

مدلسازی سیستم ایمنی بدن با استفاده از الگوریتمهای ژنتیکی و بررسی قابلیت آن در حفظ پراکندگی جمعیت آنتی‌بادیها

حبيب رجبى مشهدى
دانشگاه فردوسى مشهد، دانشكده مهندسى
h_rajabi@hotmail.com

مهدى سعادت‌مند طرزجان
دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی، دانشكده برق
m_saadatmand_tarzjan@yahoo.com

چکیده

سیستم ایمنی مهره‌داران، در حقیقت یک سیستم تشخیص‌دهنده‌ی توزیع‌شده با قابلیت تطبیق‌پذیری بالا است که ورود عناصر بیماریزا را شناسایی و اثر مخرب آنها را خنثی می‌کند. یکی از ویژگیهای گیج‌کننده‌ی سیستم ایمنی این است که گیرنده‌های ایمنی (آنتی‌بادیها) می‌توانند آنتی‌ژنهایی که قبلاً به آنها آموزش داده نشده است را تشخیص داده، به آنها بچسبند. تصور می‌شود که سیستم ایمنی، با تولید طیف متنوعی از آنتی‌بادیها و پوشش وسیع فضای ورودی‌اش (آنتی‌ژنها)، به این قابلیت دست یافته است [1]. در این مقاله مدلی برای سیستم ایمنی بر پایه الگوریتمهای ژنتیکی به منظور بررسی قدرت و سرعت سیستم مذکور در ایجاد چنین پراکندگی‌ای در آنتی‌بادیهایش ارائه شده است. این مدل نشان داد که سیستم ایمنی قادر است حتی در شرایط بسیار سخت نیز پاسخهای شبه بهینه‌ای ارائه دهد.

کلمات کلیدی

سیستم ایمنی، الگوریتمهای ژنتیکی، آنتی‌ژن، آنتی‌بادی

۱- مقدمه

بسیاری از محققین معتقدند مانع اصلی بر سر راه درک اهداف و عملکرد بخشهای مختلف سیستم ایمنی، پیچیدگی آن است. آنان دریافته‌اند که نیروهای انتخاب طبیعی ضمانت نمی‌کنند که سیستم ایمنی بهترین و کوتاهترین پاسخها را بیابد بلکه به اجزایی که کارکرد بهتری دارند، امکان بقای بیشتری می‌دهند. درباره نقشی که سیستم ایمنی در بدن ایفاء می‌کند، سه دیدگاه وجود دارد. دیدگاه سنتی این است که وظیفه‌ی اصلی سیستم ایمنی، تشخیص خودی از غیر خودی است [2]. از دیدگاهی دیگر می‌توان به سیستم ایمنی به عنوان «تشخیص دهنده‌ی خطر» نگریست [3] و در نهایت دیدگاهی که اخیراً مطرح گردیده، به سیستم ایمنی به عنوان ابزار حفظ تعادل در بدن می‌نگرد [4]. این سه دیدگاه هیچ یک کامل نیستند، اما جنبه‌های متفاوت عملکرد سیستم ایمنی را به اثبات می‌رسانند که این خود شاهده‌ی بر پیچیدگی این سیستم است. با وجود همه این اختلاف نظرها؛ معقول به نظر می‌رسد که فرض کنیم که یکی از وظایف اصلی سیستم ایمنی، حفاظت از بدن باشد.

آنتی‌بادیها پروتوئینهایی هستند که بدن در مقابله با آنتی‌ژنها می‌سازد. این پروتئینها در مرحله‌ی نخست با چسبیدن به آنتی‌ژنها، آنها را شناسایی می‌کنند. سلولهای B در مواجهه با یک آنتی‌ژن شروع به تولید تعداد زیادی آنتی‌بادی می‌کنند (که این آنتی‌بادیها کتابخانه‌ای را تشکیل می‌دهند). هدف دستیابی به آنتی‌بادی است که بتواند به آنتی‌ژن بچسبد تا یا خود مستقیماً آنتی‌ژن را غیرفعال کند و یا کار انهدام آن را برای سلولهای T آسان نماید. ماهیت تقابل پیچیده آنتی‌بادیها و آنتی‌ژنها که ما سعی در دستیابی به آن در این مقاله داریم، این است که برای هر آنتی‌ژن موجود در محیط حداقل یک آنتی‌بادی در کتابخانه عناصر میزبان وجود داشته باشد که بتواند به آن بچسبد [5]. تصور می‌شود که پوشش گسترده‌ی فضای آنتی‌ژنها با تولید تعداد زیادی آنتی‌بادی مختلف که هریک از ترکیب کردن چندین جزء اولیه تشکیل شده است، تحقق می‌یابد [6]. ژنهای این اجزاء اولیه در کتابخانه‌ی ژنی قرار دارند و طبق فرآیندی که "تجدید ترکیب"¹ خوانده می‌شود به هم چسبانده می‌شوند. در این مقاله می‌خواهیم با شبیه‌سازی فرآیند تکاملی آنتی‌بادیها، نحوه‌ی عکس‌العمل سیستم ایمنی را بررسی کنیم. می‌خواهیم بدانیم که چه عواملی بر کیفیت و سرعت عمل سیستم ایمنی، در مقابله با آنتی‌ژنها مؤثر است. همچنین با توجه به اینکه در سیستمهای تکاملی طبیعی که منابع (در اینجا تعداد میزبانها و اندازه‌ی آنها) دارای محدودیت است چه عاملی سبب موفقیت سیستم ایمنی در مقابله با انواع جدید آنتی‌ژنها که پیش از این تجربه‌ای در مقابله با آنها نداشته است، می‌شود. بخشهای بعدی این مقاله بدین شرح است. در بخش بعدی مدل پیشنهادی برای سیستم ایمنی ارائه شده است. در بخش سه نتایج شبیه‌سازی‌های انجام شده شرح داده شده است و در نهایت بخشهای چهار و پنج به ترتیب به نتیجه‌گیری و مراجع اختصاص داده شده‌اند.

۲- مدل پیشنهادی برای سیستم ایمنی

همواره شبیه‌سازی فرآیندها روشی مطمئن و کم هزینه برای درک و بررسی پیچیدگیهای آنها است. مدل‌سازی سیستم ایمنی نیز راهی آسان و کارآمد در مطالعه‌ی رفتار آن است. در این مقاله مدلی تکاملی برای سیستم ایمنی ارائه شده است. ما سعی کرده‌ایم که مدل، حتی‌الامکان شبیه با فرآیند تکاملی بدن و شرایطی که سیستم ایمنی در آن کار می‌کند طراحی گردد. در مدل پیشنهادی ما همانند مدلی که هایتاور² برای مطالعه‌ی عملکرد کتابخانه‌ها (در شرایطی مشابه با آنچه در تکامل بیولوژیکی آنها رخ می‌دهد) پیشنهاد نموده است [7]، هر آنتی‌ژن و هر آنتی‌بادی به صورت رشته‌ای به طول L ، از صفر و یکها در نظر گرفته شده و هر کتابخانه (یا میزبان) به صورت مجموعه‌ای از A آنتی‌بادی شبیه‌سازی گردیده است. توجه کنید که در این مدل جهت سهولت بین ژنهای تشکیل‌دهنده‌ی آنتی‌بادی و مولوکول نهایی آن تفاوتی قائل نشده‌ایم که البته این فرض بر ارزش نتایج حاصل خدش‌های وارد نمی‌کند (زیرا ژنها در اثر فرآیندهای درون سلولی، مولکولها را می‌سازند). با توجه به اینکه آنتی‌بادیهای مناسب هستند که بتوانند به آنتی‌ژنها بچسبند، فرض می‌کنیم که در مدلمان هرچه آنتی‌بادیها به مکمل آنتی‌ژنها نزدیکتر باشند احتمال چسبیدن آنها نیز بیشتر است. بنابراین با فرض اینکه در محیط K آنتی‌ژن و M میزبان داشته باشیم، ارزش میزبان λ برای آنتی‌ژن P_j طبق معادله‌ی ذیل محاسبه می‌شود.

$$\sigma_i(P_j) = \max_{a \in A_i} \beta(a, P_j) \quad (1)$$

که در آن A_i ، میزبان λ و a آنتی‌بادیهای متعلق به آن است و تابع β میزان تطابق آنتی‌بادی a و مکمل آنتی‌ژن P_j را محاسبه می‌کند.

¹ rearrangement
² Hightower

$$\beta(a, P_j) = \sum_{q=1}^L \text{xor}(a(q), P_j(q)) \quad (2)$$

که منظور از $a(q)$ ، بیت q ام از رشته a است. با توجه به اینکه میزان بقای هر میزبان به میزان تطابق آنتی‌بادیهایش با همه آنتی‌ژنها بستگی دارد؛ میانگین $\sigma_i(P_j)$ ها را به عنوان ارزش هر میزبان تعیین می‌کنیم [8].

$$\sigma_i = \frac{1}{K} \sum_{j=1}^K \sigma_i(P_j) \quad (3)$$

همانطور که می‌دانید در محیطهای طبیعی، چندین ژن از میان همه‌ی ژنهای موجود در سلول انتخاب می‌شوند و یک آنتی‌بادی را بوجود می‌آورند و این آنتی‌بادی به جمعیت آنتی‌بادیهای سلول اضافه می‌شود. بعلاوه نیروهای طبیعی همواره با حذف عناصر ضعیف هر جمعیت به عناصر قویتر شانس بیشتری برای بقا می‌دهند. از بین مدل‌های مختلفی که تاکنون برای پیاده‌سازی الگوریتمهای ژنتیکی پیشنهاد شده است، شاید بتوان گفت که عملکرد مدل GENITOR از همه بیشتر به فرآیند بالا شباهت دارد. در این مدل در هر تولید نسل از میان جمعیت تنها دو پدر انتخاب می‌گردد. سپس با اعمال عملگرهای برش و جهش فرزندی بوجود می‌آید. با قرار دادن این فرزند به جای بدترین عضو جمعیت قبلی، جمعیت جدید بوجود می‌آید و این فرآیند مجدداً تکرار می‌گردد [9]. البته برای حفظ هرچه بیشتر شباهت بین مدل و سیستم ایمنی کمی این الگوریتم تغییر داده شد که در ادامه بیان می‌گردد. الگوریتم ژنتیکی پیشنهادی برای شبیه‌سازی عملکرد سیستم ایمنی بدن به طور خلاصه عبارت است:

۱. ابتدا جمعیت اولیه‌ای به تعداد $M=50$ میزبان که هر یک شامل $A=32$ آنتی‌بادی است، به صورت تصادفی، بوجود آورید.
۲. با استفاده از معادله‌ی (۳) ارزش هر میزبان محاسبه نمایید.
۳. با استفاده از تابع شایستگی، شایستگی هر یک از میزبانها را برای انتخاب شدن به عنوان پدر محاسبه کنید. تابع شایستگی مورد استفاده در این مدل تابع «انتخاب برحسب رتبه^۳» است. اگر r مرتبه یک میزبان در جمعیت از نظر میزان ارزش (به ترتیب نزولی) باشد، شانسی که تابع شایستگی به آن برای شرکت در تولید نسل بعدی به عنوان پدر می‌دهد عبارت است از:

$$w_r = \frac{2(M - r)}{M(M - 1)} \quad (4)$$

۴. عمل برش را با استفاده از عملگر برش یک نقطه‌ای انجام دهید [10]. روش کار چنین است که ابتدا n آنتی‌بادی به صورت تصادفی از هر یک از دو میزبان پدر انتخاب می‌شوند. سپس با استفاده از عملگر برش یک نقطه‌ای، n آنتی‌بادی جدید بدست می‌آوریم. این آنتی‌بادیها به همراه سایر آنتی‌بادیهای یکی از والدین میزبان فرزند را بوجود می‌آورند. از آنجا که فرآیند برش کروموزومی فرآیندی ایستا^۴ نیست n به صورت تصادفی انتخاب می‌گردد.
۵. بر روی فرزند بدست آمده در مرحله‌ی قبل، عملگر جهش، با احتمال 0.001 بر هر بیت، اعمال نمایید.
۶. با استفاده از معادله‌ی (۳) ارزش فرزند جدید را محاسبه کنید.

³ rank selection
⁴ deterministic

۷. از بین اعضای جمعیت یکی را به صورت تصادفی انتخاب کنید. در این انتخاب میزبانی که در جمعیت از نظر ارزش در مرتبه ۱م قرار دارد به اندازه W_{M-r} شانس خواهد داشت. عضو انتخاب شده از جمعیت حذف و با جایگذاری فرزندی که در مراحل ۴ و ۵ و ۶ تولید گردید به جای آن، جمعیت جدیدی حاصل می‌شود.

۸. چنانچه در جمعیت میزبانی با ارزش ۳۲ وجود داشته باشد و یا اینکه به تعداد معینی تولید نسل انجام شده باشد، تکامل خاتمه و در غیر این صورت با رفتن به مرحله‌ی (۳) ادامه می‌یابد.

۳- شبیه‌سازی و بحث

پس از شبیه‌سازی مدل پیشنهادی، عملکرد آن در پنج مرحله مورد بررسی قرار گرفت. در مرحله‌ی اول آنتی‌ژنهای مورد نظر به مدل عرضه می‌شود. در این مرحله جمعیت اولیه به صورت تصادفی انتخاب می‌شود. در مرحله‌ی دوم مکمل آنتی‌ژنهای قبلی به مدل داده می‌شود، اما این بار از جمعیت اولیه مرحله‌ی قبل استفاده می‌گردد. در مرحله‌ی سوم نیز مکمل آنتی‌ژنهای قبلی به مدل داده می‌شود، اما از جمعیت نهایی مرحله‌ی اول به عنوان جمعیت اولیه استفاده می‌گردد. هدف از طرح این سه مرحله، تحقیق درباره‌ی قدرت مدل در همگرایی به سمت مکمل آنتی‌ژنها و همچنین بررسی میزان پراکندگی جمعیت^۵ در آن، بوده است. در مراحل چهارم و پنجم اولین آنتی‌ژن به مدل وارد می‌شود و برای جمعیت اولیه به ترتیب از جمعیت اولیه‌ی مرحله‌ی اول و جمعیت نهایی مرحله‌ی سوم استفاده می‌شود. بدیهی است که با مقایسه‌ی نتایج حاصل از این دو مرحله می‌توان بررسی کرد که سیستم ایمنی تا چه حد قادر است آنتی‌ژنهایی که قبلاً با آنها تقابل داشته را به خاطر بیاورد. توجه کنید که در اینجا سعی شده است، به روشی ساده، تنها تغییر پراکندگی آنتی‌بادیها با گذشت زمان بررسی شود و دستیابی به نتایج دقیقتر برای توضیح رفتار سیستم ایمنی در به خاطر آوردن تجربیات گذشته‌اش، مدل کاملتری را می‌طلبد. همچنین اثر اندازه اعضای کتابخانه‌های میزبان و تعداد آنتی‌ژنها بر رفتار مدل بررسی گردیده است.

در ابتدا دو آنتی‌ژن متخاصم که به صورت تصادفی بوجود آمده بودند به مدل معرفی گردید. نتایج حاصل از هریک از مراحل پنجگانه به ترتیب در شکل‌های ۱ تا ۵ نشان داده شده است. در هر یک از این شکلها ارزش بهترین (خطچین‌ها) و بدترین (خطوط توپر) میزبان جمعیت بر حسب تکامل نشان داده شده است. با مقایسه شکل‌های ۱ و ۲ همانطور که انتظار داشتیم، مدل برای آنتی‌ژنها و مکمل‌هایشان رفتار یکسانی دارد چرا که جمعیت اولیه در دو مرحله‌ی اول به صورت تصادفی انتخاب گردیده و یکسان است. اکنون باید شکل‌های ۲ و ۳ با هم مقایسه شوند. چون در مرحله‌ی سوم از جمعیت نهایی مرحله‌ی اول به عنوان جمعیت اولیه استفاده شد و مکمل آنتی‌ژنها نیز به عنوان ورودی به مدل داده شد، پس انتظار می‌رود که اعضای این جمعیت اولیه نسبت به جمعیت اولیه‌ی مرحله‌ی دوم از مکمل آنتی‌ژنها دورتر باشد. در عمل نیز چنین است. با مراجعه به شکل‌های ۲ و ۳ می‌بینید که منحنیهای بهترین و بدترین میزبان به ترتیب از مقادیر ۲۴، ۱۹،۵ و ۲۰، ۱۸،۵ شروع می‌شوند. همانطور که می‌بینید اختلافها چندان زیاد نیست. از طرف دیگر همانطور که در نمودارها مشهود است. مدل در مراحل دوم و سوم به ترتیب طی ۲۵۷۳ و ۳۵۲۴ دوره‌ی تکامل توانسته است به پاسخ ایده‌آل دست یابد. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مدل توانسته است پراکندگی جمعیت خود را در حد قابل قبولی حفظ کند. همچنین می‌توان گفت که مدل از قابلیت خوبی در همگرایی به سمت پاسخهای بهینه برخوردار است. در شکل‌های ۴ و ۵ نتایج حاصل از مراحل چهارم و پنجم را نشان می‌دهند. با مقایسه این دو نمودار می‌توان مشاهده کرد که نمودارهای بهترین میزبان هر دو جمعیت از یک نقطه شروع می‌شوند ولی نمودارهای بدترین میزبان به ترتیب از ۲۷ و ۲۶ آغاز می‌شود که البته اختلاف ناچیزی است اما با مقایسه تعداد دوره‌های تکامل بوضوح می‌توان مشاهده کرد که جمعیت مرحله‌ی پنجم در مجموع از نظر دوره‌ی تکامل، اختلاف

⁵ diversity

منحنی‌های بهترین و بدترین میزبان، مراحل بهبود ارزش و یکنواختی میزبانها در جمعیت، بهتر و سریعتر به سمت پاسخ بهینه همگرا شده است. البته به نظر می‌رسد که هنوز برای نتیجه‌گیری زود باشد اما این نتایج این فرضیه را که مدل، آنتی‌ژنی که در مرحله‌ی اول با آن مواجه شده است را اکنون به خاطر آورده است را تأیید می‌کند.

اکنون باید اثر اندازه‌ی کتابخانه‌های میزبان بر عملکرد مدل بررسی شود. به همین جهت مجدداً دو آنتی‌ژن به صورت تصادفی انتخاب و مراحل پنجگانه برای آنها اجرا می‌شود؛ اما اینبار اندازه‌ی کتابخانه‌ها $A=40$ (دو برابر مرتبه‌ی قبل) انتخاب می‌گردد. نتایج مطابق شکل‌های ۶ تا ۱۰ است. از مقایسه‌ی شکل‌های ۷ و ۸ بروشنی می‌توان دید که پراکندگی در جمعیت نهایی مرحله‌ی اول حفظ شده است؛ زیرا با اینکه منحنی‌های بهترین و بدترین میزبان در شکل ۸ کندتر رشد کرده است اما در نهایت با سرعت مناسبی به پاسخ بهینه رسیده است. اما آنچه که در اینجا بیشتر نظر ما را به خود جلب می‌کند نمودار ۹ و ۱۰ هستند. قبلاً دیدید که مدل رفتاری شبیه به بخاطر آوردن تجربه‌ی قبلیش نشان داده بود اما نتیجه‌گیری به بعد موکول شد. با مقایسه‌ی منحنی‌های شکل‌های ۹ و ۱۰ دیگر جای هیچ بحثی نخواهد بود. عملاً منحنی‌های شکل ۱۰ نشان می‌دهند که مدل توانسته تجربه‌ی قبلی‌اش را بخوبی بیاد آورد. همانطور که می‌بینید ارزش بهترین میزبان مدل در همان آغاز ۳۰ است که نشان دهنده‌ی آنتی‌بادی‌ای است که به خودی خود، قابل قبول می‌تواند می‌باشد. مدل توانسته است تنها پس از سپری شدن (کمی بیش از) ۸۰۰ دوره‌ی تکامل پاسخ بهینه را نیز بدست آورد. از اینجا می‌توان نتیجه گرفت که اولاً مدل رفتار سیستم ایمنی بدن در بخاطر سپردن تجربیات قبلی‌اش را نشان می‌دهد و ثانیاً با مقایسه‌ی نتایج اخیر با نتایجی که در صفحه‌ی قبل بدست آمد می‌توان گفت که چنانچه نسبت بین تعداد آنتی‌ژن‌هایی که مدل با آنها سروکار دارد به تعداد آنتی‌بادیهای هر میزبان از حد مشخصی بزرگتر باشد، مدل در جریان همگرایی به سمت مکمل آنتی‌ژن‌های جدید خاطرات گذشته‌اش را به تدریج فراموش می‌کند در حقیقت این پدیده اثر مستقیم دور شدن اعضای جمعیت از مکمل‌های قبلی است. در تأیید این رفتار مدل می‌توان به دوره‌های واکسیناسیون اشاره کرد که شخص باید هر چند وقت یکبار با یادآوری واکسن، به سیستم ایمنی در حفظ آنتی‌بادیهای مهم در میان اعضای جمعیت خود کمک کند.

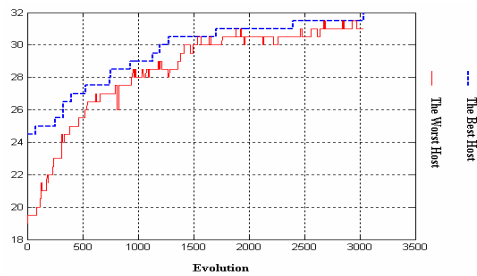
اکنون باید قدرت مدل در یافتن آنتی‌بادیها در فضای بسیار پیچیده بررسی گردد. برای اینکار مجدداً $A=20$ انتخاب می‌شود و اینبار ۲۰ آنتی‌بادی به مدل عرضه می‌گردد. نتایج در جداول ۱۱ تا ۱۵ نشان داده شده است. با مشاهده‌ی شکل‌های ۱۱، ۱۲ و ۱۳ اولین چیزی که جلب توجه می‌کند این است که مدل پس از (بیش از) ۱۵۰۰۰ تکرار هنوز نتوانسته پاسخ بهینه را بیابد و هنوز به زمان بیشتری نیاز دارد. البته توجه به این نکته ضروری است که سیستم ایمنی به دنبال بهترین جواب نیست بلکه از نظر او هر آنتی‌بادی‌ای که به آنتی‌ژن متخاصم بچسبد و آن را شناسایی کند مناسب است، بنابراین می‌توان گفت که پاسخ‌هایی که مدل در این سه مرحله به آنها رسیده است نیز می‌تواند قابل قبول باشد. همچنین می‌توان نتیجه گرفت که بنا به هر دلیلی سیستم ایمنی تحلیل رود و از تعداد میزبانها کاسته شود دیگر سیستم ایمنی قادر نخواهد بود به طور مؤثر آنتی‌بادیهای لازم را تولید کند و این یعنی تشدید بیماری. با وجود تمام این تفاسیر همانطور که در این شکلها می‌بینید مدل توانسته پاسخ‌های شبه بهینه را در چنین فضای پیچیده‌ای بیابد. خصوصاً مقایسه شکل‌های ۱۲ و ۱۳ نشان می‌دهد که منحنی‌های بهترین و بدترین میزبان، در این دو شکل بسیار به هم نزدیک است و این یعنی اینکه با وجود پیچیدگی فضای جستجو و محدود بودن تعداد اعضای جمعیت مدل توانسته پراکندگی جمعیت خود را چنان حفظ کند که جمعیت نهایی مرحله‌ی اول از نظر پراکندگی بسیار نزدیک به جمعیت تصادفی اولیه است.

۴- نتیجه گیری

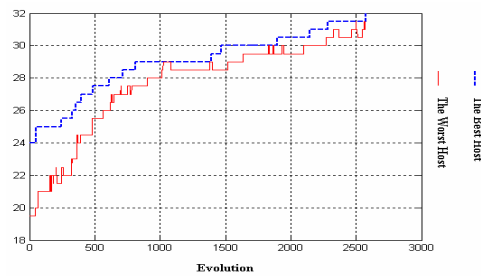
در این پروژه مدلی برای شبیه سازی سیستم ایمنی بدن معرفی گردید و عملکرد آن در حالات مختلف بررسی شد. شبیه سازی های انجام شده نشان داد که مدل مذکور قادر است در شرایط بسیار سخت پاسخهای شبه بهینه ای بیابد که عملاً از نظر سیستم ایمنی می تواند قابل قبول باشد. همچنین این مدل توانست عملکرد سیستم ایمنی در به خاطر آوردن تجربیات گذشته را به خوبی توضیح دهد که این خود می تواند دلیلی دیگر بر صحت مدل پیشنهادی باشد. همچنین، همانطور که دیدید، چنانچه تعداد آنتی ژنهایی که به این مدل عرضه می شود بیش از حد خاصی باشد مدل با فراموش کردن بخشی از تجربیات گذشته اش به فراگیری تجربیات جدید می پردازد. بعلاوه نشان داده شد که هرچه قدر هم که تعداد آنتی ژنها زیاد و تعداد میزبانها کم باشد، باز هم مدل (و به عبارت دیگر سیستم ایمنی) قادر خواهد بود در دراز مدت آنتی ژنهای مورد نیازش را تولید کند. شبیه سازیها نشان دادند که مدل مذکور حتی در فضای جستجوی بسیار پیچیده هم توانسته است پراکندگی جمعیت خود را حفظ کند.

۵- مراجع

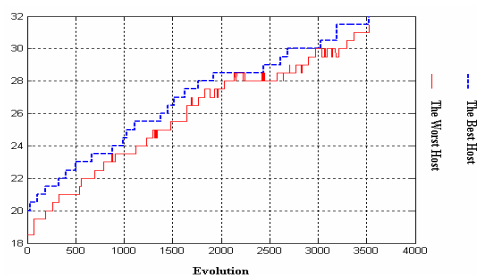
- [1] J. Kubly, "Immunology", W. H. Freeman and Co., New York, 1992.
- [2] Burnet, F. Fenner, "The Production of Antibodies", London: Macmillan, 2nd edition, 1949.
- [3] R. E. Vance, "Cutting edge commentary: A Copernican revolution? Doubts about the danger theory", *Journal of Immunology*, Vol. 165, pp. 1725-1728, 2000.
- [4] L.R. Chen, "Discrimination and dialogue in the immune system", *Immunology*, Vol. 12, pp. 215-219, 2000.
- [5] S. Forrest, S. Hofmeyr, "Engineering an Immune System", *Graft*, Vol. 4:5, pp. 5-9, 2001.
- [6] S. Tonegawa, N. Hozumi, G. Matlyssens, R. Sehuller, "Somatic changes in the content and the content of immunoglobulin genes", *Cold Spring Harbor Symposium of Quantitative Biology*, Vol. 41, pp. 877-888, 1975.
- [7] R. Hightower, "Computational aspect of antibody gene families", *PhD thesis*, University of New Mexico, 1996.
- [8] M. Opera, S. Forrest, "How the immune system generates diversity: Pathogen space coverage with random and evolved antibody libraries", *Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO)*, 1999.
- [9] D. Whitley, J. Kauth, "GENITOR: a Different Genetic Algorithm", *Proceeding of the Rocky Mountain Conference on Artificial Intelligence*, Denver, CO. pp 118-130, 1986.
- [10] D. Whitley, "A Genetic Algorithm Tutorial", *Statistics & Computer*, 4:65-85, 1994.



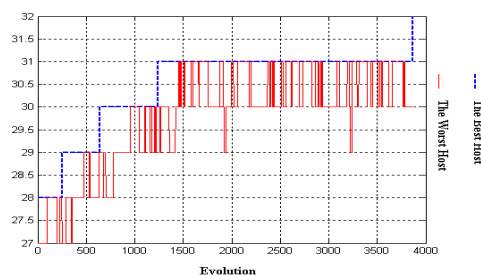
شکل ۱: نمودار تکامل مدل برای دو آنتی ژن با جمعیت اولیه تصادفی.



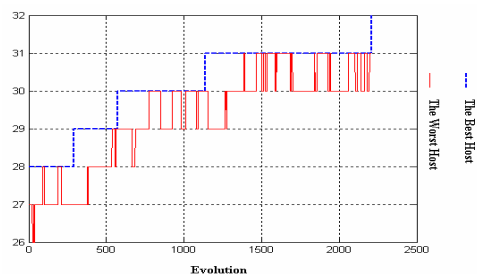
شکل ۲: نمودار تکامل مدل برای دو آنتی ژن با جمعیت اولیه مرحله یک (شکل ۱).



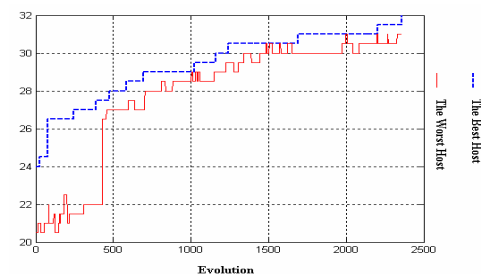
شکل ۳: نمودار تکامل مدل برای دو آنتی ژن با جمعیت نهایی مرحله اول به عنوان جمعیت اولیه (شکل ۱).



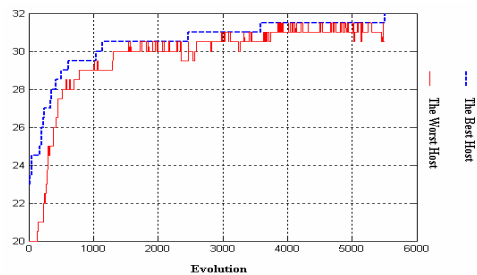
شکل ۴: نمودار تکامل مدل برای اولین آنتی ژن با جمعیت اولیه مرحله اول (شکل ۱).



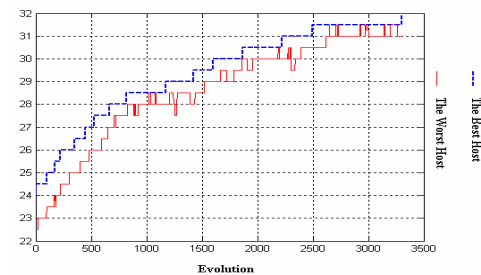
شکل ۵: نمودار تکامل مدل اولین آنتی ژن با جمعیت نهایی مرحله سوم به عنوان جمعیت اولیه (شکل ۳).



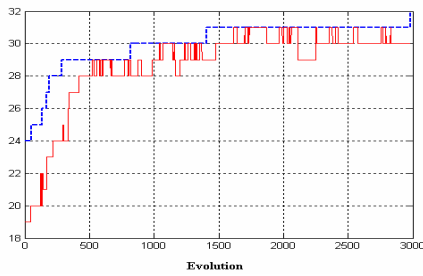
شکل ۶: نمودار تکامل مدل برای دو آنتی ژن با جمعیت اولیه تصادفی.



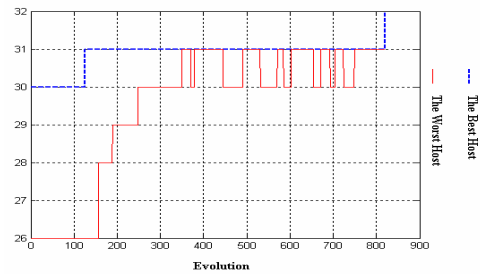
شکل ۷: نمودار تکامل مدل برای دو آنتی ژن با جمعیت اولیه مرحله یک (شکل ۶).



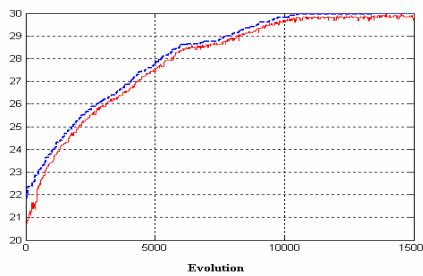
شکل ۸: نمودار تکامل مدل برای دو آنتی ژن با جمعیت نهایی مرحله اول به عنوان جمعیت اولیه (شکل ۶).



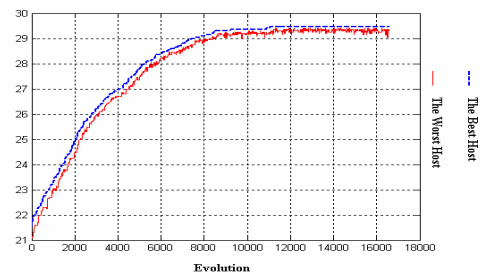
شکل ۹: نمودار تکامل مدل برای اولین آنتی ژن با جمعیت اولیه مرحله اول (شکل ۶).



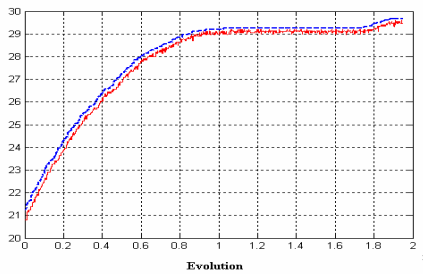
شکل ۱۰: نمودار تکامل مدل اولین آنتی ژن با جمعیت نهایی مرحله سوم به عنوان جمعیت اولیه (شکل ۸).



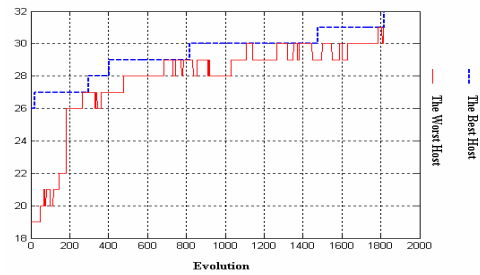
شکل ۱۱: نمودار تکامل مدل برای دو آنتی ژن با جمعیت اولیه تصادفی.



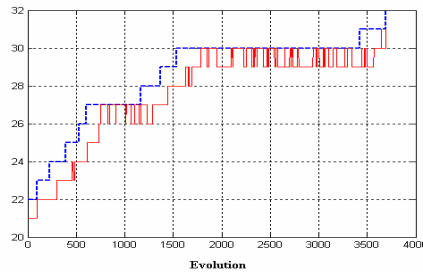
شکل ۱۲: نمودار تکامل مدل برای مکمل دو آنتی ژن با جمعیت اولیه مرحله یک (شکل ۱۱).



شکل ۱۳: نمودار تکامل مدل برای مکمل دو آنتی ژن با جمعیت نهایی مرحله اول به عنوان جمعیت اولیه (شکل ۱۱).



شکل ۱۴: نمودار تکامل مدل برای اولین آنتی ژن با جمعیت اولیه مرحله اول (شکل ۱۱).



شکل ۱۵: نمودار تکامل مدل اولین آنتی ژن با جمعیت نهایی مرحله سوم به عنوان جمعیت اولیه (شکل ۱۳).