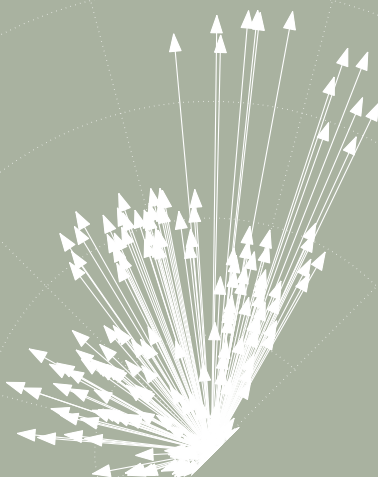


MANUAL DE
**COMPUTAÇÃO
EVOLUTIVA
E META
HEURÍSTICA**

ANTÓNIO GASPAR-CUNHA
RICARDO TAKAHASHI
CARLOS HENGGELER ANTUNES
COORDENADORES



IMPRESA DA
UNIVERSIDADE
DE COIMBRA

COIMBRA
UNIVERSITY
PRESS

(EDITORAufmg)

CAPÍTULO 6

Algoritmos Imunoinspirados

Leandro Nunes de Castro

*Faculdade de Computação e Informática
Universidade Mackenzie*

Quando comparada à maioria das ciências naturais e sociais, a computação é vista como uma ciência ainda jovem, possuindo algumas poucas décadas de pesquisa e desenvolvimento. Apesar disso, uma característica importante da computação é que ela não apenas envolve pesquisas científicas teóricas de base, mas também serve como ferramenta ou plataforma para a investigação e modelagem de muitas outras ciências, como a biologia, a física e a química. Dentro da grande área da computação surgiram subáreas específicas caracterizadas por uma maior proximidade com a natureza e que, em conjunto, são denominadas de *computação natural* (de Castro, 2006). Essa proximidade com a natureza pode ocorrer de diferentes maneiras, por exemplo, a natureza pode servir como fonte de inspiração para o projeto de algoritmos capazes de resolver problemas complexos; a natureza pode fornecer matéria-prima para o projeto e implementação de novas máquinas para computar; e a computação pode ser utilizada para sintetizar fenômenos naturais. Exemplos de técnicas de computação natural incluem as redes neurais artificiais, os algoritmos evolutivos, os métodos de inteligência de enxame, os sistemas imunológicos artificiais, a geometria fractal, a vida artificial, a computação molecular e a computação quântica (de Castro, 2007).

A pesquisa em computação atravessa um período de importantes avanços, mas também de grandes desafios. No cenário nacional brasileiro, foram identificados cinco Grandes Desafios da Pesquisa em Computação (<http://www.sbc.or.br>):

Desafio 1: Gestão da informação em grandes volumes de dados multimídia distribuídos;

Desafio 2: Modelagem computacional de sistemas complexos artificiais, naturais e socioculturais e da interação homem-natureza;

Desafio 3: Impactos para a área da computação da transição do silício para novas tecnologias;

Desafio 4: Acesso participativo e universal do cidadão brasileiro ao conhecimento;

Desafio 5: Desenvolvimento tecnológico de qualidade: sistemas disponíveis, corretos, seguros, escalados, persistentes e ubíquos.

A perspectiva da computação natural apresentada acima faz com que ela contribua de alguma forma em praticamente todos os grandes desafios, pois técnicas de computação natural podem ser aplicadas para gerenciar informação em grandes volumes de dados, modelar computacionalmente sistemas complexos, propor novas tecnologias com as quais computar e desenvolver tecnologias de qualidade. Assim, a computação natural é um exemplo de tendência da área no novo milênio.

Os sistemas imunológicos artificiais (de Castro e Timmis, 2002), tema central deste capítulo, compõem um dos muitos paradigmas da computação natural. Seu enfoque é quase sempre o desenvolvimento de algoritmos inspirados no sistema imunológico dos animais vertebrados com o objetivo final de resolver problemas complexos em áreas diversas, como navegação autônoma de robôs, controle de sistemas e processos, descoberta de conhecimentos em bases de dados, aprendizagem de máquina, vida artificial, reconhecimento de padrões e otimização.

O sistema imunológico dos vertebrados é composto por uma coleção de células, moléculas e órgãos distribuídos que, como um todo, têm o papel importante de manter um estado interno de equilíbrio dinâmico em nossos corpos. Sua complexidade foi comparada a do cérebro em muitos aspectos: sistemas imunológicos são capazes de reconhecer sinais estranhos e internos ao corpo; controlar a ação de componentes imunológicos; influenciar o comportamento de outros sistemas, como o nervoso e o endócrino; e aprender a combater agentes que causam doenças e extrair informação dos mesmos.

Este capítulo apresenta os fundamentos dos sistemas imunológicos artificiais. Ele foi concebido considerando três fontes principais de referência, a tese de doutorado de um dos autores (de Castro, 2001), o livro intitulado “Artificial Immune Systems: A New Computational Intelligence Approach” e o Capítulo 6 do livro intitulado “Fundamentals of Natural Computing: Basic Concepts, Algorithms, and Applications”, ambos de autoria de um dos autores (de Castro e Timmis, 2002; de Castro, 2006). No que tange a organização do capítulo, ele começa com uma revisão dos fundamentos imunológicos necessários ao desenvolvimento e compreensão de sistemas imunológicos artificiais e segue com a descrição de uma estrutura para projetar sistemas imunológicos artificiais (SIA), denominada de *Engenharia Imunológica* (de Castro, 2001). Na sequência são apresentados alguns dos algoritmos imunológicos pioneiros e um exemplo de aplicação de sistemas imunológicos artificiais a um problema de mineração de dados. O capítulo é concluído posicionando os sistemas imunológicos artificiais no contexto dos algoritmos evolutivos, tema central deste livro.

1. O Sistema Imunológico

A palavra *imunologia* é derivada do Latim *immunis* ou *immunitas*. Indivíduos que não sucumbem a uma doença quando infectados são ditos *imunes* e o status de uma resistência específica a uma determinada doença é chamado de *imunidade*. A *imunologia* pode ser entendida como o ramo da biologia responsável pelo estudo das reações de defesa que conferem resistência às doenças (Klein e Horejsi, 1990). O *sistema imunológico* é aquele responsável pela defesa do animal contra o ataque constante de *microorganismos* (Tizard, 1995).

O sistema imunológico é fundamental para a sobrevivência do animal e, por isso, precisa atuar de forma efetiva. Existe uma grande quantidade de componentes e mecanismos distintos atuando no sistema imunológico. Alguns destes elementos são otimizados para defender contra um único invasor enquanto outros são direcionados contra uma grande variedade de *agentes infecciosos*. A defesa tem

que acontecer em muitos níveis e tem que cobrir o corpo inteiro. O sistema imunológico pode ser dividido em *sistema imune inato* e *sistema imune adaptativo*, composto de diversas linhagens de células, moléculas e órgãos que trabalham em conjunto para proteger o organismo.

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa contra vários tipos de elementos causadores de doenças (patógenos) e também é crucial para a regulação do sistema imune adaptativo. Células que pertencem ao sistema imune inato são capazes de reconhecer padrões moleculares genéricos que só estão presentes em elementos patogênicos e nunca podem ser achadas nas células do hospedeiro. Quando um elemento patogênico é reconhecido por uma célula do sistema imune inato, esta célula sinaliza outras células imunes, incluindo aquelas do sistema imune adaptativo, para começar a combater o patógeno. Assim, o sistema imune inato tem o papel de fornecer sinais coestimulatórios para o sistema adaptativo. Sinais coestimulatórios normalmente são fornecidos pelo sistema imune inato quando o organismo está sendo lesado de algum modo, como quando células estão sendo mortas por vírus. Para a maioria dos patógenos o sistema imune adaptativo não pode agir sem os sinais coestimulatórios providos pelo sistema imune inato.

Nem todos os patógenos podem ser reconhecidos e combatidos eficientemente pelo sistema inato. Alguns patógenos específicos só são reconhecidos por células e moléculas do sistema imune adaptativo. Depois que um patógeno é eliminado pelo sistema adaptativo, o sistema inato tem o papel de sinalizar o sistema adaptativo que o patógeno foi derrotado. A imunidade inata também é importante para a imunidade adaptativa porque esta última demora mais tempo para iniciar sua ação. O sistema imune adaptativo, como o próprio nome diz, é capaz de se adaptar ao patógeno e criar anticorpos específicos para combater o mesmo patógeno futuramente. Esta capacidade adaptativa de nos proteger contra patógenos conhecidos vem sendo explorada pelos imunologistas e médicos há mais de dois séculos. O princípio da vacinação é baseado nesta capacidade de aprendizagem do sistema imunológico. Inoculando um indivíduo saudável com amostras atenuadas ou mortas de patógenos faz com que o sistema imunológico gere anticorpos capazes de combater aquele patógeno específico futuramente, sem sujeitar o organismo aos sintomas desagradáveis da doença.

Fisiologia

Os tecidos e órgãos que compõem o sistema imunológico são conhecidos como *órgãos linfóides* e estão distribuídos por todo o organismo. Nos órgãos linfóides, os linfócitos interagem com diversos tipos de células, seja durante seu processo de maturação, seja durante o início de uma resposta imune adaptativa. Os órgãos linfóides podem ser divididos em *primários* (ou *centrais*), responsáveis pela produção e maturação de linfócitos, e *secundários* (ou *periféricos*) nos quais os linfócitos encontram os estímulos antigênicos, iniciando as respostas adaptativas.

Os órgãos linfóides (Figura 6.1) e suas principais funções incluem:

1. Órgãos linfóides primários:

- *Medula óssea*: é o local da geração dos elementos celulares do sangue, incluindo as *hemácias* e os linfócitos;
- *Timo*: órgão localizado na porção superior do tórax onde ocorre o desenvolvimento das células T. Algumas células migram para o timo a partir da medula óssea e lá se multiplicam e amadurecem, transformando-se em células T.

2. Órgãos linfóides secundários:

- *Amígdalas e Adenoides*: constituem grandes agregados de células linfóides organizadas como parte do sistema imune associado a mucosas ou ao intestino;

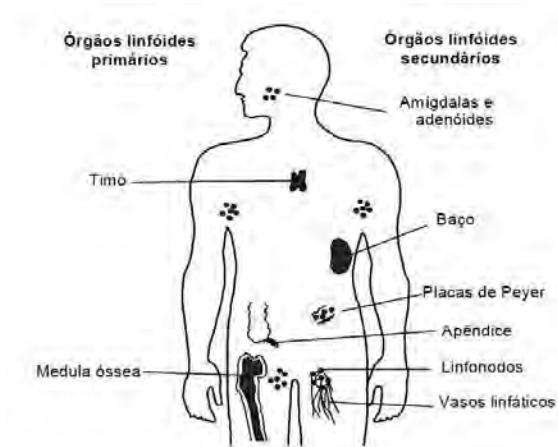


Figura 6.1: Anatomia do sistema imunológico (órgãos linfóides).

- *Linfonodos*: atuam como regiões de convergência dos vasos linfáticos e é compõem também os ambientes nos quais ocorrem a resposta imune adaptativa;
- *Apêndice e Placas de Peyer*: linfonodos especializados contendo células imunológicas destinadas a proteção do sistema gastrointestinal;
- *Baço*: é o único órgão linfoide entreposto na corrente sanguínea constituindo-se, portanto, no local onde os linfócitos combatem os organismos que invadem a corrente sanguínea;
- *Vasos linfáticos*: rede de canais que transporta a linfa para o sangue e órgãos linfoides.

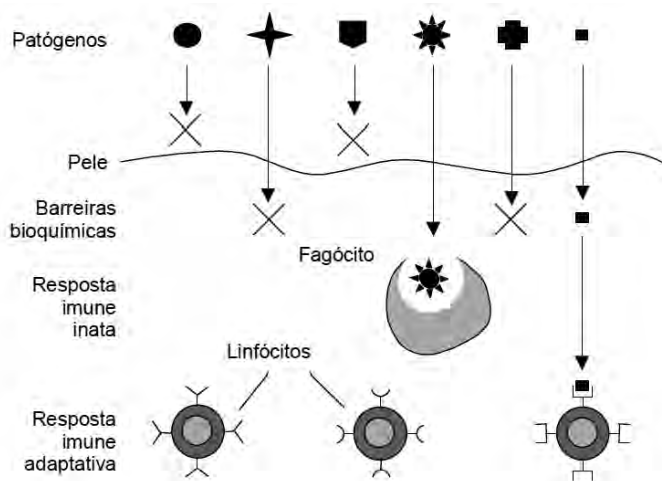


Figura 6.2: Estrutura multicamadas do sistema imunológico.

O sistema imunológico possui uma arquitetura de múltiplas camadas, com mecanismos de regulação e defesa espalhados em vários níveis (Figura 6.2). Além do sistema imune inato e do adaptativo, brevemente discutidos acima, as camadas de proteção podem ser divididas em *barreiras físicas* (pele,

pêlos, membranas e mucosas), e *barreiras bioquímicas* (saliva, suor, lágrimas, ácidos estomacais, pH, temperatura, etc.) (Janeway et al., 2000; Rensberger, 1996; Hofmeyr e Forrest, 2000; Hofmeyr, 1997).

Resposta Imunológica Adaptativa

Junto com a teoria de *maturação de afinidade* de anticorpos (Nossal, 1993; Storb, 1998), a *seleção clonal* forma o centro de uma resposta imune adaptativa e ambos foram usados na literatura de sistemas imunológicos artificiais para projetar sistemas adaptativos para solução de problemas. De acordo com a teoria de seleção clonal, o sistema imunológico é composto por conjuntos de células e moléculas discretas que permanecem em repouso até que um agente patogênico invada o organismo (Burnet, 1959). Depois da invasão, algum subconjunto destas células imunes, células B ou células T, é capaz de reconhecer o antígeno invasor e ligar-se a ele. Este processo de reconhecimento estimula as células imunes capazes de reconhecer o antígeno para começar a se reproduzir. A reprodução neste caso é assexuada; um processo de divisão mitótica de células, também chamado de *clonagem* ou *expansão clonal* (Figura 6.3). Assim, um subconjunto de células (clone) capaz de reconhecer um tipo específico de antígeno é gerado.

Como em todos os eventos reprodutivos, o processo de divisão (ou reprodução) das células B pode estar sujeito a um erro (*mutação*). Uma característica particular do sistema imunológico é que a mutação acontece com taxas inversamente proporcionais à afinidade da célula com o antígeno. Isto é muito interessante, pois sugere que a mutação no sistema imunológico é regulada pelo grau de reconhecimento de um antígeno por um anticorpo (Allen et al., 1987). Além disso, há autores (Kepler e Perelson, 1993) que sugerem que taxas elevadas de mutação se intercalam com períodos de baixa taxa de mutação para permitir seleção e expansão clonal.

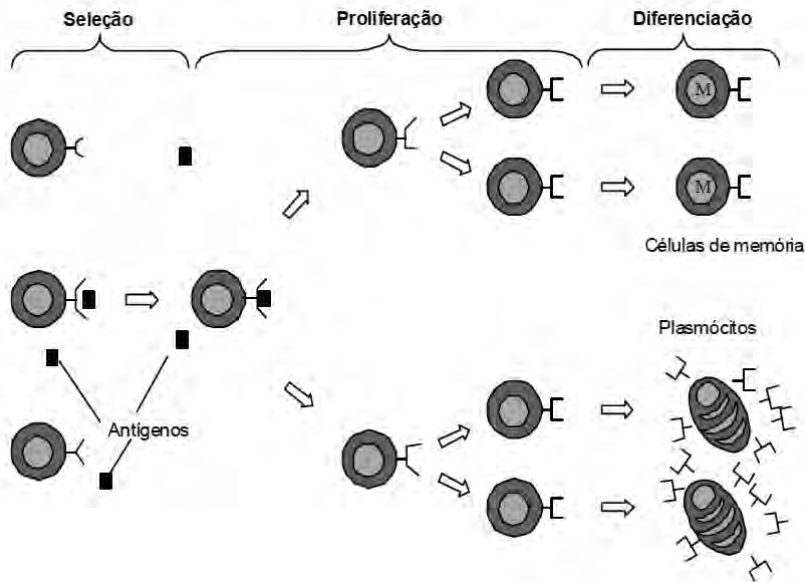


Figura 6.3: Seleção clonal, expansão e maturação de afinidade. Do repertório de células B, aquelas que apresentam afinidades mais altas com o antígeno são selecionadas e estimuladas a proliferar. Durante cada fase de proliferação, pode acontecer mutação, permitindo assim que o receptor de células se torne mais adaptado ao antígeno apresentado. Essas células imunes transformadas com afinidades mais altas com o antígeno são selecionadas para se tornar células de memória ou secretoras (plasmócitos) de anticorpos.

Adaptação por Seleção Clonal

O reconhecimento antigênico não é suficiente para a proteção do organismo, também é preciso que haja recursos suficientes para montar uma resposta imunológica efetiva contra os agentes patogênicos. O tamanho da subpopulação de linfócitos, ou seja, o *tamanho do clone* específico para o antígeno, em relação ao tamanho da população de antígenos, é crucial na determinação do resultado da infecção. A *aprendizagem imunológica* envolve o aumento do tamanho da população e afinidade Ag-Ab (antígeno-anticorpo) de linfócitos que reconheceram determinado antígeno. Como o número total de linfócitos do sistema imunológico é regulado, um aumento no tamanho de alguns clones específicos resulta na redução do tamanho de outros clones. Entretanto, o número total de linfócitos não permanece absolutamente constante (Perelson e Weisbuch, 1997).

Durante a evolução do sistema imunológico, um organismo encontra um dado antígeno repetidas vezes. Uma resposta imune adaptativa à exposição inicial de um dado antígeno é composta por um conjunto pequeno de clones de células B, cada um produzindo anticorpos de diferentes especificidades (*afinidades*). A eficiência da resposta adaptativa a encontros secundários é consideravelmente aumentada através do armazenamento de células produtoras de anticorpos com alta afinidade àquele antígeno, denominadas de *células de memória*, de forma que se tenha um grande clone inicial nos encontros subsequentes (Ada e Nossal, 1987). Ao invés de “partir do começo” toda vez que um dado estímulo antigênico é apresentado, essa estratégia garante que a velocidade e eficácia da resposta imunológica aumente após cada infecção (Perelson e Oster, 1979; Farmer et al., 1986).

Para ilustrar a maturação da resposta imunológica, considere que um antígeno Ag_1 é introduzido em um animal em um tempo 0. Poucos anticorpos específicos a Ag_1 estarão presentes no soro e, após uma fase de *latência*, os anticorpos contra o antígeno Ag_1 começam a aumentar em concentração e afinidade até um certo nível e, assim que a infecção é eliminada, sua concentração começa a cair (*resposta primária*). Quando outro antígeno Ag_2 (diferente de Ag_1) é introduzido, o mesmo padrão de resposta é apresentado, mas para um tipo de anticorpo de especificidade distinta daquela apresentada pelos anticorpos que reconheceram Ag_1 , demonstrando a especificidade da resposta imune adaptativa. Por outro lado, uma característica importante da memória imunológica é sua associatividade: células B adaptadas a um certo tipo de antígeno Ag_1 apresentam uma *resposta secundária* mais rápida e eficiente não somente a Ag_1 , mas também a um antígeno estruturalmente relacionado como, por exemplo, Ag_1' . Este fenômeno é chamado de *reação imunológica cruzada*, ou *resposta reativa cruzada* (*cross-reactive response*) (Hoffmann, 1986; Ada e Nossal, 1987; Sprent, 1994; Smith et al., 1997; Hodgkin, 1998; Mason, 1998). Esta memória associativa é chamada de *capacidade de generalização*, ou simplesmente generalização, na literatura de *redes neurais artificiais* (Haykin, 1999). A Figura 6.4 ilustra as respostas primária, secundária e reativa cruzada.

A aprendizagem e memória imunológica obtidas a partir da seleção clonal podem ser adquiridas através dos seguintes mecanismos (Ahmed e Sprent, 1999; Janeway et al., 2000):

Aprendizagem:

- Exposição repetida ao estímulo antigênico;
- Aumento do tamanho de clones específicos; e
- Maturação de afinidade do receptor.

Memória:

- Existência de linfócitos com períodos prolongados de vida que persistem em um estado de repouso até um segundo encontro antigênico;
- Exposição repetida ao antígeno mesmo na ausência de infecção ou em infecções crônicas; e

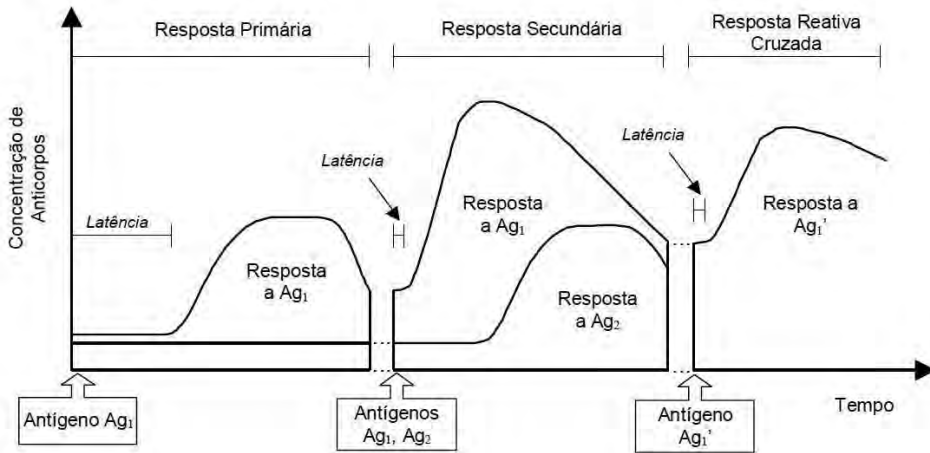


Figura 6.4: Respostas imunológicas primária, secundária e reativa cruzada. Depois que um antígeno que Ag_1 é visto uma vez (resposta primária), encontros subsequentes com o mesmo antígeno (resposta secundária), ou um Ag'_1 semelhante (reativa cruzada), não só promoverão uma resposta mais rápida e mais efetiva a Ag_1 , mas também para Ag'_1 . Respostas primárias para antígenos Ag_1 e Ag_2 são qualitativamente equivalentes.

- Reatividade cruzada.

Seleção Clonal e Evolução Darwiniana

Basicamente, a teoria neo-Darwiniana de evolução declara que um procedimento evolutivo pode ser definido como aquele que envolve uma população de indivíduos capazes de se reproduzir sujeitos à variação genética seguida de seleção natural. Ao observar os princípios de seleção clonal e maturação de afinidade de uma resposta imune adaptativa é fácil notar que a seleção clonal é um tipo de processo evolutivo que ocorre em uma escala de tempo bem mais curta que a evolução das espécies. Em (de Castro e Timmis, 2002), os autores sugeriram que a seleção natural pode agir no sistema imunológico em dois níveis distintos. Primeiro, a seleção clonal e a maturação de afinidade podem ser vistas como um processo microevolutivo. Segundo, o sistema imunológico contribui de certo modo para a seleção natural, pois os indivíduos com sistema imunológico inadequado têm menor probabilidade de sobrevivência, e consequentemente de reprodução, que os indivíduos normais.

Distinção Próprio/Não-Próprio

Uma pergunta que por muito tempo intrigou os cientistas em vários campos é: como o sistema imunológico diferencia as células do organismo, conhecido como *próprio*, e os elementos estranhos ao organismo capazes de causar doenças, conhecidos como *não-próprio*? Há várias teorias que tentam chegar a uma resposta e uma delas envolve o conceito de *seleção negativa* de células T dentro do timo. Outras propostas menos ortodoxas são a idéia que o sistema imunológico evoluiu para discriminar entre não-próprio infeccioso e próprio não infeccioso (Janeway, 1992), e a teoria do perigo que sugere que o sistema imunológico é capaz de reconhecer o perigo (Matzinger, 1994).

Quando uma célula imune encontra um antígeno, várias coisas podem acontecer. Por exemplo, foi discutido que se o antígeno é não-próprio e causador de doenças, então acontecerá a expansão clonal dessas células bem sucedidas no reconhecimento e ligação ao antígeno. Porém, o reconhecimento não é imediato, um *segundo sinal*, também chamado *sinal coestimulatório*, é requerido antes que uma

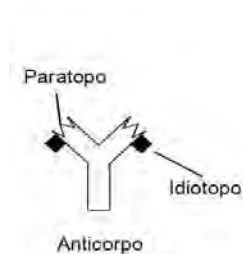
resposta imune adaptativa possa ser lançada. Mas e se o antígeno é um antígeno próprio? Há algumas possibilidades, sendo uma delas a *seleção negativa* de células T dentro do timo. De forma simplificada, se um antígeno próprio é reconhecido por uma célula T imatura dentro do timo, esta célula é eliminada do repertório de células T e se torna uma célula *imunocompetente*, sendo liberada para circular pelo organismo a procura de antígenos não-próprios. Este processo, chamado *seleção negativa* de células T, só é possível porque o timo é protegido por uma barreira sanguínea que filtra qualquer molécula que não pertença ao próprio. Assim, todas as moléculas dentro do timo são moléculas próprias e as células T imaturas aprendem a serem tolerantes (a não responderem) às moléculas próprias enquanto dentro do timo.

A Teoria de Rede Imunológica

Ao invés de explicar os processos de sinalização celular e a interação de anticorpos, células e seus mecanismos efetores, a *teoria da rede imunológica* inicialmente proposta (Jerne, 1974) apresentava um novo ponto de vista sobre a atividade linfocitária, a produção de anticorpos, a seleção do repertório pré-imune, a distinção próprio/não-próprio e a tolerância imunológica, a memória e a evolução do sistema imunológico (Varela e Coutinho, 1991). Foi sugerido que *o sistema imunológico é composto por uma rede regulada de células e moléculas que se reconhecem mesmo na ausência de antígenos*. Este ponto de vista estava em conflito com a teoria da seleção clonal existente naquela época, que assumia que o sistema imunológico era composto por um conjunto discreto de clones celulares originalmente em repouso, sendo que a atividade apenas existiria quando um estímulo externo se apresentasse ao organismo.

Na nova proposta da rede imunológica, o termo ‘região de ligação do anticorpo’ foi mudado para *paratopo*, e ‘determinante antigênico’ substituído por *epítipo*. Os epítipos e os paratopos são considerados então como as duas características essenciais para o reconhecimento imunológico. Foi demonstrado experimentalmente que as moléculas de anticorpo também apresentavam epítipos, que poderiam exercer alguma funcionalidade. Um *idiotipo* foi definido como o conjunto de epítipos apresentados pelas moléculas de anticorpo e um *idiotopo* era cada epítipo idiotípico. A figura 6.5 ilustra a molécula de anticorpo com destaque para o idiotopo, o paratopo, e as respostas positiva e negativa.

(a)



(b)

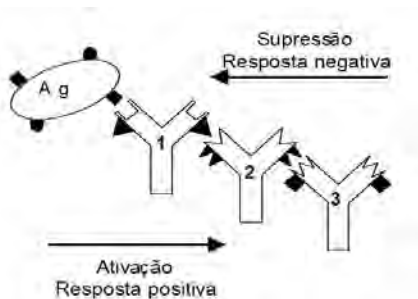


Figura 6.5: Teoria da rede imunológica. (a) Molécula de anticorpo destacando o paratopo e idiotopo. (b) Respostas positiva e negativa resultantes da interação de um paratopo com um idiotopo ou um epítipo.

O comportamento da rede imunológica, ou *rede idiotípica*, ilustrado na Figura 6.5, pode ser explicado como a seguir (Jerne, 1974). Quando um dado antígeno invade o nosso organismo, seu epítipo é reconhecido (com vários graus de especificidade) por um conjunto de diferentes paratopos, chamado p_1 . Estes paratopos do conjunto p_1 estão associados a um conjunto de idiotopos i_1 . O símbolo p_1i_1 denota o conjunto total de moléculas de anticorpo e linfócitos B capazes de reconhecer este antígeno. Dentro

da teoria da rede imunológica, cada paratopo do conjunto p_1 reconhece um conjunto de idiotopos, e todo o conjunto p_1 reconhece um conjunto ainda maior de idiotopos. Este conjunto i_2 de idiotopos é chamado de *imagem interna* do epítopo (ou antígeno), pois ele é reconhecido pelo mesmo conjunto p_1 que reconhece o antígeno. O conjunto i_2 está associado a um conjunto p_2 de paratopos expresso por moléculas e receptores celulares do conjunto p_2i_2 . Além disso, cada idiotopo do conjunto p_1i_1 é reconhecido por um conjunto de paratopos, de forma que todo o conjunto i_1 é reconhecido por um conjunto p_3 ainda maior de paratopos que estão associados aos idiotopos i_3 de anticorpos e linfócitos pertencentes a um conjunto p_3i_3 chamado de conjunto anti-idiotípico. Seguindo este esquema, é possível chegar a conjuntos cada vez maiores de receptores que reconhecem e são reconhecidos por conjuntos previamente definidos na rede. Além do conjunto p_1i_1 , existe um conjunto paralelo p_xi_1 de moléculas e receptores que apresentam idiotopos do conjunto i_1 associados a paratopos que não reconhecem o antígeno dado. As setas indicam um efeito estimulatório quando os idiotopos são reconhecidos por paratopos em receptores celulares e um efeito supressivo quando os paratopos reconhecem os idiotopos em receptores celulares.

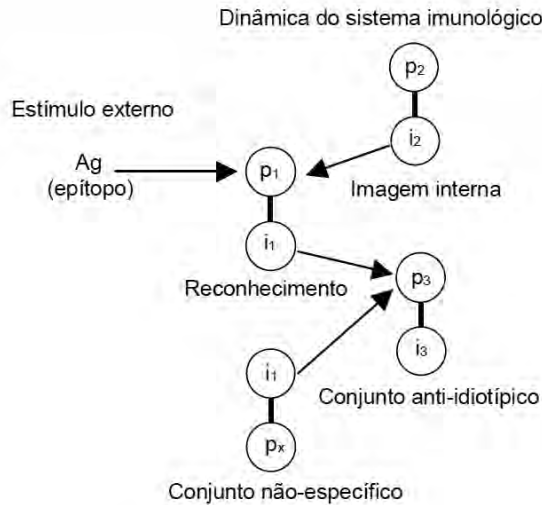


Figura 6.6: Visão detalhada da rede idiotípica (adaptado de (Jerne, 1974)).

É possível destacar três características das redes imunológicas (Varela et al., 1988; Bersini e Varela, 1990; Varela e Coutinho, 1991):

- *Estrutura*: descrição dos padrões de interconexão entre seus componentes celulares e moleculares, desconsiderando as consequências destas interações;
- *Dinâmica*: interações entre os diversos componentes do sistema;
- *Metadinâmica*: uma propriedade importante do sistema imunológico, que vai além da dinâmica de rede, é a contínua produção e morte de células e moléculas.

Em resumo, a característica central da teoria da rede imunológica é a definição da identidade molecular do indivíduo, pois a tolerância é uma propriedade global que não pode ser reduzida à existência ou à atividade de um clone específico. Ela surge a partir de uma estrutura em forma de rede que se expressa no início da evolução do sistema imunológico e é seguida pela aprendizagem ontogênica da composição molecular do ambiente no qual o sistema imunológico se desenvolve. A

organização em rede impõe um padrão de dinâmica para os anticorpos que é distinto das respostas imunológicas a antígenos externos. Estes padrões de dinâmica são perfeitamente compatíveis com a manutenção da memória que não está localizada em células de memória, mas distribuída pela rede.

Teoria do Perigo

Com um ponto de vista conceitualmente diferente, Matzinger (1994, 2002) introduziu a *teoria de perigo*. Em essência, o modelo de perigo acrescenta outra camada de células e sinais aos modelos do tipo próprio/não-próprio. Ela propõe que células apresentadoras de antígenos (APCs) são ativadas pelos alarmes causados pelos danos ao organismo no momento de uma infecção.

A teoria do perigo tenta responder a uma das perguntas fundamentais em imunologia: Como a auto-imunidade é induzida? A proposta do perigo sugere que a ação do sistema imunológico está mais relacionada a dano (prevenindo destruição) do que com o não-próprio. A teoria considera o que acontece quando os corpos mudam (por exemplo, na puberdade, gravidez, envelhecimento, etc.); por que células B e T específicas para auto-imunidade estão presentes; por que nós não fabricamos respostas imunes a vacinas; por que neonatos são facilmente tolerados; por que silicone, fragmentos de osso bem fervidos e outros elementos não promovem respostas imunes; por que não rejeitamos tumores; e assim sucessivamente (Matzinger, 1994, 2002). Uma pergunta enigmática é como distinguir entre perigoso e não-perigoso. Ao mesmo tempo há várias coisas estranhas ao organismo que são perigosas, como toxinas bacterianas, vírus, lombrigas e outros. Também há o próprio perigoso, como tumores, e o não-próprio inofensivo, como bactérias benéficas e vírus que não causam doenças.

A teoria do perigo propõe que células apresentadoras de antígeno são ativadas por sinais de perigo/alarme de células danificadas, como quando expostas a patógenos, toxinas ou sofrem danos mecânicos. Os mecanismos de ativação imune seriam uma consequência dos danos a células e tecidos. A morte da célula nem sempre é um resultado de ataque parasitário, sendo um evento normal durante o desenvolvimento embrionário, formação e morte de células hematopoiéticas, maturação e expulsão de ovócitos, etc. Em tal caso, a morte é controlada, normalmente apoptótica e células que morrem por este processo programado normal geralmente são purificadas antes de se desintegrarem. Em contraste, células que morrem por estresse ou necrose liberam os seus conteúdos nas redondezas e estes servem como sinais de perigo. O conceito-chave é que aqueles sinais de perigo não são enviados por células normais (saudáveis), mas apenas por tecidos feridos. Os sinais de perigo podem ser ativos ou passivos (Matzinger, 1994). Mudanças abruptas na condição de uma célula, como, por exemplo, variação de temperatura ou infecção, geram uma série de proteínas de choque térmico que auxiliam na sua recuperação e que servem como sinais de perigo. Moléculas internas, normalmente não secretadas, também podem servir como sinais de perigo; assim, qualquer dano celular causado por um corte, contusão e infecção pode ser percebido.

2. Engenharia Imunológica

Diferentemente dos algoritmos evolutivos, que surgiram a partir de uma ideia central principal e se desdobraram em vários ramos e variações, os sistemas imunológicos artificiais consideram múltiplas características, processos e modelos do sistema imunológico. O número de aplicações e algoritmos apresentados na literatura de SIA é vasto, mas algumas ideias essenciais foram exploradas amplamente, com destaque para a seleção clonal e maturação de afinidade, a seleção negativa e as redes imunológicas. Muitas propostas novas que envolvem conceitos sobre imunidade inata e teoria do perigo apareceram nas últimas conferências do ICARIS e na literatura científica (Timmis et al., 2003; Nicosia et al., 2004; Jacob et al., 2005; de Castro et al., 2007).

Sistemas imunológicos artificiais (SIA) podem ser definidos como “sistemas adaptativos, inspirados por imunologia teórica e funções, princípios e modelos imunológicos, que são aplicados na solução

de problemas.” (de Castro e Timmis, 2002). Para projetar sistemas imunológicos artificiais, de Castro e Timmis (2002) propuseram uma abordagem em camadas baseada na *engenharia imunológica* introduzida por de Castro (2001). O termo *engenharia imunológica* se refere a “... um processo de meta-síntese, o qual vai definir a ferramenta de solução de um determinado problema baseado nas características do próprio problema e depois aplicá-la na obtenção da solução. Ao invés de buscar a reconstrução parcial ou total do sistema imunológico tão fielmente quanto possível, a engenharia imunológica deve procurar desenvolver e implementar modelos pragmáticos inspirados no sistema imunológico que preservem algumas de suas propriedades essenciais e que se mostrem passíveis de implementação computacional e eficazes no desenvolvimento de ferramentas de engenharia.” (de Castro; 2001, pag. 44)

É importante salientar que não é o objetivo da engenharia imunológica estabelecer uma fronteira rígida entre os conceitos e nomenclaturas já existentes (SIA, imunocomputação, etc.) e a engenharia imunológica, mas apresentá-la como um novo paradigma computacional que não apenas utiliza os já existentes, mas que também propõe um modelo genérico de construção de ferramentas de solução de problemas. O processo de engenharia imunológica que conduz a um framework para projetar SIA está composto pelos seguintes elementos básicos (de Castro e Timmis, 2002):

- *Representação*: uma representação para os componentes do sistema.
- *Avaliação de interações*: um conjunto de mecanismos para avaliar a interação entre os indivíduos e com o ambiente.
- *Algoritmos imunológicos*: procedimentos de adaptação que governam a dinâmica e metadinâmica do sistema.

Representação

Há vários tipos de células e moléculas que compõem o sistema imunológico. O primeiro passo para projetar um sistema imunológico artificial é propor uma representação matemática ou computacional destas células e moléculas. Qualquer resposta imunológica requer o reconhecimento de um antígeno por um receptor de célula. Este reconhecimento acontece por complementaridade de forma entre duas moléculas: o receptor da célula e o antígeno. Note que alguns receptores de célula (por exemplo, anticorpos) podem ser liberados da superfície da célula e encontrados livres em solução.

Para descrever quantitativamente as interações entre as células e moléculas do sistema imunológico e os antígenos, Perelson e Oster (1979) introduziram o conceito de *espaço de formas*, S (*Shape-Space*). A ideia do espaço de formas é que o grau de *ligação* (*matching*, ou *reconhecimento*) entre moléculas depende de uma *afinidade* mútua mínima, que será representada na forma de um nível de acoplamento entre superfícies que possuam uma determinada quantidade de *regiões complementares*, como ilustrado na Figura 6.7. Suponhamos que seja possível descrever a forma de uma molécula de anticorpo, mais especificamente de sua região de ligação, por um conjunto de L parâmetros: comprimento, largura, profundidade, carga eletrostática, etc., de qualquer padrão da região de ligação. A quantidade exata de parâmetros (L) e seus respectivos valores podem ser tomados como arbitrários no desenvolvimento de ferramentas de sistemas imunológicos artificiais. Assim, um ponto em um espaço L -dimensional, denominado espaço de formas S , especifica a forma generalizada da região de ligação ao antígeno.

Se o repertório de moléculas de anticorpo é de tamanho N , então o espaço de formas para este repertório contém N pontos. É esperado que estes pontos estejam contidos em uma região finita V do espaço, uma vez que existe uma quantidade finita de larguras, comprimentos, cargas eletrostáticas, etc., que uma região de ligação pode assumir. Como as interações Ag-Ab são medidas via regiões de complementaridade, os determinantes antigênicos (*epítomos* ou *idiotopos*) também são caracterizados por formas generalizadas cujos complementos devem estar contidos dentro da mesma região V . Se as formas do paratopo e do epítopo (ou idiotopo) não forem exatamente complementares, estas moléculas ainda assim podem se ligar, porém com menor afinidade. Assume-se, então, que cada

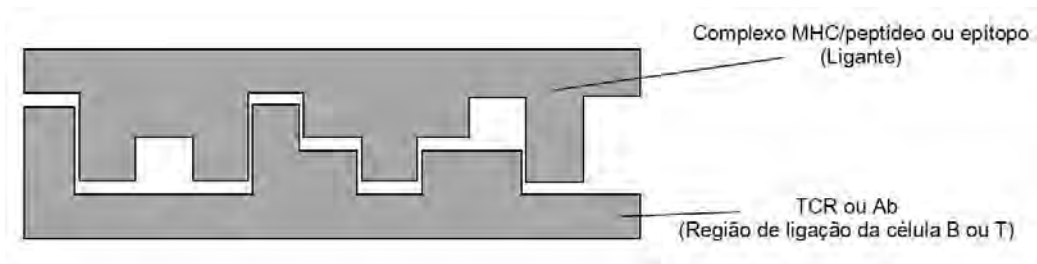


Figura 6.7: Reconhecimento via porções de regiões complementares.

paratopo interage especificamente com todos os epítomos (idiotopos) que, no espaço de formas, têm seus complementos contidos em uma região V_ϵ , chamada de *região de reconhecimento*, ao redor do paratopo, caracterizada pelo parâmetro ϵ denominado de *limiar de afinidade*. Como cada anticorpo pode reconhecer todos os epítomos dentro de uma vizinhança de reconhecimento, um número reduzido de anticorpos pode reconhecer uma quantidade bem maior de pontos na região V_ϵ . Este princípio está relacionado à *reatividade cruzada*, ou *resposta reativa cruzada*, discutida anteriormente, através da qual o complemento de padrões similares ocupa regiões vizinhas no espaço de formas e pode ser reconhecido pelo mesmo padrão de anticorpos, desde que um limiar de afinidade ϵ adequado seja escolhido. A Figura 6.8 ilustra o espaço de formas S , destacando os paratopos, epítomos (ou idiotopos) e o limiar de afinidade.

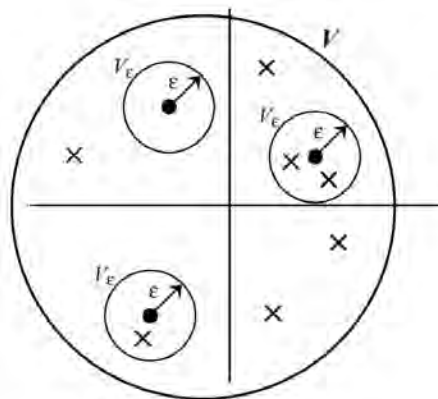


Figura 6.8: No espaço de formas S , existe uma região V na qual a forma do paratopo (\bullet) e do complemento do epítopo (\times) estão localizadas. Um anticorpo é capaz de reconhecer qualquer epítopo (ou idiotopo) cujo complemento esteja situado em uma região V_ϵ em torno do paratopo adaptado de (Perelson e Oster, 1979).

Embora o reconhecimento dentro do sistema imunológico aconteça por complementaridade de forma, a maioria dos SIA quantifica o grau de semelhança em vez de complementaridade entre estruturas de dados. O tipo de estrutura de dados mais comum é uma cadeia de atributos ou *sentença* que pode ser um vetor de valores reais, uma string de inteiros, uma string binária ou uma string simbólica. Estes resultam em espaços de forma diversos:

- *Espaço de formas real*: as sentenças são vetores de valores reais.
- *Espaço de formas inteiro*: as sentenças são inteiras.

- *Espaço de formas de Hamming*: as sentenças são construídas a partir de um alfabeto finito de comprimento k .
- *Espaço de formas simbólico*: normalmente composto por tipos diferentes de atributos, nos quais pelo menos um deles é simbólico, como ‘idade’, ‘altura’, etc.

Suponha o caso no qual qualquer molécula receptora de uma célula imune é chamada de anticorpo e é representada pelas sentenças $\mathbf{Ab} = \langle Ab_1, Ab_2, \dots, Ab_L \rangle$; um antígeno é determinado por $\mathbf{Ag} = \langle Ag_1, Ag_2, \dots, Ag_L \rangle$, onde as letras correspondem aos atributos da sentença e L é o tamanho das sentenças. A interação de anticorpos, ou de um anticorpo e um antígeno, pode ser avaliada por uma distância ou uma *medida de similaridade*, também chamada de medida de afinidade, entre as correspondentes sentenças, dependendo se complementaridade ou similaridade de formas são buscadas. Assim, a *medida de afinidade* traduz o nível de interação entre duas sentenças em um número real não-negativo que corresponde à *afinidade* ou *grau de reconhecimento* entre as sentenças, $S^L \times S^L \rightarrow \mathfrak{R}^+$. No caso em que o reconhecimento é proporcional à complementaridade de forma, quanto maior a distância, melhor o reconhecimento. Por outro lado, se o reconhecimento é proporcional à semelhança, quanto menor a distância, melhor o reconhecimento.

Avaliação de Interações

Assumindo os vários tipos de sentenças para representar as formas generalizadas de moléculas no sistema imunológico, cada um destes tipos exigirá uma classe particular de *medida de afinidade*. Espaços de forma de valores reais requerem medidas de afinidade que tratam de vetores de valores reais; espaços de forma de inteiros requerem medidas de afinidade que tratam de sentenças de inteiros; e assim sucessivamente. Para espaços de forma de valor real, as medidas de afinidade mais comuns são a distância Euclidiana e de Manhattan, dadas pela Equação (6.1) e Equação (6.2), respectivamente:

$$D = \sqrt{\sum_{i=1}^L (Ab_i - Ag_i)^2} \quad (6.1)$$

$$D = \sum_{i=1}^L |(Ab_i - Ag_i)| \quad (6.2)$$

Para espaços de forma de Hamming a distância de Hamming pode ser usada para avaliar a afinidade entre duas moléculas. Neste caso, as moléculas são representadas como sucessões de símbolos tirados de um alfabeto finito de comprimento k . A Equação (6.3) descreve a distância de Hamming, usada para avaliar a afinidade entre duas sentenças de comprimento L em um espaço de formas de Hamming.

$$D = \sum_{i=1}^L \delta_i, \text{ onde } \delta_i = \begin{cases} 1 & \text{se } Ab_i \neq Ag_i \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (6.3)$$

Se sentenças binárias, $k \in \{0,1\}$, forem usadas para representar as moléculas, então tem-se um *espaço de formas binário de Hamming* ou um *espaço de formas binário*. Se sentenças ternárias, i.e., $k = 3$, forem usadas para representar as moléculas, então tem-se um *espaço de formas ternário de Hamming* ou *espaço de formas ternário*; e assim por diante.

Para ilustrar o uso da distância de Hamming para avaliar afinidade, considere duas sentenças arbitrárias $\mathbf{Ag} = [1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 1\ 1\ 0\ 1\ 0]$ e $\mathbf{Ab} = [1\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0]$. Executar uma combinação entre estas sentenças significa compará-las para avaliar a afinidade mútua, como ilustrado na Figura 6.9. Se a afinidade estiver sendo medida pela complementaridade entre as duas sentenças, então a afinidade delas é igual à distância de Hamming entre elas. Por outro lado, se similaridade corresponder

à afinidade, então a afinidade entre elas pode ser determinada por $L - D(\mathbf{Ag}, \mathbf{Ab})$, onde $D(\mathbf{Ag}, \mathbf{Ab})$ é a distância Hamming entre \mathbf{Ag} e \mathbf{Ab} .

$$\begin{array}{l} \mathbf{Ab} = [1\ 0\ 1\ 0\ 1\ 1\ 1\ 1\ 1\ 1] \\ \mathbf{Ag} = [0\ 1\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0] \\ \hline \text{Ligação}(\mathbf{Ag}, \mathbf{Ab}): 0\ 0\ 1\ 1\ 0\ 1\ 0\ 0\ 1\ 0 \\ \text{Complementariedade: } D(\mathbf{Ab}, \mathbf{Ag}) = \Sigma \text{ Ligação (Affinity} = 6) \\ \text{Similaridade: } L - D(\mathbf{Ab}, \mathbf{Ag}) \qquad \qquad \qquad (\text{Affinity} = 4) \end{array}$$

Figura 6.9: Match ou ligação entre um antígeno \mathbf{Ag} e um anticorpo \mathbf{Ab} , e sua afinidade.

Dois outras medidas de afinidade são amplamente usadas em espaços de formas de Hamming, a chamada regra dos *r-bits consecutivos* (*rcb*) e a regra dos *r-chunks*. No caso dos *rcb*, o número de bits consecutivos (assumindo que a similaridade entre sentenças é desejada) determina a afinidade entre duas sentenças. Para calcular a afinidade entre duas moléculas (sentenças), é feito o matching entre elas e é determinado o comprimento da maior sequência consecutiva de bits. No método dos *r-chunks*, somente *r* posições consecutivas (*r*-blocos ou *r*-chunks) são especificadas ao invés de considerar todos os *L* símbolos da sentença (Esponda et al., 2004). A Figura 6.10 ilustra as medidas de afinidade *r-bits consecutivos* e *r-chunks*.

Na Figura 6.10(a), se $r \leq 4$, então o antígeno é reconhecido pelo anticorpo; senão, nenhum reconhecimento acontece. O reconhecimento é determinado pelo número de bits consecutivos e, portanto, 4. Na Figura 6.10(b) um antígeno é representado por uma sentença de comprimento $L = 5$ e três blocos de comprimento $r = 3$ são utilizados. Assim, para $r = 3$ qualquer anticorpo que contém um dos blocos ilustrados reconheceria o antígeno.

(a)

(b)

$$\begin{array}{l} \mathbf{Ab} = [0\ 1\ 1\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0\ 1\ 0] \\ \mathbf{Ag} = [1\ 0\ 0\ 0\ 1\ 1\ 1\ 0\ 1\ 0] \\ \hline \text{Ligação}(\mathbf{Ab}, \mathbf{Ag}): 0\ 0\ 0\ 1\ 1\ 0\ 1\ 1\ 1\ 1 \end{array} \qquad \begin{array}{l} \mathbf{Ag} = [0\ 0\ 0\ 1\ 1] \\ \mathbf{d}[1] = [0\ 0\ 0] \\ \mathbf{d}[2] = [0\ 0\ 1] \\ \mathbf{d}[3] = [0\ 1\ 1] \end{array}$$

Figura 6.10: Grau de ligação entre um antígeno \mathbf{Ag} e um anticorpo \mathbf{Ab} .

Em espaços de forma simbólicos, as sentenças que representam os componentes do sistema imunológico artificial são compostas por pelo menos um atributo simbólico.

Um último conceito tem que ser discutido antes de proceder com os principais algoritmos imunológicos, pois a determinação da afinidade entre duas sentenças não é suficiente para indicar se duas moléculas se ligarão. Um *limiar de afinidade* é necessário para permitir que os sistemas imunológicos artificiais incorporem o conceito de reatividade cruzada. Para ilustrar o papel do limiar de reatividade cruzada quando a distância Hamming é usada para avaliar a afinidade entre as sentenças proporcionalmente ao seu grau de similaridade $L - D$ (L é o comprimento da sentença), considere o exemplo de Figura 6.11. Neste exemplo, a afinidade entre \mathbf{Ab} e \mathbf{Ag}_1 é $\text{aff}(\mathbf{Ab}, \mathbf{Ag}_1) = 6$, e a afinidade entre \mathbf{Ab} e \mathbf{Ag}_2 é $\text{aff}(\mathbf{Ab}, \mathbf{Ag}_2) = 2$. Se um limiar de afinidade $\epsilon = 6$ é usado, então o anticorpo \mathbf{Ab} reconhece \mathbf{Ag}_1 , mas não reconhece \mathbf{Ag}_2 .

Algoritmos Imunológicos

A literatura é rica em trabalhos que usam aspectos particulares e princípios do sistema imunológico para projetar algoritmos novos ou melhorar técnicas existentes para solução de problemas. Porém,

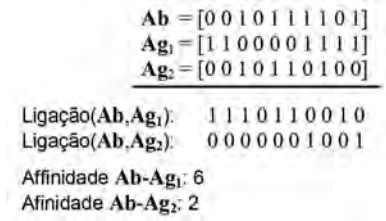


Figura 6.11: Se o limiar de reatividade cruzada é $\epsilon = 6$, então Ag_1 foi reconhecido por Ab , enquanto Ag_2 não foi.

dada uma representação satisfatória para as células e moléculas imunes, e como avaliar as interações entre elas e com o ambiente é possível identificar alguns algoritmos imunológicos de uso geral. Estes algoritmos podem ser separados em duas classes: baseados em população e baseados em rede. A primeira classe envolve todos os algoritmos que não levam em conta princípios de conectividade entre agentes e os algoritmos baseados em rede são todos aqueles inspirados pela teoria da rede imunológica. Serão revisadas cinco classes principais de algoritmos aqui:

- *Medula óssea*: gera populações de células ou moléculas imunes a serem usadas em SIA (e possivelmente em outras técnicas, como algoritmos genéticos).
- *Seleção negativa*: define um conjunto de detectores para executar, principalmente, detecção de anomalias.
- *Seleção clonal*: gera repertórios de células imunes com base na teoria da seleção clonal e maturação de afinidade.
- *Redes imunológicas contínuas*: redes imunológicas com dinâmica contínua.
- *Redes imunológicas discretas*: redes imunológicas com dinâmica discreta.

3. Algoritmos Imunológicos

Atualmente há muitos algoritmos imunológicos disponíveis na literatura, mas praticamente todos eles são baseados em um ou mais dos princípios e teorias imunológicas discutidos neste capítulo. Nesta seção será dada ênfase aos algoritmos pioneiros da área de sistemas imunológicos artificiais. Os leitores interessados no estado da arte da área podem encontrar as contribuições mais recentes na série da Springer-Verlag voltada para a publicação dos trabalhos da Conferência Internacional de Sistemas Imunológicos Artificiais (International Conference on Artificial Immune Systems – ICARIS), que ocorre anualmente (<http://www.artificial-immune-systems.org>).

Modelos de Medula Óssea

A medula óssea é responsável pela geração das células sanguíneas, incluindo os linfócitos. O material genético de uma molécula de anticorpo e, portanto, de uma célula B, está armazenado em cinco bibliotecas separadas e distintas. A produção de uma molécula de anticorpo se dá através da concatenação de componentes selecionados aleatoriamente a partir de cada uma das bibliotecas gênicas. O modelo computacional mais simples de medula óssea é aquele que gera sentenças, ou vetores, de comprimento L utilizando um gerador de números pseudo-aleatórios. Para o caso de espaços reais, basta determinar o intervalo de pertinência do vetor m como, por exemplo, $m \in [0, 1]^L$. No caso de espaços

de Hamming, o vetor que representa a molécula m deve ser composto por elementos pertencentes a um alfabeto finito pré-definido. Para espaços inteiros, um algoritmo de permutação de L pode ser empregado.

Os modelos mais complexos e biologicamente mais plausíveis de construção de repertórios linfocitários exigem a utilização de bibliotecas gênicas a partir das quais as células e/ou moléculas serão evoluídas ou simplesmente geradas. Hightower et al. (1995) e Perelson et al. (1996) utilizaram um algoritmo genético para estudar o efeito da evolução na codificação genética das moléculas de anticorpo. Uma característica desta codificação é que nem todos os genes existentes no *genótipo* (coleção total de genes) estão expressos no *fenótipo* (moléculas de anticorpo expressas). Neste modelo, as sentenças binárias representando o genótipo de um indivíduo foram divididas em quatro bibliotecas de segmentos gênicos para a geração de moléculas de anticorpo, como ilustrado na Figura 6.12. Cada biblioteca continha oito elementos, representados por sentenças binárias de comprimento 16, de forma que cada genoma individual possuía um total de 128 bits. Os anticorpos expressos tinham comprimento total igual a 64 ($4 \times 16 = 64$).

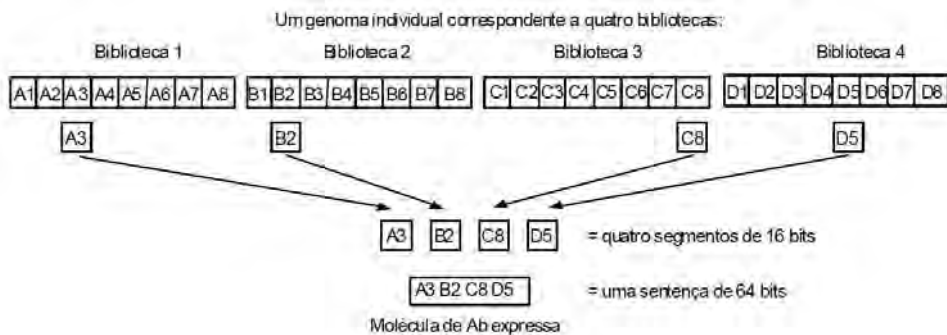


Figura 6.12: Processo de construção/expressão de um anticorpo a partir de bibliotecas genéticas.

Modelos semelhantes podem ser empregados para a simulação da medula óssea no processo de geração de receptores celulares. A quantidade de bibliotecas, o tamanho dos segmentos gênicos e o comprimento L das moléculas serão definidos pelo projetista de acordo com o problema a ser tratado. É importante ressaltar que a utilização de bibliotecas gênicas para a geração do repertório linfocitário impõe inerentemente uma determinada estrutura ao repertório, como o tipo de dado a ser utilizado (numérico, simbólico, etc.) e o intervalo de varredura (p.ex., 1-10, Segunda, Terça, ..., etc.). Um sistema imunológico contendo l bibliotecas, cada uma com c componentes, pode produzir c^l moléculas de anticorpo distintas, ou seja, o repertório potencial de anticorpos é composto por c^l moléculas.

Algoritmo de Seleção Negativa

Forrest et al. (1994) desenvolveram um algoritmo para detecção de anomalias, com aplicações em proteção computacional, baseado na seleção negativa de linfócitos T dentro do timo. O algoritmo foi denominado de *algoritmo de seleção negativa* (ASN) e é executado em duas fases, como a seguir:

1. *Censoriamento*, (a):

- Defina o conjunto de sentenças próprias (S) que se deseja proteger;
- Gere sentenças aleatoriamente e avalie a afinidade (*match*) entre cada uma delas e as sentenças próprias. Caso a afinidade seja superior a um determinado limiar, rejeite; caso contrário, armazene-a em um conjunto de detectores (R).

2. *Monitoramento*, (b):

- Dado o conjunto de sentenças que se deseja proteger (sentenças protegidas), avalie a afinidade entre cada uma delas e o conjunto de detectores. Se a afinidade for superior a um limiar pré-definido, então um elemento não-próprio foi identificado.

Os autores utilizaram uma representação no espaço binário de Hamming e a regra dos r -bits consecutivos como medida de afinidade. Também foram apresentadas equações estimando a probabilidade de ocorrência de uma ligação em pelo menos r -bits consecutivos entre duas sentenças binárias aleatórias.

Note que este algoritmo é capaz de executar tarefas como reconhecimento de padrões armazenando informações sobre o conjunto complementar (não-próprio) ao conjunto dos padrões que se deseja proteger (próprio).

Algumas observações podem ser feitas em relação ao algoritmo de seleção negativa:

1. Ele é ajustável proporcionalmente à probabilidade de detecção de uma anomalia para a regra dos r -bits consecutivos;
2. O tamanho do conjunto de detectores não necessariamente cresce com o número de sentenças a serem protegidas;
3. A probabilidade de detecção de anomalias aumenta com a quantidade de detectores independentes;
4. A detecção é simétrica; e
5. Existe um custo exponencial de geração de detectores em relação ao tamanho do conjunto de sentenças a serem protegidas (próprio), pois a geração aleatória das sentenças do conjunto R_0 leva à geração repetida de diversas sentenças.

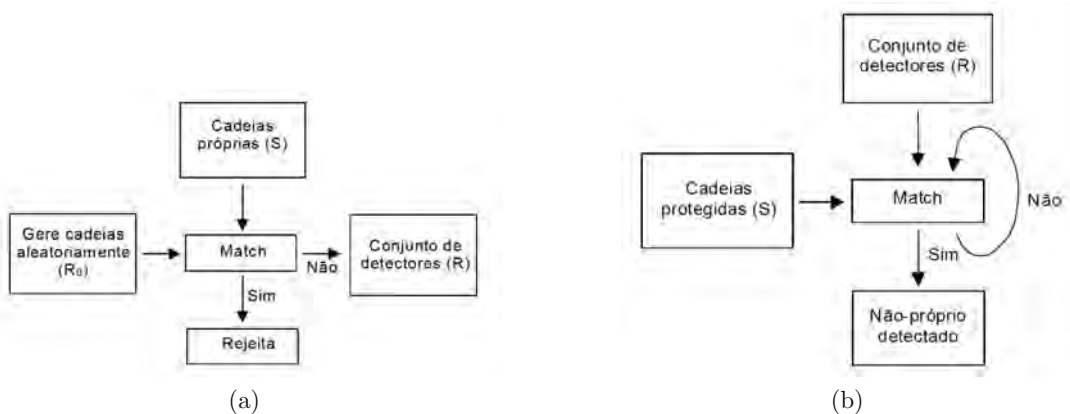


Figura 6.13: Fluxograma do algoritmo de seleção negativa. (a) Geração de um conjunto válido de detectores (censoriamento). (b) Monitoramento das sentenças protegidas, que podem ser as sentenças próprias adicionadas de outros dados que se deseja proteger.

Um Algoritmo de Seleção Clonal

O princípio de seleção clonal é usado para descrever as características básicas de uma resposta imune adaptativa. Ele propõe que só as células que reconhecem antígenos se proliferam, sendo selecionadas em detrimento daquelas que não reconhecem antígenos. As células selecionadas sofrem uma expansão clonal sujeita ao processo de maturação de afinidade. Algumas características são importantes para o desenvolvimento de um algoritmo de seleção clonal (Forrest et al., 1993; de Castro e Timmis, 2002):

- Os antígenos são tipicamente encontrados várias vezes e o sistema imunológico responde com o subconjunto de células imunes que entram em contato com o antígeno.
- Um antígeno seleciona várias células imunes para proliferar (clonagem). A taxa de proliferação de cada célula imune é proporcional à sua afinidade em relação ao antígeno selecionado: quanto maior a afinidade, maior o número de clones gerados; e vice-versa.
- A mutação sofrida por cada célula imune durante a reprodução é inversamente proporcional à afinidade do receptor da célula com o antígeno: quanto maior a afinidade, menor a taxa de mutação e vice-versa.

Forrest et al. (1993) focaram na primeira característica listada - a localidade da apresentação antigênica - e propuseram que um algoritmo genético sem crossover é um modelo razoável de seleção clonal, enquanto um algoritmo genético com crossover modela a evolução genética. Com uma visão independente, de Castro e Von Zuben (2002) focaram na afinidade proporcional à reprodução e mutação durante a seleção clonal e sugeriram que este processo é mais que um GA sem crossover, embora ele possa ser caracterizado como um processo evolutivo. Além destes foram propostos outros algoritmos de seleção clonal, como o CLIGA (Cutello, 2004) e o algoritmo de células B (Kelsey e Timmis, 2003), mas estes não serão discutidos aqui.

Os principais aspectos considerados para o desenvolvimento do algoritmo de seleção clonal (CLONALG – *clonal selection algorithm*) foram (de Castro e Von Zuben, 2002): manutenção das células de memória funcionalmente independentes do repertório, seleção e reprodução (clonagem) das células mais estimuladas, morte das células menos estimuladas, maturação de afinidade e re-seleção dos clones com maiores afinidades antigênicas, geração e manutenção de diversidade, e hipermutação proporcional à afinidade celular. Este algoritmo foi desenvolvido em duas versões: uma para o reconhecimento de padrões e aprendizagem de máquina e a outra para otimização. O funcionamento do algoritmo pode ser descrito como segue:

1. Gere um conjunto (P) de candidatos à solução, composto pelo subconjunto de células de memória (M) mais o restante ($P_{\{r\}}$) da população ($P = P_{\{r\}} \cup M$);
2. Determine (processo de seleção) os n melhores indivíduos ($P_{\{n\}}$) da população (P), baseado em uma medida de afinidade;
3. Reproduza (processo de clonagem) estes n melhores indivíduos, gerando uma população temporária de clones (C). A quantidade de filhos de cada indivíduo é diretamente proporcional à sua afinidade;
4. Submeta a população de clones a um esquema de hipermutação em que a taxa de mutação é proporcional à afinidade do anticorpo. Uma população de anticorpos maduros é gerada (C^*);
5. Re-selecione os melhores indivíduos de C^* para compor o conjunto de memória M;
6. Substitua d anticorpos por novos indivíduos (diversidade). Os anticorpos com menores afinidades possuem maiores probabilidades de serem substituídos.

Neste algoritmo, se tomarmos $n=N$, ou seja, se selecionarmos todos os indivíduos da população para reprodução, cada candidato à solução será visto localmente, resultando em um algoritmo capaz de executar uma busca multimodal dentro do espaço de formas S .

As etapas 2 e 5 do CLONALG podem ser feitas de forma probabilística, ou seja, aqueles indivíduos com maiores afinidades terão maiores probabilidades de serem selecionados.

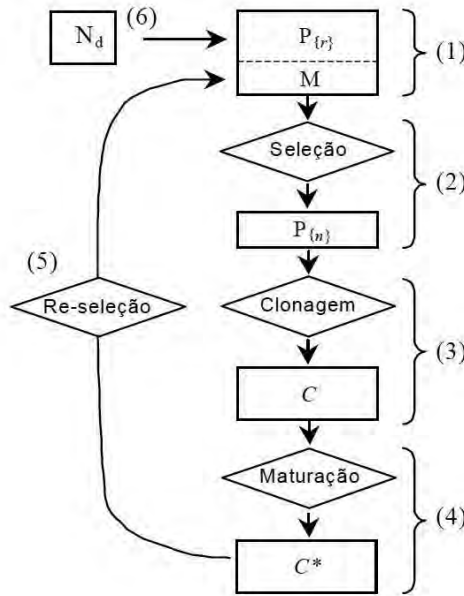


Figura 6.14: Fluxograma de blocos do algoritmo de seleção clonal, CLONALG. A numeração aponta as etapas de funcionamento do algoritmo.

Modelos de Rede Imunológica

Seguindo a proposta de rede de Jerne (1974), vários modelos de rede foram introduzidos por pesquisadores teóricos interessados em estudar e modelar o sistema imunológico. A rede imunológica é diferente da seleção clonal, pois assume que o sistema imunológico é um sistema inerentemente dinâmico. De acordo com a perspectiva de rede, células imunes e moléculas são capazes de reconhecer umas as outras e apresentar algum padrão dinâmico de comportamento, mesmo na ausência de estímulos externos.

Com esta visão dinâmica do sistema imunológico é muito natural que os modelos pioneiros de teoria da rede imunológica fossem baseados em Equações Diferenciais Ordinárias. Estes modelos *contínuos* foram importantes para o desenvolvimento dos sistemas imunológicos artificiais e também serviram como base para a proposta de algoritmos de redes imunológicas *discretas*. Esta seção revisa ambas as abordagens separadamente. Foco será dado ao modelo de rede contínua introduzida por Farmer e colaboradores (Farmer et al., 1986) e ao modelo genérico de rede discreta proposta por de Castro e Von Zuben (2001).

A abordagem de rede é particularmente interessante para o desenvolvimento de ferramentas computacionais porque provê, naturalmente, uma explicação de propriedades emergentes como aprendizagem, memória, tolerância ao próprio, tamanho e diversidade de populações de células, e interações de rede com o ambiente e os componentes do próprio (de Castro e Timmis, 2002). O que ambos os

modelos, contínuo e discreto, têm em comum, é uma dinâmica geral que pode ser resumida como segue:

$$RPV = NSt - NSu + INE - DUE \tag{6.4}$$

onde RPV é a taxa de variação da população, NSt é a estimulação da rede, NSu é a supressão da rede, INE é a influência de elementos novos e DUE é a morte de elementos não-estimulados. Note que os dois primeiros termos do lado direito da Equação 6.4 são relacionados à dinâmica da rede imunológica e os dois últimos termos correspondem a metadinâmica imunológica.

Um Modelo de Rede Contínua

Farmer et al. (1986) e Farmer et al. (1987) propuseram modelos binários para a teoria da rede imunológica. Como no modelo proposto por Jerne (1974b), eles consideraram um conjunto de equações diferenciais para representar a dinâmica das células e moléculas do sistema imunológico, juntamente com um limiar de afinidade para remover anticorpos pouco estimulados e operadores genéticos de recombinação (Holland, 1975) para simular as variações genéticas.

Neste modelo, as células e moléculas do sistema imunológico eram constituídas de cadeias binárias com comprimentos variáveis, como ilustrado na Figura 6.15. Uma molécula de anticorpo estava representada pelo seu epítopo (e , ou idiótopo i) e seu paratopo (p), concatenados em uma única sentença binária. As sentenças podiam se ligar por regiões de complementaridade em qualquer alinhamento possível, modelando o fato de que duas moléculas podem reagir de várias formas distintas. A Equação 6.5 corresponde a uma *matriz de especificidades de ligação*, ou simplesmente matriz de especificidades, $m_{i,j}$

$$m_{i,j} = \sum_k G \left(\sum_n e_i(n+k)p_j^{(n)-\epsilon+1} \right) \tag{6.5}$$

na qual $G(x) = x$ para $x > 0$ e $G(x) = 0$ nos outros casos, $e_i(n)$ é o n -ésimo bit do i -ésimo epítopo, $p_j(n)$ é o n -ésimo bit do j -ésimo paratopo, \wedge corresponde à medida de afinidade (ou regra de ligação) por complementaridade, Equação 6.7, e ϵ corresponde ao limiar de afinidade. Se a ligação ocorre em mais de um alinhamento, seus pesos são somados.

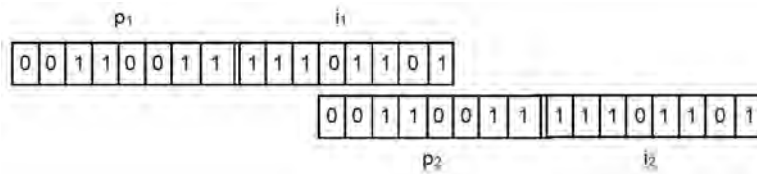


Figura 6.15: Cadeias binárias representando o epítopo (ou idiótopo) e paratopo dos anticorpos.

Para modelar a dinâmica da rede imunológica, foram assumidos N tipos de anticorpos com concentrações $\{x_1, \dots, x_N\}$ e M antígenos com concentrações $\{y_1, \dots, y_M\}$. A taxa de variação da concentração de anticorpos é dada por:

$$\dot{x}_i = c \left[\sum_{j=1}^N m_{j,i} x_i x_j - K_1 \sum_{j=1}^N m_{i,j} x_i x_j + \sum_{j=1}^M m_{j,i} x_i x_j \right] - k_2 x_i, \tag{6.6}$$

onde o primeiro termo representa a estimulação do paratopo de um anticorpo do tipo i por um idiótopo de um anticorpo j . O segundo termo representa a supressão de um anticorpo do tipo i quando seu

idiotopo é reconhecido pelo paratopo do tipo j . O parâmetro c é uma taxa constante que depende da quantidade de colisões por unidade de tempo e da taxa de produção de anticorpos estimulados por uma colisão. A constante k_1 representa uma possível desigualdade entre estimulação e supressão. O terceiro termo modela as concentrações antigênicas e o último termo modela a tendência das células morrerem (taxa de mortalidade natural, k_2). Uma equação para medir a variação na concentração antigênica também foi apresentada

$$\dot{y}_i = -k_3 \sum_{j=1}^M m_{j,i} x_i x_j, \tag{6.7}$$

onde k_3 é uma constante arbitrária.

As Equações de 6.5 a 6.7 representam sistemas adaptativos, no sentido de que anticorpos que reconhecem antígenos ou outros anticorpos possuem seus clones amplificados, ou seja, se reproduzem. Por outro lado, aqueles anticorpos pouco ou não estimulados são eliminados do repertório. A fonte de novos anticorpos fornece ao sistema a capacidade de reconhecer antígenos diferentes daqueles para os quais o sistema está preparado. Como pode ser visto nestas equações, não é feita distinção alguma entre as células B, suas moléculas de superfície e os anticorpos livres.

Um Modelo de Rede Discreta

Na teoria da rede imunológica introduzida por Jerne (1974) o sistema imuno-lógico é composto por uma rede dinâmica cujo comportamento é perturbado pelos antígenos externos. Assim, há basicamente dois níveis de interação na rede: 1) a interação com os antígenos estranhos ao organismo; e 2) a interação com outros elementos da própria rede. Embora haja várias propostas de redes imunológicas artificiais na literatura, esta seção descreve uma das pioneiras. A descrição que segue é baseada na rede imunológica discreta proposta por de Castro e Von Zuben (2001) e nomeada aiNet (Artificial Immune Network). Outras propostas da literatura incluem os trabalhos de Timmis et al. (2000), Neal (2003) e Galeano e González (2005).

Na aiNet há uma população \mathbf{S} de antígenos a serem reconhecidos e um conjunto \mathbf{P} de células é aleatoriamente inicializado na rede. Cada elemento da rede corresponde a uma molécula de anticorpo; não há distinção entre o anticorpo e a célula B. Um vetor de valores reais em um espaço de formas Euclidiano é usado para representar anticorpos e antígenos. Cada padrão antigênico é apresentado a cada célula de rede e a afinidade entre eles é determinada usando a distância Euclidiana (Equação (6.1)). Vários anticorpos com alta afinidade ao antígeno são selecionados e reproduzidos (*expansão de clonal*) proporcionalmente à afinidade ao antígeno: quanto maior a afinidade, maior o número de clones e vice-versa. Os clones gerados sofrem mutação somática inversamente proporcional à afinidade antigênica: quanto maior a afinidade, menor a taxa de mutação. Vários clones de afinidade alta são selecionados para serem mantidos na rede, constituindo o que é definido como uma memória clonal.

A afinidade entre os anticorpos restantes é determinada e aqueles cuja afinidade entre si é maior que um determinado limiar são eliminados da rede em um processo conhecido como supressão clonal. Todos os anticorpos cuja afinidade ao antígeno é menor que um determinado limiar também são eliminados da rede (*taxa de mortalidade natural*). Além disso, novos anticorpos gerados aleatoriamente são incorporados à rede (*metadinâmica*).

Os anticorpos restantes são incorporados à rede e a afinidade deles aos anticorpos existentes é determinada.

A aiNet pode ser resumida como a seguir (de Castro e Timmis, 2002):

1. *Inicialização*: crie uma população aleatória \mathbf{P} de anticorpos na rede.
2. *Apresentação de Antígenos*: para cada antígeno s , faça:

- (a) *Seleção e expansão clonal*: para cada elemento da rede determine sua afinidade em relação ao antígeno apresentado. Selecione um número n_1 de elementos com maior afinidade e reproduza-os (clonagem) proporcionalmente a sua afinidade.
 - (b) *Maturação de afinidade*: mute cada clone em proporção inversa a afinidade. Reselecione um número n_2 de clones com maior afinidade e insira-os no conjunto de memória.
 - (c) *Metadinâmica*: elimine todas as células de memória cuja afinidade ao antígeno seja menor que o limiar de reatividade cruzada ϵ .
 - (d) *Interações clonais*: calcule a afinidade entre todos os anticorpos de memória.
 - (e) *Supressão clonal*: elimine as células de memória cuja afinidade entre si seja maior que um limiar de supressão pré-especificado σ_s .
 - (f) *Construção da rede*: incorpore os clones restantes da memória à rede.
3. *Interações da rede*: determine a afinidade entre todos os anticorpos da rede.
 4. *Supressão da rede*: elimine todos os anticorpos da rede cuja afinidade entre si é maior que um limiar de supressão de pré-especificado σ_s .
 5. *Diversidade*: introduza um número n_3 de novos anticorpos gerados aleatoriamente na rede.
 6. *Ciclo*: repita os Passos 2 a 5 até que um número de passos pré-especificados (\max_it) seja executado.

4. Exemplo de Aplicação: Uma Rede Imunológica para Agrupamento de Dados

O algoritmo imunológico a ser apresentado aqui é intitulado *ocopt-aiNet* (*Optimal Clustering opt-aiNet*), toma como base o algoritmo imunológico *opt-aiNet* (de Castro e Timmis, 2002) que, por sua vez, foi desenvolvido a partir da *aiNet*, brevemente descrita acima. A *ocopt-aiNet* tem como principal objetivo encontrar múltiplos *agrupamentos* ótimos para uma base de dados. Para isso, a *ocopt-aiNet* propõe múltiplas partições distintas para a base de dados e utiliza uma função de custo capaz de avaliar a qualidade de cada partição em termos da distância intra e intergrupo de cada objeto da base. A próxima subseção faz uma breve descrição da tarefa de agrupamento de dados e, na sequência, a *ocopt-aiNet* é apresentada.

O Problema de Agrupamento de Dados

Uma das habilidades mais básicas dos organismos vivos é a capacidade de agrupar objetos similares para produzir uma classificação. A idéia de organizar coisas similares em categorias é bastante antiga e reflete a capacidade de identificar características similares em alguns objetos, como forma, cor, cheiro, posição, altura, etc. *Análise de grupos* ou *clustering* é um termo genérico usado para designar um amplo espectro de métodos numéricos de análise de dados multivariados com o objetivo de descobrir grupos ou clusters homogêneos de objetos (Han e Kamber, 2000; Witten e Frank, 2005; Everitt et al., 2001; Jain et al., 1999). Clustering é o processo de *agrupamento* ou segmentação de um conjunto de objetos em classes ou *clusters* (*grupos*) de objetos similares.

Diferentemente dos processos de classificação, a análise de clusters considera dados de entrada não-rotulados, ou seja, a classe à qual cada objeto de entrada pertence não é conhecida *a priori*. O processo de agrupamento ou clusterização é normalmente usado para identificar tais classes (Everitt et al., 2001). Os objetos são agrupados com o objetivo de *maximizar a distância inter-classe* e *minimizar a distância intra-classe*, ou, dito de outra forma, *maximizar a similaridade intra-classe* e

minimizar a similaridade inter-classe. Portanto, um *cluster* é uma coleção de objetos similares uns aos outros e dissimilares aos objetos de outros clusters. Cada cluster formado pode ser visto como uma *classe de objetos*. Como os rótulos das classes dos dados não são conhecidos de antemão, este processo é denominado de *treinamento não-supervisionado* (ou *aprendizagem não-supervisionada*).

A ocopt-aiNet: Visão Geral

A ocopt-aiNet possui as seguintes características: 1) determinação automática do número de grupos; 2) busca ampla pelo espaço de soluções candidatas, aumentando a probabilidade de se encontrar soluções ótimas globais para o problema; e 3) manutenção de diversidade, que permite a proposição simultânea de diferentes partições de boa qualidade para a mesma base de dados.

Para descrever a ocopt-aiNet considere a seguinte terminologia:

- *Célula*: representa um indivíduo da população que codifica uma possível solução para o problema de agrupamento de dados, ou seja, cada célula da rede associa um objeto da base de dados a um grupo e, portanto, corresponde a uma *partição* dos dados;
- *Antígeno*: cada objeto da base de dados é um antígeno;
- *Clones*: conjunto de células copiadas a partir de uma célula já existente. Os clones são sujeitos ao operador de mutação;
- *Afinidade*: nível de similaridade (interação) entre as células da rede, avaliado através de uma medida de afinidade específica que considera a representação de cada célula da rede;
- *Supressão*: eliminação (extinção) de algumas células da população;
- *Fitness*: valor de adaptabilidade de cada célula em relação a uma função objetivo.

A descrição da ocopt-aiNet será feita com base na proposta de Engenharia Imunológica introduzida neste capítulo.

Representação e Inicialização

A representação das células imunológicas da ocopt-aiNet é feita de forma simples. Considerando uma base contendo N objetos, cada célula possui posições que representam os objetos da base. Dessa forma, uma célula possuirá N posições, sendo que cada posição corresponde a um rótulo que indica o grupo ao qual o objeto pertence. Se a solução possui k grupos, então a possibilidade de rótulos para um objeto será $\{1, \dots, k\}$. Como exemplo, considere a célula apresentada na Figura 6.16.

Célula 1: [111122221133333]

Figura 6.16: Exemplo de codificação da ocopt-aiNet.

A célula ilustrada na Figura 6.16 possui quinze posições, o que significa que a base de dados possui quinze objetos. Neste caso, seis objetos (1,2,3,4,9,10) formam o grupo 1, o grupo de rótulo 2 é formado por quatro objetos (5,6,7,8), e o grupo de rótulo 3 é formado por cinco objetos (11,12,13,14,15).

A população inicial de células é gerada aleatoriamente, assumindo uma quantidade máxima de grupos pré-definida. Um exemplo de uma população de células é apresentado na Figura 6.17. Este repertório de células possui cinco células (valor escolhido aleatoriamente ou definido preliminarmente) e cada célula possui uma representação da solução de agrupamento.

Célula 1:[111525453111123]

Célula 2:[32445123555322]

Célula 3:[111225424133314]

Célula 4:[352541452411132]

Célula 5:[152342251133455]

Figura 6.17: Exemplo de população inicial gerada aleatoriamente na ocopt-aiNet.

Avaliação de Interações

A ocopt-aiNet possui dois mecanismos de avaliação de interações: 1) uma *medida de fitness*, que avalia a qualidade de cada indivíduo em relação a uma função objetivo capaz de medir a qualidade dos agrupamentos propostos pela rede; e 2) uma *medida de afinidade*, que avalia o grau de similaridade das células da rede entre si.

A função objetivo que será utilizada para avaliar o fitness de cada indivíduo da população é baseada no *critério da Silhueta*, considerado uma estratégia robusta para a predição de agrupamentos ótimos de dados (Bolshakova, 2002). Para explicar a *Silhueta* considere uma base de dados qualquer com N objetos. Seja um objeto i pertencente a um grupo A e a dissimilaridade média entre os outros objetos de A em relação a i denotada por $a(i)$. Seja outro grupo B , a dissimilaridade do objeto i em relação aos objetos de B é denotada por $d(i,B)$. Após o cálculo de $d(i,B)$ para todos os grupos $B \neq A$, o de menor valor é escolhido, ou seja, $b(i) = \min d(i,B)$, $B \neq A$. Este valor representa o valor do objeto i para o grupo mais próximo. A *Silhueta* é dada pela Equação 6.8:

$$s(i) = \frac{b(i) - a(i)}{\max\{a(i), b(i)\}} \quad (6.8)$$

O valor $s(i) \in [-1, +1]$, sendo que quanto maior o valor de $s(i)$ maior é a proximidade do objeto i com um certo grupo. Se o valor de $s(i)$ for zero, então não é possível definir claramente se este objeto i deveria estar no grupo atual ou em outro grupo próximo. Se um grupo A possui apenas um valor, então $s(i)$ não é definida e é considerada zero. O *critério da Silhueta* é dado pela média de $s(i)$, $i = 1, \dots, N$ e o agrupamento ótimo em relação a este critério é obtido maximizando esta função (Kaufman e Rousseeuw, 1990; Bolshakova, 2002; Hruschka et al., 2004; Argoud et al., 2008).

Para o algoritmo imunológico apresentado a *Silhueta* foi alterada baseando-se no mesmo critério utilizado pelo algoritmo *EAC (Evolutionary Algorithm for Clustering)* (Hruschka et al., 2004). Neste algoritmo o *critério da Silhueta* é alterado para que ao invés de ser calculada a distância do objeto aos outros objetos encontrados na base, a distância do objeto tenha seu cálculo feito a partir dos centróides de cada grupo encontrado na célula. Sendo assim, o termo $a(i)$ da Equação 6.8 é alterado para ser a distância do objeto i ao centróide do seu grupo A . Similarmente, o cálculo do termo $d(i,B)$, que trata da distância do objeto i para os objetos do grupo B , $B \neq A$, é alterado para ser a distância do objeto i ao centróide do grupo B , $B \neq A$. Esta alteração promove uma redução do tempo computacional e

mantém uma semelhança com os operadores de mutação (Hruschka et al., 2004) a serem apresentados a seguir.

Na ocopt-aiNet a afinidade tem como objetivo final suprimir células de memória que apresentem codificações equivalentes de agrupamentos. A afinidade das células mantidas para a próxima geração é calculada a partir da quantidade de objetos rotulados para um mesmo grupo em duas células de memória. Neste caso não é utilizado o *fitness* para avaliar a afinidade, pois os valores de *fitness* de duas células podem ser iguais, mesmo quando as codificações dos agrupamentos gerados pelas células são diferentes.

Para ilustrar a medida de afinidade, considere as células ilustradas na Figura 6.18, representando uma base com quinze objetos. Pode-se verificar que as partições representadas pelas células 1 e 2, apesar de possuírem rotulações diferentes para os grupos, representam um mesmo agrupamento. Neste caso a afinidade seria de 100% entre as células 1 e 2, e uma delas seria suprimida (eliminada), restando três células (agrupamentos) diferentes.

Célula 1:[112233333334444]
Célula 2:[221133333334444]
Célula 3:[121233333334444]
Célula 4:[121133333334444]

Figura 6.18: Células de memória após a primeira iteração do algoritmo.

No caso das soluções representadas pelas células 3 e 4 existe uma alta afinidade, mas que não é máxima. Neste caso, o objeto que difere as duas células é o objeto 4. Sendo assim, a afinidade entre estas células é de 93,34%. Portanto, o algoritmo de cálculo da afinidade entre células considera os agrupamentos formados por cada célula e calcula a similaridade entre eles, independentemente da rotulagem dos dados. A supressão ocorre a partir de um limiar de afinidade escolhido a priori. Caso este limiar seja igual a 1 apenas células com afinidade 100% são suprimidas.

Operadores de Mutação

São utilizados três operadores de mutação na ocopt-aiNet. O primeiro operador é aplicado apenas nas células que possuem mais de dois grupos em sua codificação, promovendo a eliminação, através de uma escolha aleatória, de um dos grupos da solução. Como exemplo pode-se utilizar a célula com a codificação ilustrada na Figura 6.19.

Célula 1: [113413422134434]

Figura 6.19: Célula representando possível solução

Supondo que o grupo 2 seja escolhido para ser excluído desta célula, os objetos nas posições 8 e 9 terão que ser movidos para outro grupo. O(s) novo(s) grupo(s) ao(s) qual(is) estes objetos pertencerão será(ão) escolhido(s) através da proximidade de cada um destes objetos com o centróide de cada grupo remanescente. A Figura 6.20 ilustra um caso hipotético de objetos com dois atributos cada codificados pela célula 1 ilustrada na Figura 6.19 e apresenta os novos grupos dos objetos 8 e 9.

O segundo operador pode ser aplicado em qualquer grupo de uma célula que possua mais que dois objetos. Este operador divide um grupo, escolhido aleatoriamente, em dois novos grupos, sendo que os objetos mais próximos do centróide do grupo original formarão um novo grupo e os objetos mais próximos do objeto mais distante do centróide formarão outro novo grupo. Como exemplo considere a célula ilustrada na Figura 6.21.

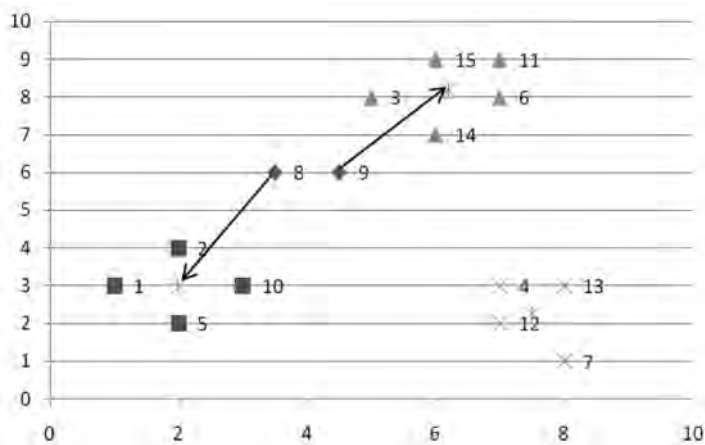


Figura 6.20: Agrupamento codificado pela célula 1, no qual os objetos 8 e 9 pertencentes originalmente ao grupo 2 são realocados para os grupos remanescentes mais próximos.

Célula 2 [113413413134434]

Figura 6.21: Célula utilizada para sofrer mutação através do operador 2.

Foi escolhido aleatoriamente o grupo 4 ao qual será aplicado o operador de mutação 2. Na célula 2 ilustrada na Figura 6.21 o grupo 4 vai ser dividido em dois grupos, um grupo formado pelos objetos 4, 12 e 13 e outro grupo formado apenas pelo objeto 7. Estes grupos com suas novas formações são ilustrados na Figura 6.22

O terceiro operador poderá ser aplicado para todas as posições da célula com probabilidade $P=10\%$ de ocorrência, calculado para cada posição. Este operador verifica se o objeto correspondente à posição encontra-se no grupo correto. Para isso, é verificada a similaridade do objeto com os centróides dos grupos formados pela célula, caso esteja no grupo correto (similaridade maior com o centróide de seu próprio grupo) é mantido o rótulo; caso exista um centróide de outro grupo que este objeto tenha maior similaridade do que o centróide do grupo ao qual ele está alocado, então o rótulo é alterado para o desse centróide com maior similaridade.

Para cada clone a probabilidade de aplicação dos operadores segue a Equação 6.9.

$$P(i) = (1 - f)/2, \quad (6.9)$$

onde f é o valor de fitness da célula pai e $P(i)$ é o valor da probabilidade de ser aplicado um operador de mutação para a célula i , $i = 1, \dots, M$, sendo M o tamanho da população nesta iteração. Desta forma, os clones cuja célula pai possui maior fitness terão menor probabilidade de terem aplicados os operadores de mutação.

Apenas um operador pode ser aplicado para cada clone. A probabilidade de ocorrência dos operadores 1 e 2 de mutação é de 25%, enquanto a probabilidade de ocorrência do operador 3 é de 50%.

Algoritmo Imunológico

De forma resumida, a ocopt-aiNet possui os passos descritos no Algoritmo 1.

A ocopt-aiNet possui dois critérios de parada: 1) O primeiro critério (Passo 2), chamado de *critério local* (δ), utiliza a estabilidade do fitness médio da população para determinar se a diferença entre as

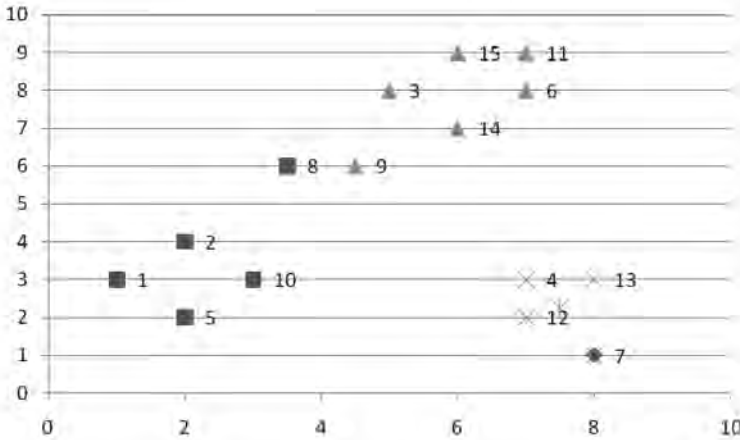


Figura 6.22: Agrupamento codificado pela célula 2 através do qual o grupo 4 forma dois novos grupos (4, 12 e 13; 7).

Algoritmo 1 Pseudocódigo da ocopt-aiNet.

1. *Inicialização*: crie uma população aleatória de células na rede.
 2. *Critério de parada clonal*: enquanto o fitness médio da população não variar significativamente em relação ao passo anterior, faça:
 - (a) *Seleção e expansão clonal*: para cada célula da rede determine seu fitness normalizado. Isso será feito com base na função objetivo Silhoueta. Gere um numero n_1 de clones para cada célula da rede.
 - (b) *Maturação de afinidade*: mute cada clone em proporção inversa a afinidade e selecione a célula de maior fitness para cada clone gerado. Calcule o fitness médio da população de células.
 3. *Interações da rede*: calcule a afinidade entre todas as células da rede.
 4. *Supressão da rede*: elimine as células cuja afinidade entre si seja menor que um limiar de supressão pré-especificado σ_s .
 5. *Diversidade*: introduza um numero n_2 de novas células geradas aleatoriamente na rede e volte ao Passo 2.
 6. *Ciclo*: repita os Passos 2 a 5 até que o número de grupos em uma janela de tamanho w varie menos que um limiar de estabilidade global Δ .
-

células na iteração atual e as células da iteração anterior é menor que um limiar δ determinado pelo usuário, o algoritmo passa para o próximo passo caso a diferença seja menor que esse limiar; e 2) O segundo critério (Passo 6), chamado *critério global* (Δ), tem por objetivo determinar a estabilidade dos grupos gerados em um determinado número de iterações, chamado de *janela de estabilidade* (w). Para esse critério caso a diferença do número médio de grupos não alcançar o limiar Δ , então o algoritmo irá finalizar a execução, indicando que o número de grupos proposto esteve estável durante

a janela de estabilidade.

Avaliação de Desempenho

Para comparar o desempenho da *ocopt-aiNet* foram utilizados dois algoritmos conhecidos na literatura, o *k-means* e o *EAC* (*Evolutionary Algorithm for Clustering*) (Hruschka et al., 2004). O algoritmo *EAC* foi desenvolvido com o objetivo de encontrar automaticamente partições ótimas de uma base de dados, enquanto o *k-means* requer a definição à priori do valor de k , ou seja, do número de grupos a serem encontrados na base.

Inicialmente foram realizados testes com duas bases de dados da literatura:

1. A primeira base de dados, chamada *Carros*, está disponível no Repositório de Bases de Dados de Aprendizagem de Máquina da Universidade da Califórnia em Irvine (Newman et al., 1998). Nos experimentos a serem apresentados aqui foram escolhidos 50 objetos da base, cada um com 8 atributos, sendo 7 deles numéricos e 1 nominal; não há valores ausentes na base.
2. A segunda base, chamada *Animais*, possui 16 objetos com 13 atributos binários cada (Haykin, 1999); não há valores ausentes.

Os algoritmos foram implementados utilizando a linguagem C# e os testes foram realizados em um microcomputador AMD Turion X2 1.8 Ghz com 2Gb de memória RAM. O algoritmo *ocopt-aiNet* foi parametrizado com número inicial de células $n = 20$, clones $n_1 = 10$, limiar de estabilidade local $\delta = 0.001$, limiar de estabilidade global $\Delta = 0.001$, janela de estabilidade global $w = 20$, geração de $n_2 = 10\%$ novos indivíduos e taxa de supressão $\sigma_s = 0\%$. Para o algoritmo *EAC* foram utilizados os seguintes parâmetros: $n = 20$ indivíduos; e número de iterações $it = 5000$. Esse algoritmo utiliza o *k-means* para busca local como parte de seu processamento. Desta forma, o *k-means* dentro do algoritmo *EAC* foi parametrizado com dois possíveis critérios de parada: 1) número máximo de iterações igual a 5; ou 2) diferença máxima absoluta entre centróides em duas iterações consecutivas menor ou igual a 0.001.

Foram realizadas 10 simulações para cada base de dados com o número k de grupos iniciais, tanto para o *EAC*, quanto para a *ocopt-aiNet*, igual a $k = 10$ e $k = N/2$, onde N representa o número de objetos da base de dados. Como o algoritmo *k-means* requer a definição à priori do número k de partições e este número não varia ao longo das iterações, os testes foram realizados variando o valor de k no intervalo $[2, 10]$. Assim, foram feitas 10 simulações com cada base com valores de $k = 2, \dots, 10$ para a base *Animais* e para a base *Carros* $k = 2, \dots, 11$. O critério de parada para o *k-means* foi a diferença máxima absoluta entre centróides em duas iterações consecutivas menor ou igual a 0.001. Os valores iniciais de k para esse algoritmo foram obtidos com base na análise dos resultados dos algoritmos *EAC* e *ocopt-aiNet*.

Para avaliar as partições obtidas foi utilizado o valor da função objetivo implementada tanto no algoritmo *EAC*, quanto na *ocopt-aiNet*, a função *Silhueta*, dada pela Equação 6.8. Esta função apresenta a qualidade das partições obtidas pelos algoritmos considerando a similaridade inter e intra-grupo de cada objeto. Além disso, como um dos objetivos da *ocopt-aiNet* é obter múltiplas partições de boa qualidade em um mesmo experimento, foi utilizado um índice para avaliação da diversidade das partições obtidas, o *Adjusted Rand Index* (ARI). O ARI é adotado em diversos trabalhos para analisar a qualidade de partições geradas por algoritmos de agrupamento quando os grupos são conhecidos a priori, ou seja, esse índice apresenta um dado sobre a partição obtida e avalia se é uma partição de boa qualidade.

Para explicar o *Adjusted Rand Index* considere a *matriz de confusão* de duas possíveis partições A e B para uma base de dados qualquer. As linhas da matriz correspondem aos grupos de A e as colunas correspondem aos grupos de B . O valor m_{ij} na posição i, j da matriz de confusão corresponde

ao número de objetos no grupo i da partição A e grupo j na partição B . Seja s_i o valor da soma de todas as colunas da linha i ; desta forma tem-se s_i correspondendo ao número de objetos no grupo i da partição A . Seja s_j o valor da soma de todas as linhas da coluna j ; desta forma, tem-se s_j correspondendo ao número de objetos no grupo j da partição B . Seja k_a o número de grupos de A e k_b o número de grupos de B . O valor do *Adjusted Rand Index*, ARI, é calculado usando os valores m_{ij} da matriz de confusão das duas partições (Kuncheva e Hadjitodorov, 2004), como apresentado nas Equações (6.10) e (6.11)

$$t_1 = \sum_{i=1}^{k_a} \binom{s_i}{2}, t_2 = \sum_{j=1}^{k_b} \binom{s_j}{2}, t_3 = \frac{2t_1 t_2}{N(N-1)} \quad (6.10)$$

$$ARI(A, B) = \frac{\sum_{i=1}^{k_a} \sum_{j=1}^{k_b} \binom{m_{ij}}{2} - t_3}{\frac{1}{2}(t_1 + t_2) - t_3} \quad (6.11)$$

Aqui o *Adjusted Rand Index* é utilizado para avaliar a diversidade das partições. Como ele varia no intervalo $[0,1]$, valores altos para a função objetivo e valores baixos para o *Adjusted Rand Index* são interpretados como partições de boa qualidade e alta diversidade, e vice-versa.

A Tabela 1 apresenta a média e o desvio padrão, a partir de 10 experimentos, dos valores da função objetivo para as partições encontradas por cada algoritmo. Como o algoritmo *EAC* tende a encontrar uma melhor partição como solução para o agrupamento seu valor médio encontrado foi maior que para os algoritmos *ocopt-aiNet* e *k-means*.

	k-means	EAC $k = 10$	EAC $k=N/2$	ocopt-aiNet $k = 10$	ocopt-aiNet $k=N/2$
Carros	0.7976±0.016	0.8668±0.001	0.8664±0.001	0.8298±0.008	0.8399±0.004
Animais	0.7504±0.024	0.8063±0.002	0.8063±0.002	0.7669±0.004	0.7658±0.004

Tabela 6.1: Valores da função objetivo para as bases Carros e Animais, e algoritmos *ocopt-aiNet*, *k-means* e *EAC*.

A Tabela 2 e a Tabela 3 ilustram o cálculo da diversidade das partições e o número de partições diferentes obtidas pelos algoritmos, respectivamente. Pela Tabela 2 pode-se verificar que o algoritmo *EAC* não apresentou uma diversidade alta nas soluções obtidas. Porém, como explicado anteriormente, o *EAC* tem o objetivo de encontrar uma única solução ótima, o que pode ser observado na Tabela 3, que apresenta o número baixo de diferentes partições obtidas nos experimentos.

O algoritmo *k-means*, na base *Carros*, apesar de obter uma diversidade maior que as soluções encontradas pela *ocopt-aiNet*, como descrito na Tabela 2, obteve uma média da função objetivo menor que a *ocopt-aiNet*. Dessa forma, as partições obtidas pela *ocopt-aiNet* apresentaram uma melhor qualidade do que as obtidas pelo *k-means*. Esta avaliação também é válida para a base *Animais*, mas nesta base o algoritmo *ocopt-aiNet* obteve uma diversidade maior para as partições encontradas do que os outros dois algoritmos.

Pela Tabela 3 também pode ser observado que a *ocopt-aiNet* apresenta diversas partições como possíveis soluções para o agrupamento. Apesar deste número elevado de partições o valor da função objetivo (Tabela 1) é melhor que o obtido pelo algoritmo *k-means*, que também obteve mais de uma partição, mostrando que a *ocopt-aiNet* pode encontrar múltiplas partições de boa qualidade.

A Tabela 4 apresenta o número médio de grupos gerados por cada algoritmo. Pode-se observar que o algoritmo *EAC* tende a manter o mesmo número de grupos em suas simulações, enquanto o número de grupos para a *ocopt-aiNet* tem uma maior variação em relação ao número de grupos inicial.

Base	k-means	EAC		ocopt-aiNet	
		$k = 10$	$k=N/2$	$k = 10$	$k=N/2$
Carros	0.6853±0.035	0.8730±0.156	0.8700±0.157	0.7027±0.023	0.6882±0.021
Animais	0.6034±0.187	0.9087±0.181	0.9087±0.181	0.4565±0.010	0.4602±0.023

Tabela 6.2: Valores do cálculo da diversidade pelo *Adjusted Rand Index*.

Base	k-means	EAC		ocopt-aiNet	
		$k = 10$	$k=N/2$	$k = 10$	$k=N/2$
Carros	8.5±2.41	4.0	3.0	40.2±4.04	63.0±4.87
Animais	8.5±3.00	2.0	2.0	62.5±12.42	66.7±20.13

Tabela 6.3: Número de partições geradas.

O algoritmo *k-means* varia conforme o valor inicial k , mas ao elevar o número k alguns protótipos gerados inicialmente podem ficar estagnados.

Como um dos objetivos da *ocopt-aiNet* é encontrar múltiplas partições que sejam de boa qualidade para a solução do agrupamento e não apenas uma, pôde-se observar, pela Tabela 5, que esse algoritmo exige um tempo computacional maior que os outros algoritmos para os problemas abordados. A *ocopt-aiNet* possui um número variável de células por iteração e todas estas células são consideradas possíveis soluções, só sendo suprimidas caso possuam uma alta afinidade com outra célula já existente na rede. Dessa forma, o número de células pode ser elevado, como observado na Tabela 6.3, enquanto o algoritmo *k-means* é executado apenas sobre uma partição e o algoritmo *EAC* trabalha com um número limitado de indivíduos onde apenas o de maior fitness é apresentado como resultado.

Para ilustrar as soluções obtidas pelo *EAC* e pela *ocopt-aiNet*, a Figura 6.23 apresenta resultados típicos do *EAC* e as Figuras 6.24 e 6.25 apresenta resultados típicos da *ocopt-aiNet* para a base de dados dos Animais. Nesta figura, cada coluna corresponde a um indivíduo da população e os círculos indicam objetos mapeados no mesmo grupo.

Base	k-means	EAC		ocopt-aiNet	
		$k = 10$	$k=N/2$	$k = 10$	$k=N/2$
Carros	4.83±1.60	10.50±0.85	10.10±0.74	7.42±0.21	10.74±0.28
Animais	4.31±1.50	5.60±1.26	5.60±1.26	6.41±0.13	6.07±0.21

Tabela 6.4: Número de grupos das partições.

Base	k-means	EAC		ocopt-aiNet	ocopt-aiNet
		$k=N/2$	$k=10$	$k=10$	$k=N/2$
Carros	< 00:01±00:00	02:50±00:04	02:55±00:06	07:11±05:37	16:59±21:24
Animais	< 00:01±00:00	00:51±00:03	00:51±00:03	00:56±00:48	02:06±02:06

Tabela 6.5: Tempo computacional de simulação.

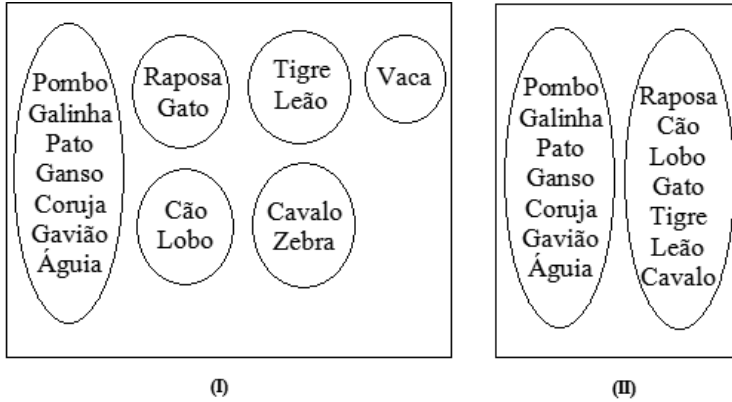


Figura 6.23: Representação de agrupamentos típicos gerados pelo EAC para a base de dados dos Animais.

5. Sistemas Imunológicos Artificiais e Computação Evolutiva

Conforme discutimos anteriormente, há processos que ocorrem no sistema imunológico que são inerentemente evolutivos, porém que representam uma microevolução quando comparada a evolução das espécies. Esta última originou os algoritmos evolutivos e praticamente todos eles são regidos pelos mesmos três princípios básicos: reprodução com herança, variação e seleção. No sistema imunológico a seleção clonal e maturação de afinidade é seguramente o representante mais marcante deste tipo de processo. Fazendo um mapeamento dos sistemas imunológicos artificiais descritos neste capítulo percebemos que há diferentes métodos sendo usados: há algoritmos de seleção negativa, algoritmos de seleção clonal e algoritmos de redes imunes, dentre outros. Destes, os algoritmos de seleção clonal são representantes naturais de algoritmos evolutivos, embora sua fonte de inspiração seja diferente, em essência, daquela que deu origem aos algoritmos evolutivos. As propostas de seleção negativa e rede imunológica são, por sua vez, diferentes daquelas dos algoritmos evolutivos, embora também possam primariamente conter a essência dos algoritmos evolutivos. Por estas razões podemos dizer que os sistemas imunológicos artificiais fazem parte do amplo espectro de técnicas evolutivas, mas não em sua totalidade. Para sermos mais precisos devemos dizer que os sistemas imunológicos artificiais constituem um novo paradigma da inteligência computacional (de Castro e Timmis, 2002) ou que eles formam um novo paradigma de computação flexível (de Castro e Timmis, 2003).

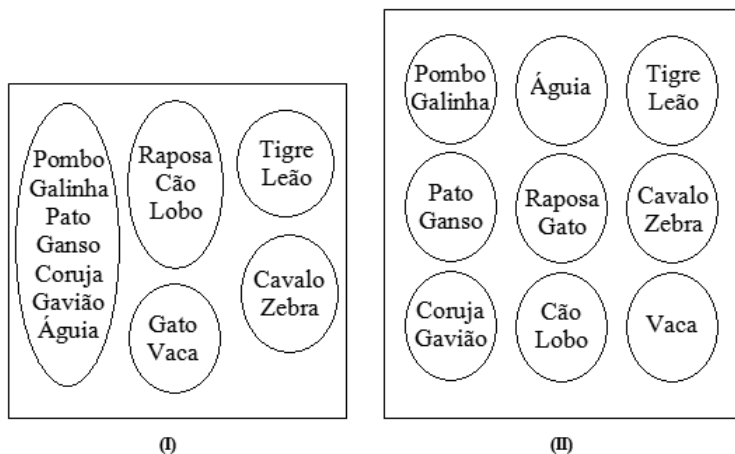


Figura 6.24: Representação de agrupamentos típicos gerados pela ocopt-aiNet para a base de dados dos Animais.

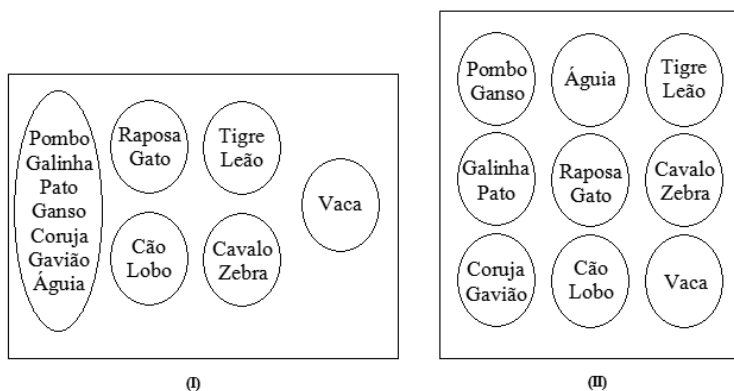


Figura 6.25: Representação de agrupamentos típicos gerados pela ocopt-aiNet para a base de dados dos Animais.