% celule stimulate sunt înlocuite într-o generație a procesului imun.

Protectia sistemului imun

- Maturitatea in raspunsuri a sistemului imun

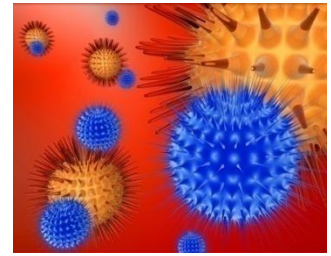


Sistemul artificial imun



- Manifestările care participă în construcția sistemului artificial sunt următoarele:
 - **Clonarea** celulelor în urma stimulării antigenice
 - Generarea de schimbări în structura celulelor prin **mutație**, în scopul îmbunătățirii afinității (maturizarea afinității)
 - Selectarea celulelor de afinitate ridicată spre intrare în populația **celulelor de memorie** care domină răspunsul sistemului imun
 - **Înlocuirea** celulelor de afinitate slabă
 - Reîmprospătarea populației prin adăugarea de noi celule

Sistemul artificial imun



- **Anticorp**ii și **antigen**ii vor fi referiți sub numele de **molecule**.
- O moleculă, fie **antigen** sau **anticorp**, va fi reprezentată sub forma unui vector și oricare dintre cele doua entități va avea aceeași lungime și structură.
- **Afinitatea** dintre un anticorp și un antigen este in general **inversa distanței** dintre cei doi vectori care îi reprezintă.
 - De aceea, o **distanța** mai mica duce la o **afinitate** mai mare (o similaritate mare).
 - Dacă **afinitatea** este chiar **distanța** (și nu inversa, adică $1/\text{distanța}$), atunci suntem interesați de o **afinitate** mai mica!

Notatii folosite

- **A_c** reprezintă populația de anticorpi
- **m** este numărul de anticorpi de memorie din populație
- **r** este numărul de anticorpi de rezervă, cu rol de explorare
- **N** este numărul total de anticorpi; $N = m + r$
- **A_g** reprezintă populația de antigeni care trebuie recunoscută
- **M** este numărul de antigeni
- **L** este lungimea unui anticorp sau antigen
- **f_j** este vectorul care conține afinitățile tuturor anticorpilor din populație față de un anticorp curent **A_{g_j}**
- **C** este populația clonelor
- **N_c** este numărul de clone generate
- **C^*** este populația **C** după mutație
- **d** este procentul de noi anticorpi din populația de rezerva r care vor fi înlocuiți
- **n** este numărul anticorpi care vor fi clonați

Sistemul artificial imun pentru recunoașterea formelor

- Avem o populație explicită de antigeni ce trebuie recunoscută.
- Luam câte unui **anticorp de memorie** pentru fiecare **antigen**.
- Luam ca și **antigeni** imagini cu cifrele de la 0 la 9;
 - Prin urmare, vom avea 10 **anticorpi de memorie**.
- Considerăm în exemplul nostru afinitatea identică cu distanța, deci suntem interesați de afinități mai mici!
- Fiecare imagine este reprezentată la o rezoluție de 12 x 10 pixeli, prin urmare, fiecare cifră binară este reprezentată printr-un vector binar de lungime 120.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Sistemul artificial imun pentru recunoașterea formelor

```
1 Algoritm Imun_pentru_Recunoașterea_Formelor
2 inițializează (Ac)
3 t ← 0
4 cât timp (t < nr_gen) execută
5     pentru fiecare j = 1, 2, ..., M execută
6         determină fj vectorul afinităților față de Agj
7         selectează primii n anticorpi de afinitate mica
8         clonează cei n anticorpi selectați și generează Cj
9         mutație asupra lui Cj; rezultă Cj*
10        determina fj* vectorul afinităților clonelor mature
11        determină cel mai bun anticorp c din Cj*
12        dacă (afinitate(c) < afinitate(Acj)) atunci
13            Acj = c
14        sf dacă
15        înlocuiește cei mai slabi d% anticorpi dintre cei r
        cu indivizi noi
16 sf pentru
17 t++
18 sf cât timp
```

Ac reprezintă populația de anticorpi
Ag reprezintă populația de antigeni care trebuie recunoscuți
M este numărul de antigeni
C este populația clonelor

Sistemul artificial imun pentru recunoașterea formelor

- Se inițializează aleator populația de anticorpi (linia 2) cu valori binare (0 și 1).
- Procesul se derulează în mai multe generații.
- La fiecare iterație, se ia pe rand câte un antigen (din cei M - liniile 5 → 16).
 - Se calculează **afinitățile** tuturor anticorpilor față de antigenul curent Ag_j (linia 6).
 - Se selectează primii n anticorpi cu afinitatea cea mai mică față de antigenul curent (linia 7) – deci cel mai asemănător cu el!

Afinitatea unui anticorp fata de un antigen 1/2

- Anticorpii si antigenii au aceeasi reprezentare (evident, si aceeasi marime).
- Afinitatea in exemplul nostru este data de **distanța Hamming**:

$$D = \sum_{i=1}^L \delta, \text{ where } \delta = \begin{cases} 1 & \text{if } Ab_i \neq Ag_i \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

0	0	1	1	0	0	1	1
---	---	---	---	---	---	---	---

1	1	1	0	1	1	0	1
---	---	---	---	---	---	---	---

1 1 0 1 1 1 1 0

Afinitate: 6

Afinitatea unui anticorp fata de un antigen 2/2

- Afinitatile: legate de distanta/similaritate
- Alte exemple de masuri ale afinitatii pentru reprezentare reala

- Euclidiană
$$D = \sqrt{\sum_{i=1}^L (Ab_i - Ag_i)^2}$$

- Manhattan
$$D = \sum_{i=1}^L |Ab_i - Ag_i|$$

Sistemul artificial imun pentru recunoașterea formelor

- Cei n anticorpi selectați sunt clonați în mod independent și direct proporțional cu afinitatea fiecăruia.
- Cu cât afinitatea este mai mică, cu atât va fi mare numărul de clone generate pentru anticorpul respectiv.
- Ordonam cei n anticorpi crescator dupa afinitate (cei mai buni sunt primii!)

- Numărul de clone total va fi dat de formula

$$N_c = \text{round}\left(\frac{\beta \cdot N}{i}\right)$$

- unde β (nr natural) este un factor de multiplicare.
- N_c corespunde numărului de clone pentru anticorpul curent i .

Sistemul artificial imun pentru recunoașterea formelor

- Clonele astfel construite formeaza populația C_i – clonele ce lupta contra **antigenului** Ag_j (linia 8).
- Populația clonelor va fi supusă procesului de **mutație** (maturizare a afinității)
 - Aceasta trebuie să aibă loc invers proporțional cu afinitatea anticorpilor considerați.
 - Dacă distanța dintre un anticorp și un antigen este mică, atunci sunt foarte asemănătoare, deci trebuie să generăm mai multe clone pentru acel anticorp!

CUM?

Mutatia invers proportional cu afinitatea anticorpilor $1/2$

- Ce presupune mutatia?
 - Fiind selectata o gena i , aceasta isi schimba valoarea din 1 in 0 si din 0 in 1 (adica din q , in $1 - q$)
- Cum invers proportionala cu afinitatea?
 - Avem 3 anticorpi cu afinitatea 6
 - Avem 2 anticorpi cu afinitatea 11
 - Avem 1 anticorp cu afinitatea 16
- Cei cu afinitatea mai mica, trebuie sa fie mai putin schimbati, cei cu una mai de mijloc ceva mai mult, iar cei cu valori mai mari, sa sufere cele mai mari modificari. Cum?

Mutatia invers proportional cu afinitatea anticorpilor 2/2

- Cum invers proportionala cu afinitatea?
 - Avem 3 clone cu afinitatea 6 ($c[1]$, $c[2]$, $c[3]$)
 - Avem 2 clone cu afinitatea 11 ($c[4]$, $c[5]$)
 - Avem 1 clona cu afinitatea 16 ($c[6]$)
- Numarul total de clone $n = 6$.
- Atunci, probabilitatea de mutatie pentru $c[i]$, $i=1, 2, \dots, 6$ se calculeaza dupa formula:

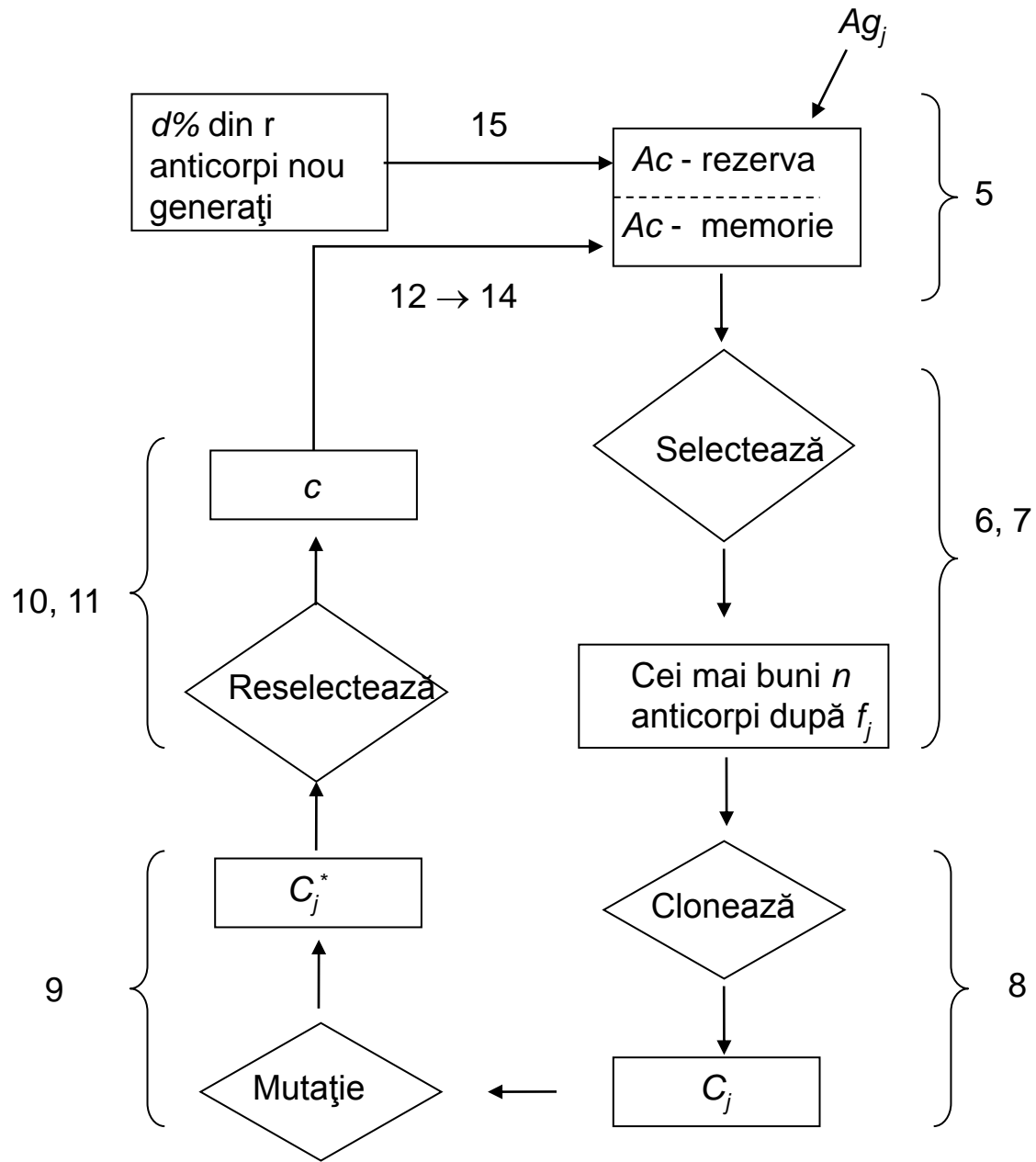
$$P_m = i / 6$$

Sistemul artificial imun pentru recunoașterea formelor

- În urma mutației se va forma populația C^* (linia 9).
- Cea mai buna (cea mai similara cu **antigenul** curent Ag_j) clona matura – adica ce a suferit mutatie – inlocuieste **anticorpul** de memorie corespunzător lui Ag_j daca are afinitatea mai mica decat el (liniile 12 \rightarrow 14).

Sistemul artificial imun pentru recunoașterea formelor

- La finalul generației se generează aleator noi **anticorpi** care vor înlocui cei mai slabi **anticorpi** din populația de rezervă (linia 15).
- Ordonăm toată populația crescător relativ la afinitate
 - $d\%$ din ultimii r **anticorpi** vor fi înlocuiți cu alții generați aleator.



Valori posibile pentru parametri

- Antigenii de rezerva $r = 10$
- Antigenii de memorie $m = 10$ (= nr de antigeni)
- $N = m + r$
- $d = 67\%$
- $n = 15$
- $nr_gen = 500$
- $beta = 10$

Recunoasterea formelor

Antigenii	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Generatia 0										
Generatia 10										
Generatia 25										
Generatia 50										
Generatia 100										
Generatia 200										
Finala										