

# CAPÍTULO 3

## ENGENHARIA IMUNOLÓGICA

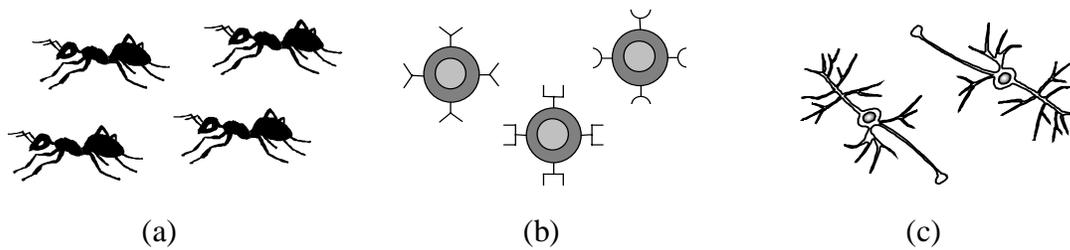
Este capítulo propõe uma definição formal para a engenharia imunológica (EI) como uma nova linha de pesquisa derivada dos sistemas imunológicos artificiais, a qual tem o objetivo de analisar e sintetizar ferramentas computacionais para a solução de problemas complexos. É discutida a relação entre a engenharia imunológica e os sistemas imunológicos artificiais (SIA), é feita uma revisão bibliográfica da literatura atual em SIA e é proposta uma estrutura formal para a engenharia imunológica. O capítulo é concluído com alguns exemplos de sistemas imunológicos artificiais e de engenharia imunológica.

*“Nossas melhores idéias são geralmente aquelas que unem dois mundos distintos” – M. Minsky*

### 3.1. Introdução

Atualmente, grande parte das soluções tecnológicas existentes são baseadas em um conjunto estrito de regras, ou planos, que especificam uma seqüência detalhada de passos a serem seguidos até se chegar a uma solução. O comportamento global do sistema é usualmente simplificado para que ele possa ser previsto e estudado. Em outras palavras, um dos problemas de *engenharia* consiste em *projetar* um dispositivo básico para executar uma tarefa específica, sendo que as abordagens tradicionais de projeto oferecem procedimentos sistemáticos, seqüenciais e iterativos. Com o incremento gradual de complexidade que vem sendo verificado junto aos problemas de engenharia, estas abordagens não são capazes de fornecer o tratamento mais eficiente, demandando o surgimento de novos paradigmas.

A capacidade de certos sistemas naturais, ou biológicos, vai muito além de qualquer estratégia tecnológica existente na atualidade. Sendo assim, elucidar e aplicar um conjunto geral de princípios que governam o comportamento destes sistemas naturais pode levar ao desenvolvimento de *novas formas de engenharia* (Wolfram, 1986). A natureza fornece muitos exemplos de sistemas compostos por elementos simples, nos quais uma *interação cooperativa e competitiva* destes elementos resulta num comportamento global complexo como, por exemplo, colônias de insetos, o próprio sistema imunológico e o sistema nervoso central (ver ilustração na Figura 3.1). Uma das principais características destes sistemas é a *robustez*, expressa sob a forma de uma tolerância a pequenas perturbações em componentes individuais. Esta robustez engloba o *princípio da distributividade*, em que componentes (*agentes*) individuais do sistema contribuem de forma infinitesimal para o desempenho global.



**Figura 3.1.** Exemplos de sistemas naturais compostos por diversos elementos distintos com capacidade limitada, mas cuja coletividade permite a emergência de comportamentos complexos. (a) Formigas (colônia de insetos). (b) Linfócitos (sistema imunológico). (c) Neurônios (sistema nervoso central).

Quando os diversos agentes operam em conjunto, comportamentos complexos podem emergir. Os sistemas vivos são, sem sombra de dúvidas, *sistemas complexos*.

*Definição 3.1:* Um *sistema complexo* pode ser visto como um conjunto de objetos, agentes, elementos, ou processos, que exibem um comportamento dinâmico e agregado, em que a ação de um objeto possivelmente afeta as ações subsequentes dos outros objetos (Bonabeau & Theraulaz, 1995), englobando o comportamento coletivo e sua interação com o ambiente.

Idéias extraídas de sistemas naturais já vêm sendo utilizadas com muito sucesso para o desenvolvimento de ferramentas tecnológicas capazes de resolver problemas de complexidade elevada, cujas soluções eram, até então, desconhecidas ou inatingíveis. Devido ao seu grau de complexidade e capacidade de processamento de informação, aquele, dentre os sistemas naturais, que tem recebido maior atenção é o cérebro humano. A *inteligência artificial* se desenvolveu em um estágio inicial de investigação acerca da inteligência humana, visando compreender como um cérebro de dimensões físicas reduzidas e consumo de energia limitado, seja ele biológico ou eletrônico, poderia perceber, compreender, prever e manipular um mundo extremamente diversificado (Russel & Norvig, 1995). A inteligência artificial levou ao desenvolvimento dos computadores como são conhecidos atualmente, e vem sendo aplicada a problemas com representação simbólica de dados, e problemas em diversas áreas, como, por exemplo, busca e teoria de jogos. Na tentativa de criar sistemas de processamento a partir de uma abordagem conexionista, foram desenvolvidas as *redes neurais artificiais*, que representam uma tecnologia fundamentada em várias disciplinas como neurociência, matemática, estatística, física, computação e engenharia (Haykin, 1999). Suas aplicações vão desde o reconhecimento de padrões até a otimização de funções e aprendizagem de máquina. Os *sistemas nebulosos*, ou *sistemas fuzzy*, surgiram como uma nova formalização matemática para a inferência e raciocínio lógicos, permitindo o tratamento formal de grandezas envolvendo incertezas. Suas aplicações em problemas de engenharia, principalmente na área de controle, têm sido muitas, como controle de sinais de trânsito, condicionamento de ar, injeção eletrônica de combustíveis, freios ABS, etc. (Pedrycz & Gomide, 1998). Por outro lado, a *simulação de processos evolutivos naturais* objetivando resolver problemas de explosão combinatória e multimodais demonstrou ser uma estratégia eficaz e robusta. A otimização do comportamento de um sistema obtida através da simulação de processos evolutivos

representa uma abordagem poderosa para aprendizagem de máquina e estudo de fenômenos auto-organizados. A implementação computacional destes métodos de simulação da evolução, chamada *computação evolutiva*, possibilita a determinação de soluções para várias classes de problemas (Bäck *et al.*, 2000a,b). Além dessas, outras linhas de pesquisa ainda mais recentes têm surgido como novos paradigmas de computação. É possível destacar a *vida artificial* (Langton, 1995) que engloba todos aqueles sistemas desenvolvidos pelo homem e que possuem alguma propriedade fundamental da vida natural (Taylor & Jefferson, 1995), e a *computação de DNA*, ou *computação molecular* (Adleman, 1994), que propõe a utilização de ferramentas da *biologia molecular* para a codificação de cadeias de DNA e manipulação de operações computacionais seguindo *protocolos* básicos e utilizando processos enzimáticos, como será melhor discutido na Seção 4.6.1. Mais recentemente, a *Semiótica Computacional* (SC) surgiu como uma tentativa de emular, em um computador digital, o ciclo *semiótico* (Gudwin, 1996). O principal objetivo da SC é o de construir sistemas autônomos que apresentem comportamentos inteligentes, incluindo percepção, modelagem do ambiente, capacidade de julgamento e comportamento emergente. Grande parte deste comportamento inteligente deve ser resultado do processamento semiótico dentro do sistema autônomo, no sentido de que o sistema inteligente resultante deve ser comparável a um sistema semiótico. O aspecto central da SC está na descoberta de unidades elementares de inteligência e suas relações semióticas.

### 3.2. Sistemas Imunológicos Artificiais e Engenharia Imunológica

Além das abordagens citadas na seção anterior, um novo ramo da teoria de sistemas inteligentes, denominado *sistemas imunológicos artificiais* (SIA), tem surgido ao longo dos últimos dez anos e vem se consolidando através de workshops em diversas conferências desde o ano de 1996. Naquele ano, foi realizado no Japão o primeiro workshop sobre sistemas baseados em imunologia, IMBS (*Immunity-Based Systems*). É certo que o estudo e a modelagem de aspectos do sistema imunológico já vinham sendo realizados há muito mais tempo, porém sem a iniciativa de integração e caracterização de uma linha de pesquisa, que passou a existir a partir de 1996. Desde 1997, vêm sendo organizadas anualmente sessões especiais (*special tracks*) na conferência System, Man and Cybernetics (SMC) do IEEE (Instituto dos Engenheiros Eletricistas e Eletrônicos). No ano de 2000, além da sessão especial no SMC, houve um workshop e uma palestra intitulada “Por que um Computador Precisa de um Sistema Imunológico” na conferência chamada GECCO (*Genetic and Evolutionary Computation Conference*), realizada em Las Vegas/EUA. Um tutorial sobre *computação imunológica* também foi apresentado no CEC em julho de 2000 (*Congress on Evolutionary Computation*). No Brasil, o primeiro tutorial sobre “Sistemas Imunológicos Artificiais e Suas Aplicações” foi proferido pelo autor desta tese no VI Simpósio Brasileiro de Redes Neurais (SBRN), realizado no Rio de Janeiro em novembro de 2000. No ano de 2001, a revista IEEE Transactions on Evolutionary Computation trará uma edição especial (*special issue*) sobre os sistemas imunológicos artificiais. Para o ano de 2001, estão agendados. Todos estes eventos demonstram o crescente interesse por esta nova linha de pesquisa e estão resumidos na Tabela 3.1.

Existem diversas teorias, algumas contraditórias, e modelos computacionais para simular diferentes componentes e mecanismos do sistema imunológico. Também existe um crescente número de sistemas desenvolvidos utilizando-se um ou mais princípios imunológicos, como os descritos no Capítulo 2, com os objetivos primordiais de modelar o sistema biológico e resolver problemas complexos de engenharia. A partir de 1996, estes sistemas passaram a ser denominados *sistemas imunológicos artificiais*.

**Tabela 3.1.** Histórico dos principais eventos e acontecimentos em Sistemas Imunológicos Artificiais. IMBS: *Immunity-Based Systems Conference*; SMC: *Systems, Man And Cybernetics*; GECCO: *Genetic And Evolutionary Computation Congress*; SBRN: *Simpósio Brasileiro de Redes Neurais*; CEC: *Congress on Evolutionary Computation*; ICANNGA: *International Conference on Artificial Neural Networks and Genetic Algorithms*; TEC: *Transactions on Evolutionary Computation*.

Ano	Evento	Atividade	Organizador/ Palestrante
1996	IMBS	Workshop	Y. Ishida
1997	SMC	Special Track / Tutorial	D. Dasgupta
1998	Livro	Primeiro livro editado	D. Dasgupta (ed.)
	SMC	Special Track	D. Dasgupta
1999	SMC	Special Track	D. Dasgupta
2000	GECCO	Workshop	D. Dasgupta
		Palestra: “Por que um Computador Precisa de um Sistema Imunológico”	S. Forrest
	SMC	Tutorial: “Computação Imunológica”	D. Dasgupta
		Special Track	
SBRN	Tutorial: “Sistemas Imunológicos Artificiais e Suas Aplicações”	L. N. de Castro	
2001	ICANNGA	Tutorial: “Uma Introdução aos Sistemas Imunológicos Artificiais”	L. N. de Castro
	CEC	Tutorial: “Sistemas Imunológicos Artificiais: Uma Tecnologia Emergente”	J. Timmis
	GECCO	Palestra: “Computação Baseada no Sistema Imunológico”	S. Forrest
	Revista	Primeiro Special Issue sobre SIA na revista IEEE TEC	D. Dasgupta (ed.)

Embora alguns trabalhos propuseram apresentar um modelo genérico de sistemas imunológicos artificiais (Hunt & Cooke, 1996; Hofmeyr & Forrest, 1999, 2000), poucos foram aqueles que apresentaram uma definição formal para eles, e nenhum contribuiu com uma linguagem genérica o bastante para permitir um tratamento unificado de conceitos e ferramentas. Como exemplo, podemos citar as seguintes definições:

*Definição 3.2:* Os *sistemas imunológicos artificiais* são metodologias de manipulação de dados, classificação, representação e raciocínio que seguem um paradigma biológico plausível: o sistema imunológico humano (WWW Starlab).

*Definição 3.3:* Um *sistema imunológico artificial* é um sistema computacional baseado em metáforas do sistema imunológico natural (Timmis, 2000a).

O primeiro e único livro até o momento sobre sistemas imunológicos artificiais foi editado no ano de 1998 e traz como título “Sistemas Imunológicos Artificiais e Suas Aplicações” (Dasgupta, 1998). O editor apresenta a seguinte definição para os sistemas imunológicos artificiais:

*Definição 3.4:* Os *sistemas imunológicos artificiais* são compostos por metodologias inteligentes, inspiradas no sistema imunológico biológico, para a solução de problemas de mundo real (Dasgupta, 1998).

O prefácio do livro fornece o seguinte escopo desta nova linha de pesquisa:

- Métodos computacionais inspirados em princípios imunológicos;
- Sistemas imunológicos artificiais aplicados ao reconhecimento de padrões;
- Sistemas baseados em imunologia para a detecção de falhas e anomalias;
- Modelos de redes imunológicas e suas aplicações;
- Sistemas multi-agentes baseados em imunologia;
- Abordagens multi-agentes para a modelagem e simulação de sistemas imunológicos;
- Sistemas auto-organizados baseados em imunologia;
- Sistemas baseados em imunologia para o desenvolvimento de inteligência coletiva;
- Métodos de busca e otimização baseados em imunologia;
- Sistema imunológico como protótipo para sistemas autônomos descentralizados;
- Abordagens imunológicas para vida artificial;
- Abordagens imunológicas para segurança de sistemas de informação;
- Abordagens imunológicas para proteção contra vírus e vermes computacionais;
- Metáforas imunológicas para aprendizagem de máquina; e
- Computação imunológica para mineração de dados (*data mining*).

É possível verificar, pelas definições e pelo escopo apresentado, que os sistemas imunológicos artificiais fundamentam linhas de atuação bem amplas, com aplicações em diversas áreas. Nosso objetivo, ao apresentar um modelo formal de *engenharia imunológica* (EI), não é apenas o de introduzir um conceito formal genérico, mas também o de fazer uma coletânea dos modelos existentes na literatura de SIA, definir suas potencialidades e explorá-las de forma que seja possível desenvolver ferramentas de

engenharia imunológica partindo da síntese dos SIAs e da análise dos mecanismos imunológicos envolvidos.

A engenharia imunológica pode então ser definida da seguinte forma:

*Definição 3.5:* A *engenharia imunológica* é 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.

É importante salientar que não é nosso objetivo estabelecer uma fronteira rígida entre os conceitos e nomenclaturas já existentes (SIA, computação imunológica, etc.) e a engenharia imunológica, mas apresentá-la como um novo paradigma computacional que, não apenas utiliza os já existentes, mas também propõe um modelo genérico de construção de ferramentas de solução de problemas. Para tanto, sempre que conveniente, a EI irá restringir arbitrariamente a diversidade de células e moléculas dos sistemas imunológicos artificiais, e os tipos de funções que elas podem exercer. Será apresentado, na Seção 3.4, um mecanismo genérico para modelagem matemática dos linfócitos B e T e dos antígenos, e serão descritas expressões que permitem avaliar a afinidade entre eles. Serão propostas representações pictóricas, similares às existentes nas redes neurais artificiais, permitindo uma visualização gráfica das interações entre componentes dos SIA, e entre eles e os antígenos. Embora a EI proponha um modelo para os dois principais linfócitos do sistema imunológico biológico, veremos, nos Capítulos 5 e 6, que ela opera com um único tipo celular, no caso o linfócito B. Devido a monoespecificidade dos receptores antigênicos deste tipo de linfócito, não é feita nenhuma distinção entre uma célula B e seus receptores antigênicos de superfície, sendo os componentes celulares e moleculares da EI denominados genericamente de anticorpos.

Assim, partindo dos conceitos apresentados para os sistemas imunológicos artificiais e dos propósitos vinculados à engenharia imunológica, é possível propor uma visão mais abrangente para o elenco total de componentes dos sistemas imunológicos artificiais, sendo possível acrescentar ao seu escopo de atuação os seguintes itens:

- Estruturas e algoritmos híbridos baseados em mecanismos ou metáforas imunológicas;
- Algoritmos computacionais inspirados em princípios imunológicos; processo também denominado de computação imunológica; e
- Engenharia imunológica e suas aplicações.

Sob esta nova taxonomia, segue abaixo uma lista de aplicações potenciais dos sistemas imunológicos artificiais. Destas possíveis aplicações, as 8 primeiras são amplamente exploradas pela engenharia imunológica, como será visto nos Capítulos 5 e 6.

1. Reconhecimento de padrões;
2. Aproximação de funções;
3. Otimização de processos;
4. Análise de dados e clusterização;
5. Aprendizagem de máquina;
6. Memórias associativas;
7. Geração e manutenção de diversidade;
8. Programação e computação evolutiva;
9. Detecção de falhas e anomalias;
10. Controle e scheduling;
11. Segurança computacional e de rede; e
12. Geração de comportamentos emergentes.

Na próxima seção, discutiremos as diversas ferramentas de sistemas imunológicos artificiais existentes na literatura. Estas ferramentas estarão categorizadas de acordo com suas características e/ou aplicações, sendo possível antecipar que nem todas elas serão de interesse direto para a engenharia imunológica.

### **3.3. Estado da Arte em Sistemas Imunológicos Artificiais**

Devido, principalmente, à insipiência desta linha de pesquisa, é possível listar a grande maioria dos trabalhos já publicados pela comunidade científica no campo dos sistemas imunológicos artificiais. O relatório técnico RT DCA – 02/00 do Departamento de Engenharia de Computação e Automação Industrial, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação da Unicamp, publicado em fevereiro de 2000 (de Castro & Von Zuben, 2000a), faz uma revisão de parte desta literatura enfocando os esquemas de codificação, funções de avaliação e como a metáfora imunológica foi utilizada para o desenvolvimento destas ferramentas. Atualmente, um ano depois, a quantidade de trabalhos publicados subiu de aproximadamente 100 para algo em torno de 130, evidenciando ainda mais o crescimento desta nova linha de pesquisa.

#### **3.3.1. Alguns Trabalhos Pioneiros**

O artigo publicado por Farmer *et al.* (1986) é conhecido como sendo um dos primeiros trabalhos a relacionar o sistema imunológico com os *sistemas classificadores* propostos por J. Holland (1998). Entretanto, na primeira edição de seu livro, datada de 1974, J. Holland já propunha algumas similaridades de representação entre a teoria da rede imunológica e os algoritmos genéticos.

Farmer *et al.* (1986) propuseram um modelo teórico contínuo baseado em equações diferenciais ordinárias, como será brevemente descrito na Seção 3.4.3.5, para modelar a teoria da rede imunológica discutida na Seção 2.10. Foi demonstrado que as equações dinâmicas do sistema imunológico e de um sistema classificador assumem a mesma forma, sugerindo que os sistemas imunológicos, assim como os sistemas classificadores, podem ter grande aplicabilidade na solução de problemas de engenharia. Este foi o primeiro artigo a

---

aplicar cadeias de atributos binárias na representação das moléculas e células do sistema imunológico.

Além deste, os trabalhos de Hoffmann (1986) e Hoffmann *et al.* (1986) estão entre os primeiros encontrados na literatura a propor um modelo formal de rede neural artificial inspirada no sistema imunológico (Seção 3.3.7).

É importante mencionar que anteriormente a estes já existiam diversos modelos teóricos do sistema imunológico (*imunologia teórica*), com o enfoque principal na compreensão e modelagem dos fenômenos imunológicos envolvidos, e não o desenvolvimento de sistemas imunológicos artificiais como um novo paradigma da teoria de sistemas inteligentes. Os artigos de Mohler *et al.* (1980) e Perelson & Weisbusch (1997) apresentam amplas revisões sobre a imunologia teórica.

No Capítulo 4, discutiremos algumas relações entre os sistemas imunológicos artificiais e biológicos, o sistema nervoso central e outras técnicas de sistemas inteligentes, enfocando as redes neurais artificiais e a computação evolutiva.

### 3.3.2. Reconhecimento de Padrões

Hunt & Cooke (1996a) propuseram um sistema imunológico artificial baseado no modelo de Farmer *et al.* (1986) discutido anteriormente. Este modelo possui características similares ao sistema biológico e propõe uma rede adaptativa não-linear com um mecanismo evolutivo de aprendizagem e memória endereçável por conteúdo. Os autores compararam este modelo com as *redes neurais artificiais*, os *sistemas classificadores* e os *sistemas de raciocínio baseado em casos* (CBR – *Case-Based Reasoning*) e apresentaram aplicações a problemas de reconhecimento de padrões. A implementação em Java deste sistema foi proposta posteriormente (Hunt *et al.*, 1999).

Um modelo binário do sistema imunológico foi utilizado por Forrest & Perelson (1992) e Forrest *et al.* (1993) com o objetivo de estudar a aprendizagem e o reconhecimento de padrões que ocorrem em nível individual e de espécies no sistema biológico. Um *algoritmo genético* (ver Capítulo 4) foi utilizado para estudar a manutenção da diversidade e capacidade de generalização deste modelo binário, onde generalização corresponde à detecção de esquemas comuns compartilhados por diversos antígenos. Os resultados referentes à formulação matemática foram apresentados em Smith *et al.* (1993).

Em uma *reação química*, um conjunto de *reagentes* é mapeado em um conjunto de *produtos*. Ainda utilizando uma representação binária, Dasgupta *et al.* (1999) descreveram um conjunto de reagentes e produtos (antígenos) para o reconhecimento de espectros. Cada cadeia binária (antígeno ou anticorpo) corresponde à ocorrência de um pico dentro de um mesmo comprimento de onda. Um algoritmo genético clássico foi utilizado para criar uma biblioteca de anticorpos especialistas capazes de executar o reconhecimento do espectro.

### 3.3.3. Segurança Computacional

O problema de segurança computacional envolve principalmente a detecção de intrusos (usuários não-autorizados) em uma rede de computadores e a detecção e eliminação de vírus e vermes computacionais.

Forrest *et al.* (1994) compararam a proteção de sistemas de computadores com o problema de distinção próprio/não-próprio (ver Seção 2.9) tratado naturalmente pelo sistema imunológico. Foi descrita uma estratégia de detecção de anomalias baseada na seleção negativa de linfócitos T dentro do timo, ou seleção tímica (ver Seção 2.9.2). Foi desenvolvido um algoritmo chamado de *algoritmo de seleção negativa*, que será descrito na Seção 3.4 como um dos componentes formais dos sistemas imunológicos artificiais. Objetivando superar algumas deficiências da estratégia proposta por Forrest *et al.* (1994), D'haeseleer *et al.* (1996) introduziram dois novos algoritmos para geração de detectores. Wierzchón (2000a,b) estudou os métodos de geração do repertório linfocitário propostos por Forrest *et al.* (1994) e aperfeiçoados por D'haeseleer *et al.* (1996) e propôs um novo algoritmo com baixa complexidade computacional. Ele também apresentou receitas de como contar “buracos” no repertório, ou seja, como avaliar a quantidade de antígenos (cadeias) que podem passar despercebidos pelo SIA.

No sistema desenvolvido por Kephart (1994), um conjunto de anticorpos específicos para reconhecer vírus ou vermes computacionais desconhecidos é gerado de forma a promover uma resposta mais rápida e eficiente a infecções futuras. Ele também estava preocupado em minimizar o risco de doenças auto-imunes, de modo que o computador poderia identificar erroneamente softwares legítimos como ilegítimos. Outras referências sobre o mesmo trabalho podem ser encontradas em Kephart *et al.* (1997a,b, 1999).

Lamont *et al.* (1999) e Harmer & Lamont (2000) propuseram uma arquitetura distribuída para um sistema imunológico de detecção e eliminação de vírus computacionais. Este projeto faz uso extensivo de outras abordagens, como algoritmos evolutivos e agentes inteligentes, para desenvolver um sistema autônomo adaptativo capaz de reconhecer e eliminar novos tipos de vírus.

Dasgupta (1999d, 2000) propôs um sistema baseado em agentes para detecção e resposta a anomalias e/ou intrusos em redes de computadores. Nesta abordagem, os agentes percorrem os nós e roteadores da rede monitorando sua situação. Os agentes imunológicos possuem características como mobilidade, adaptabilidade e colaboratividade, sendo capazes de interagir dinamicamente com o ambiente e outros agentes.

Okamoto & Ishida (1999a,b) apresentaram uma abordagem distribuída para o problema de detecção e neutralização de vírus computacionais via agentes autônomos heterogêneos. O sistema detecta os vírus fazendo uma comparação dos elementos próprios (como os primeiros bytes do cabeçalho de um arquivo, o tamanho do arquivo, seu caminho, etc.) com os arquivos ativos do *host*. A neutralização do vírus é feita sobrescrevendo-se a informação do próprio, contida em outros computadores da rede, nos arquivos infectados.

Kim & Bentley (1999a) revisaram a analogia entre o sistema imunológico humano e os sistemas de detecção de intrusos de rede. O objetivo principal deste artigo era desvendar as

características significativas do sistema biológico que se mostravam úteis para o desenvolvimento de sistemas de proteção de redes de computadores. Posteriormente (Kim & Bentley, 1999b), eles propuseram um algoritmo de seleção negativa com *niching* para tratar o mesmo problema.

Hofmeyr & Forrest (1999, 2000) têm trabalhado no desenvolvimento de um sistema imunológico artificial para o problema de segurança de redes de computadores. Estes trabalhos utilizam o algoritmo de seleção negativa (Forrest *et al.*, 1997), que será discutido na Seção 3.4, e tentam desenvolver um sistema imunológico artificial para computadores.

Gu *et al.* (2000) propuseram uma *camada de anticorpos (antibody layer)*, inspirada em mecanismos imunológicos biológicos, que detectam dinamicamente novos antígenos da Internet e também simplificam os procedimentos de segurança de redes de computadores.

### **3.3.4. Robótica**

Os principais trabalhos de Ishiguro *et al.* (1996, 1997) e Watanabe *et al.* (1998, 1999) focalizaram o desenvolvimento de um mecanismo dinâmico e descentralizado de tomada de decisões (*consensus-making*) baseado na teoria da rede imunológica. Nesta abordagem, esperava-se que a “inteligência” emergisse de interações mútuas entre os agentes, e entre eles e seu ambiente. Esta estratégia foi avaliada utilizando-se um robô para coleta de lixo.

O objetivo do sistema proposto por Jun *et al.* (1999) e Lee *et al.* (1999) era desenvolver um conjunto de robôs capaz de encontrar e realizar determinadas tarefas espalhadas em um ambiente, ou seja, robôs que apresentassem um comportamento coletivo emergente. Para isso, eles utilizaram o princípio da seleção clonal e a teoria da rede imunológica.

### **3.3.5. Otimização**

Hajela & Lee (1996), Hajela *et al.* (1997) e Hajela & Yoo (1999), descreveram a implementação de uma busca genética (ver Seção 4.4) restrita para simular mecanismos do sistema imunológico biológico. Os autores estudaram a capacidade de adaptação e reconhecimento de padrões (esquemas) do sistema biológico vislumbrando melhorar o desempenho de algoritmos genéticos aplicados a problemas de otimização estrutural restrita.

Endo *et al.* (1998) e Toma *et al.* (1999) propuseram um algoritmo de otimização adaptativa baseado na teoria da rede imunológica e no processo de apresentação peptídica por moléculas de MHC (ver Seção 2.7.2).

Fukuda *et al.* (1999) desenvolveram um algoritmo imunológico através da modelagem da diversidade, teoria da rede e seleção clonal para solucionar problemas de otimização de funções multimodais.

De Castro & Von Zuben (1999b, 2000b, 2001a) apresentaram um algoritmo de seleção clonal, que inclui o processo de maturação de afinidade da resposta imunológica, para resolver problemas complexos como aprendizagem de máquina, reconhecimento de padrões e otimização multimodal. Este algoritmo será descrito em detalhes na Seção 5.3.

Gaspar & Collard (1999, 2000) exploraram o problema de otimização dependente do tempo, que consiste em localizar ótimos sucessivos de funções não-estacionárias, como uma medida de adaptabilidade de sistemas artificiais. O processo de otimização dependente do tempo associa, no tempo  $t$ , uma função de fitness a cada indivíduo, levando à definição de uma função de fitness dependente do tempo. Utilizando modelos de redes imunológicas, um sistema imunológico artificial é proposto e comparado com os métodos evolutivos de otimização dependente do tempo.

### **3.3.6. Controle**

Bersini (1991) descreveu o desenvolvimento de uma metodologia de controle adaptativo cujos elementos básicos são inspirados na compreensão do sistema imunológico biológico. Entre eles destacam-se a noção de um domínio de viabilidade, a utilização de aprendizagem por reforço, a distributividade do controle, a transposição da metadinâmica para uma técnica de otimização, a adaptabilidade e a memória. Similaridades entre o SI, o método Q-learning e os sistemas classificadores também foram descritas.

Krishnakumar *et al.* (1995) e Krishnakumar & Neidhoefer (1997a,b, 1999) definiram um sistema computacional imunizado que utiliza a metáfora imunológica juntamente com técnicas computacionais de hardware e software para reproduzir a adaptabilidade e robustez do sistema imunológico biológico. Esta abordagem foi testada no problema de controle autônomo de um avião.

Ootsuki & Sekiguchi (1999) propuseram um método inspirado no sistema imunológico para a determinação de seqüências de controle de uma planta industrial. Foram utilizadas redes de Petri e a teoria da rede imunológica.

### **3.3.7. Abordagens Conexionistas**

Por se tratar de sistemas com grande número de componentes e atributos, existem várias semelhanças e diferenças entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico. Jerne (1974a), Hoffmann (1986), Hoffmann *et al.* (1986), Vertosick & Kelly (1989, 1991), Dasgupta (1997, 1999a) e De Castro & Von Zuben (2001f) ilustram a relação entre estes sistemas e também levam em consideração as redes neurais artificiais. Estes aspectos serão discutidos na Seção 4.3.

Além da relação entre os dois sistemas, alguns algoritmos de treinamento de redes neurais artificiais têm surgido, ou sido otimizados, utilizando-se idéias inspiradas na imunologia. Hoffmann (1986) e Hoffmann *et al.* (1986) utilizaram a analogia entre a rede imunológica e as redes neurais para desenvolver um modelo denominado de rede neural artificial não-ortodoxo.

Os trabalhos de Vertosick & Kelly (1989, 1991) conjecturaram a possibilidade do sistema imunológico oferecer uma representação alternativa na busca por arquiteturas de redes neurais. Baseados nos sistemas de processamento paralelo e distribuído (Rumelhart *et al.*, 1986), eles procuraram mapear o sistema imunológico em uma rede neural.

---

Abbattista *et al.* (1996) apresentaram um modelo de memória associativa, baseado na teoria da rede imunológica, capaz de armazenar e recuperar padrões contendo ruído. Eles tentaram aumentar a capacidade de memória de uma variação da rede de Hopfield discreta (Hopfield, 1984) utilizando a metadinâmica (Varela *et al.*, 1988) da teoria da rede imunológica. Para uma descrição da rede de Hopfield discreta, ver Seção 4.2.2.3.

De Castro & Von Zuben (2001f) destacaram os aspectos cognitivos do sistema imunológico, resultando no desenvolvimento de uma rede neural Booleana competitiva com um processo de crescimento simulando a expansão clonal dos linfócitos B mais estimulados e a morte das células menos estimuladas. As principais características deste algoritmo são: aprendizagem competitiva, geração automática da arquitetura de rede e representação binária do conjunto de pesos. Este modelo será detalhado na Seção 5.4.

Como será discutido na Seção 4.2.2.1, para que uma rede neural artificial com função de ativação de base radial (RBF – *radial basis function*) opere adequadamente, é necessário que os parâmetros das RBFs sejam determinados de forma apropriada. De Castro & Von Zuben (2001b,e) propuseram um algoritmo inspirado em um modelo de rede imunológica artificial, a ser apresentado na Seção 5.5, capaz de determinar a localização e quantidade dos centros das RBFs, baseado apenas no conjunto de dados de entrada da rede.

A inicialização do conjunto de pesos a ser utilizado no treinamento de uma rede neural artificial do tipo perceptron de múltiplas camadas (ver Seção 4.2.1.1.2) possui uma grande influência na velocidade de aprendizagem e qualidade da solução obtida após a convergência da rede (De Castro & Von Zuben, 1998a,b; De Castro *et al.*, 1998a). De Castro & Von Zuben (2001c) propuseram uma abordagem imunológica para a inicialização de pesos deste tipo de rede. Este método será descrito na Seção 5.2, e seus resultados serão apresentados na Seção 6.3.

### **3.3.8. Detecção de Falhas e Anomalias**

O comportamento normal de um sistema é usualmente caracterizado por uma série de observações ao longo do tempo. O problema de detectar anomalias, ou falhas, pode ser visto como a determinação de desvios em relação a um padrão de comportamento característico do sistema. A identificação de vírus computacionais e intrusos de rede são considerados problemas de detecção de anomalias, mas como pertencem a uma classe muito particular de aplicações, foram discutidos separadamente na Seção 3.3.3.

Aisu & Mazutani (1996) propuseram um sistema de aprendizagem imunológica com o objetivo de integrar um mecanismo de busca distribuída a um processo de relaxamento de restrições baseado no modelo de rede imunológica introduzido por Farmer *et al.* (1986). Este sistema foi aplicado ao problema de detecção automática de anomalias em imagens.

O algoritmo de seleção negativa proposto por Forrest *et al.* (1994) foi adaptado para detecção de anomalias em séries temporais (Dasgupta & Forrest, 1996). Em um trabalho posterior (Dasgupta & Forrest, 1999), os autores apresentaram uma discussão mais detalhada sobre este sistema, destacando suas aplicações industriais como, por exemplo, a detecção de ruptura de ferramentas.

Deaton *et al.* (1997) apresentaram uma implementação baseada em cadeias de DNA do algoritmo de seleção negativa proposto por Forrest *et al.* (1994) e discutido na Seção 3.3.3, para estudar a detecção de variações em cadeias genéticas.

Por último, McCoy & Devarajan (1997) estudaram as relações entre o reconhecimento de padrões efetuado pelo sistema imunológico e o problema de segmentação de imagens aéreas. O algoritmo de seleção negativa foi utilizado para definir um conjunto de detectores capaz de identificar todos os elementos não pertencentes à classe desejada.

### **3.3.9. Abordagens Baseadas em Agentes**

Como no caso dos algoritmos de detecção de anomalias, as abordagens baseadas em agentes também têm sido muito aplicadas a diversos problemas, com destaque para a segurança computacional. Sendo assim, esta seção irá apresentar apenas aqueles modelos cujas aplicações ainda não foram apresentadas na Seção 3.3.3.

Dilger (1996, 1997) propôs um sistema de segurança para prédios inteligentes baseado na teoria de agentes e no sistema imunológico. Seu objetivo inclui aumentar as facilidades técnicas de uma casa, ou prédio, como, por exemplo, o controle da temperatura ambiente. O sistema de segurança foi modelado de forma similar ao sistema imunológico biológico em dois aspectos: ele era capaz de se auto-reconhecer e produzir uma reação flexível de acordo com o grau de perigo.

Explorando propriedades imunológicas como diversidade, tolerância e memória, Ishida (1996c) desenvolveu um algoritmo imunológico baseado em agentes com aplicações aos problemas de neutralização de ruídos, ajuste de modelos e tomada de decisão.

### **3.3.10. Aprendizagem de Máquina**

É importante mencionar que quase todos os trabalhos revisados nesta tese abordam, de certa forma, o problema de aprendizagem de máquina. Entretanto, nesta seção daremos ênfase apenas àqueles artigos que tratam a aprendizagem como aplicação principal.

O efeito Baldwin propõe que a aprendizagem de características úteis durante a vida de um indivíduo pode aumentar a probabilidade de que gerações futuras adquiram estas mesmas características, mesmo que elas não sejam geneticamente propagáveis. Hightower *et al.* (1996) utilizaram um modelo binário do sistema imunológico, juntamente com o algoritmo de seleção clonal e maturação de afinidade, para estudar a influência da aprendizagem na evolução da representação genética de um repertório de anticorpos.

Potter & De Jong (1998) utilizaram um mecanismo de distinção próprio/não-próprio como fonte de inspiração para o desenvolvimento de um algoritmo genético co-evolutivo que diferencia exemplos de contra-exemplos de um dado conceito. Este modelo foi aplicado à aprendizagem de conceitos partindo de exemplos positivos e negativos pré-classificados.

Objetivando estudar os processos complexos apresentados pelos organismos vivos, incluindo aprendizagem e evolução, Nagano & Yonezawa (1999) propuseram um modelo baseado em sistemas complexos e mecanismos primitivos de defesa existentes no SI.

---

### 3.3.11. Autômatos Celulares

No início dos anos 90 surgiram alguns modelos do sistema imunológico baseados em autômatos celulares (Celada & Seiden, 1992, 1996; Seiden & Celada, 1992), porém o objetivo destes modelos era o mesmo daqueles que utilizavam equações diferenciais: servir como mais uma ferramenta de análise do próprio sistema imunológico biológico. Estes modelos inicialmente só consideravam um grupo restrito de linfócitos, e foram posteriormente estendidos para incluir respostas a vírus e às células T citotóxicas (Bezzi *et al.*, 1997; Kleinstein & Seiden, 2000). Uma implementação em paralelo destes autômatos celulares foi proposta por Bernaschi *et al.* (1998).

### 3.3.12. Outras Aplicações

Ballet *et al.* (1997) simularam uma resposta secundária utilizando um sistema multi-agentes com o objetivo de estudar a cinética da proliferação de anticorpos em resposta a vários tipos de substâncias antigênicas. Dentre eles, antígenos letais fracamente reconhecíveis e proliferativos.

Utilizando um modelo relativamente mais simples do que o empregado em Ballet *et al.* (1997), Epstein & Axtell (1996) estudaram como a dinâmica das infecções intra- e inter-agentes poderia afetar outros processos sociais, como migração e comércio.

Slavov & Nikolaev (1998) propuseram um algoritmo evolutivo de busca baseado numa versão discreta de um modelo de rede imunológica. O objetivo era resolver problemas de busca NP-completos através da indução de um autômato com número finito de estados.

Nikolaev *et al.* (1999) introduziram uma versão imunológica da programação genética, onde uma busca progressiva era controlada por uma função de adaptabilidade dinâmica, baseada na analogia com um modelo de rede imunológica.

Suzuki & Yamamoto (2000a,b) estão trabalhando no desenvolvimento de uma estrutura baseada em Java para a construção de uma rede imunológica artificial a ser aplicada na coordenação de servidores Web abertos.

Hart & Ross (1998, 1999a,b) propuseram um sistema imunológico artificial para a produção de schedules robustos a serem aplicados ao problema de alocação de tarefas, no qual as tarefas chegam continuamente e o ambiente está sujeito a variações. Este modelo inclui a evolução de bibliotecas genéticas, a maturação de afinidade e o princípio da seleção clonal.

Hunt *et al.* (1995) e Hunt & Fellows (1996) ilustraram como o sistema imunológico é inerentemente baseado em casos, e como ele está apoiado em sua memória endereçável por conteúdo para realizar a tarefa de identificar novas situações similares a casos anteriores. Timmis *et al.* (1999, 2000) aplicaram este sistema imunológico artificial organizado sob uma estrutura em rede ao problema de análise de dados e clusterização.

Forrest & Hofmeyr (1999), Hofmeyr & Forrest (1999, 2000) e Farmer *et al.* (1986) apresentaram similaridades e diferenças entre o sistema imunológico biológico e os sistemas classificadores, focalizando seus modelos e aplicações específicas.

Ishida (1993) propôs um modelo de rede imunológica para o reconhecimento mútuo entre um antígeno e um anticorpo aplicado ao diagnóstico de processos. Posteriormente, Ishida (1996a) utilizou este mesmo modelo dinâmico para desenvolver uma rede contendo sensores, e capaz de diagnosticar falhas nos dados recebidos pelos sensores.

Suzuki & Yamamoto (1998) sugeriram que os mecanismos de reconhecimento e eliminação antigênica constituem exemplos da capacidade de reflexão do sistema imunológico: o problema da distinção próprio/não-próprio foi reduzido à comparação da reflexão de uma imagem em um espelho com um elemento externo.

Hightower *et al.* (1995) e Perelson *et al.* (1996) utilizaram um algoritmo genético e um modelo binário do sistema imunológico para estudar os efeitos da evolução na codificação genética de moléculas de anticorpo. Uma característica importante desta codificação é o fato de que nem todos os genes contidos no genótipo estão expressos no fenótipo. A Seção 3.4.3.1, que propõe um modelo formal para a medula óssea, irá descrever em maiores detalhes este modelo de geração de moléculas.

Oprea & Forrest (1998, 1999) utilizaram uma representação similar à discutida anteriormente para explorar como a probabilidade de sobrevivência de um indivíduo está relacionada ao tamanho do repertório de anticorpos, e estenderam esta análise para medidas de afinidade (regras de ligação ou *matching*) antígeno-anticorpo mais realistas. A Seção 3.4.2 apresenta uma série de algoritmos de determinação de afinidades Ag-Ab.

Ishida (1996b) apresentou um breve resumo de aplicações de algoritmos inspirados na imunologia e propôs que o sistema imunológico constitui um processo de auto-identificação.

Uma abordagem baseada no algoritmo clássico de *simulated annealing* (Kirkpatrick *et al.*, 1986) com o objetivo de gerar um conjunto inicial de candidatos à solução de um determinado problema foi apresentada por de Castro & Von Zuben (2000d). Este conjunto de candidatos a solução possui a característica de apresentar uma boa cobertura do espaço de busca. Este algoritmo foi aplicado com sucesso ao problema de inicialização de redes neurais com múltiplas camadas (de Castro & Von Zuben, 2001c).

Finalmente, de Castro & Von Zuben (2000c) desenvolveram um modelo de rede imunológica artificial para a solução de problemas de compressão de informação. Quando utilizada em conjunto com algumas ferramentas de clusterização hierárquica de dados e um método de representação de grafos, esta ferramenta demonstrou capacidade de separar clusters mesmo quando os dados de treinamento são não-linearmente separáveis e para configurações arbitrárias dos clusters (formato e distribuição dos dados).

### **3.4. Uma Estrutura Formal para a Engenharia Imunológica**

Esta seção tem como objetivo principal apresentar um modelo genérico para o desenvolvimento de ferramentas de engenharia imunológica. Para isso, serão descritas formas de modelar matematicamente os diversos componentes do sistema imunológico biológico, os elementos com os quais eles interagem e como medir estas interações. Em seguida, serão apresentados algoritmos para simular diversos mecanismos e princípios

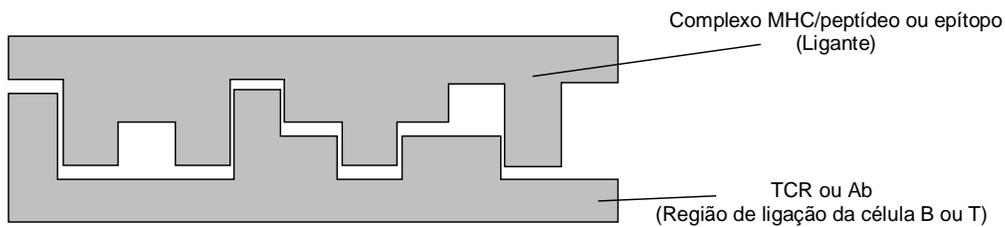
imunológicos biológicos com escopo genérico de aplicações. Por último, serão apresentados exemplos de como estes modelos, mecanismos e algoritmos estão sendo aplicados aos sistemas imunológicos artificiais.

O enfoque da engenharia imunológica está voltado para um único tipo celular, em particular as células B, e mecanismos de reconhecimento, desconsiderando as potencialidades efetoras do sistema imunológico.

### 3.4.1. O Espaço de Formas (Shape-Space)

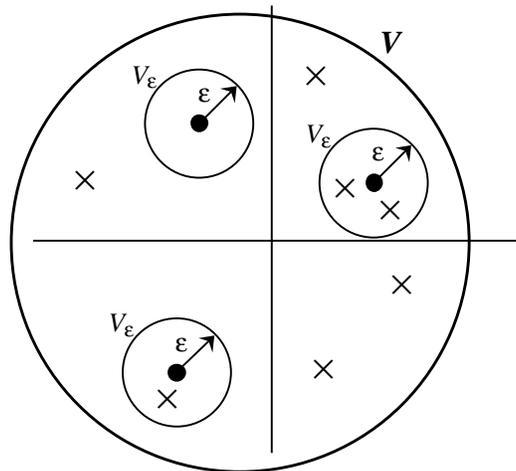
Para descrever quantitativamente as interações entre as células e moléculas do sistema imunológico e os antígenos, Perelson & Oster (1979) introduziram o conceito de *espaço de formas*,  $S$  (*Shape-Space*). Baseado na idéia do espaço de formas ( $S$ ), é possível apresentar um argumento teórico demonstrando que um repertório imunológico completo pode ser determinado (Segel & Perelson, 1988; Perelson & Weisbuch, 1997). A completude do repertório imunológico foi discutida na Seção 2.9.

A idéia por trás do espaço de formas é que o grau de *ligação* (*matching*, ou *reconhecimento*) entre um receptor celular e seu *ligante* (molécula que se liga ao receptor celular), geralmente envolve interações não covalentes curtas baseadas em cargas eletrostáticas, ligações de hidrogênio, interações de van der Waals, etc. As moléculas devem possuir uma *afinidade* mútua mínima, que será representada na forma de nível de acoplamento entre superfícies que possuam uma determinada quantidade de *regiões complementares*, como ilustrado na Figura 3.2. A forma, a distribuição da carga eletrostática e a existência de grupos químicos em posições complementares apropriadas são propriedades importantes dos antígenos e anticorpos para a determinação das interações destas moléculas. Este conjunto de características foi denominado de *forma generalizada* de uma molécula (Perelson, 1989). Suponhamos que seja possível descrever a forma generalizada de uma molécula de anticorpo, mais especificamente de sua região de ligação (região-V), 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.



**Figura 3.2.** Reconhecimento via porções de regiões complementares.

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 paratopo interage especificamente com todos os epítomos (idiotopos) que, no espaço de formas, têm seus complementos contidos em uma região  $V_\epsilon$ , chamada de *região de reconhecimento*, ao redor do paratopo, caracterizada pelo parâmetro  $\epsilon$  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  $V_\epsilon$ . Este princípio está relacionado à *reatividade cruzada*, ou *resposta reativa cruzada*, discutida na Seção 2.8.1, onde o complemento de padrões similares ocupam regiões vizinhas no espaço de formas, e podem ser reconhecidos pelo mesmo padrão de anticorpos, desde que um limiar de afinidade  $\epsilon$  adequado seja escolhido. A Figura 3.3 ilustra o espaço de formas  $S$ , destacando os paratopos, epítomos (ou idiotopos) e o limiar de afinidade.



**Figura 3.3.** 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  $V_\epsilon$  em torno do paratopo (adaptado de Perelson, 1989).

### 3.4.2. Representações Celulares, Moleculares e Suas Afinidades

A representação utilizada para modelar um antígeno e um anticorpo (epítipo, paratopo e idioto) irá contribuir para a definição do tipo de distância a ser empregado na avaliação da *afinidade*, ou *grau de ligação*, entre as moléculas. Matematicamente, a forma generalizada de uma molécula  $m$ , seja ela um anticorpo (Ab) ou um antígeno (Ag), pode ser representada por um conjunto de coordenadas com valores reais  $m = \langle m_1, m_2, \dots, m_L \rangle$ , que é interpretado como um ponto  $m$  em um espaço real  $S^L$  ( $m \in S^L \subseteq \mathcal{R}^L$ , onde  $S$  representa o espaço de formas e  $L$  sua dimensão). Sem perda de generalidade, estudaremos as interações entre um antígeno (próprio ou não-próprio) e um anticorpo.

A afinidade entre um antígeno e um anticorpo (Ag-Ab) está relacionada à distância entre eles, que pode ser estimada via qualquer medida de distância (ou similaridade) entre dois vetores, ou cadeias de atributos, como, por exemplo, a distância Euclidiana ou de Manhattan. Estas medidas de distância podem ser utilizadas para avaliar o grau de ligação, ou *match score*, entre as moléculas. No caso da distância Euclidiana, se as coordenadas de um anticorpo forem dadas por  $\mathbf{Ab} = \langle Ab_1, Ab_2, \dots, Ab_L \rangle$  e as coordenadas do complemento de um antígeno dadas por  $\mathbf{Ag} = \langle Ag_1, Ag_2, \dots, Ag_L \rangle$ , então a distância  $D$  entre estas moléculas pode ser medida pela Equação (3.1). A Equação (3.2) apresenta o caso da distância de Manhattan.

$$D = \sqrt{\sum_{i=1}^L (Ab_i - Ag_i)^2}. \quad (3.1)$$

$$D = \sum_{i=1}^L |Ab_i - Ag_i|. \quad (3.2)$$

O espaço de formas  $S$  que utiliza coordenadas reais e cuja medida de distância é descrita pela Equação (3.1) é chamado de *espaço de formas Euclidiano* (Segel & Perelson, 1988; De Boer *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1997). Espaços de forma que utilizam coordenadas reais e a distância de Manhattan, ao invés da Euclidiana, são denominados *espaços de formas de Manhattan*. Embora não seja conhecida nenhuma referência sobre os espaços de Manhattan, a distância de Manhattan constitui uma alternativa interessante para a distância Euclidiana, principalmente no caso de implementações em paralelo (ou em hardware) de algoritmos baseados no espaço de formas. Entretanto, é importante mencionar que embora a distância de Manhattan permita uma implementação computacional mais eficiente para implementações em hardware do que a norma Euclidiana (Ienne & Kuhn, 1995), ela altera a topologia do espaço.

Uma alternativa aos espaços de valores reais é o chamado *espaço de formas de Hamming*, no qual os antígenos e os anticorpos são representados por seqüências de símbolos, denominadas *cadeias de atributos*, pertencentes a um alfabeto finito de tamanho  $k$  (Farmer *et al.*, 1986; de Boer & Perelson, 1991; Seiden & Celada, 1992a,b; Hightower *et al.*, 1995, 1996; Perelson *et al.*, 1996; Detours *et al.*, 1996; Smith *et al.*, 1997; Oprea & Forrest, 1998, 1999). Tais seqüências podem ser interpretadas como peptídeos e os diferentes símbolos como propriedades dos aminoácidos ou de classes equivalentes de aminoácidos

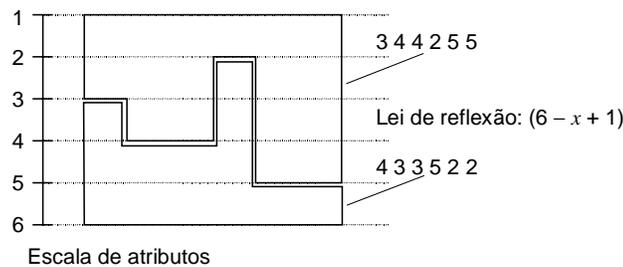
que serão concatenados para formar um receptor celular ou um ligante antigênico (ver Seção 2.7 que trata os mecanismos de geração de receptores de células B). A Equação (3.3) representa a medida de distância de Hamming utilizada para avaliar a afinidade entre um antígeno e um anticorpo no espaço de formas de Hamming:

$$D = \sum_{i=1}^L \delta_i, \text{ onde } \delta_i = \begin{cases} 1 & \text{se } Ab_i \neq Ag_i \\ 0 & \text{outros casos} \end{cases} \quad (3.3)$$

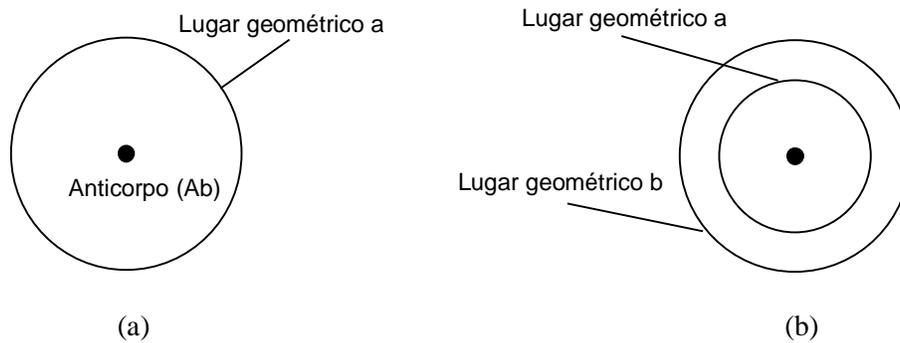
Dependendo do problema a ser abordado, um *espaço de formas Inteiro* também pode ser empregado. Neste tipo de espaço, os atributos correspondem a variáveis que assumem valores inteiros. Estes espaços são muito utilizados em problemas como o caixeiro viajante (Endo *et al.*, 1998; Toma *et al.*, 1999; de Castro & Von Zuben, 2000a) ou problemas de *scheduling* (Hart *et al.*, 1998; Hart & Ross, 1999).

As Equações de (3.1) a (3.3) apresentam as propostas mais diretas de determinação da afinidade molecular (cálculo do *match score*) no espaço Euclidiano, de Manhattan e de Hamming, respectivamente. Se a afinidade *D* entre as moléculas for maior ou igual a um determinado *limiar de afinidade*  $\epsilon$ , então assume-se que ocorreu uma ligação entre as moléculas. Note que este limiar de afinidade é diretamente proporcional à quantidade de antígenos que um anticorpo pode reconhecer e pode assumir valores diferentes para cada um dos anticorpos.

No espaço de formas, as coordenadas de um antígeno estão representadas como o complemento de seus atributos. Sendo assim, quando a distância entre um anticorpo e o complemento de um antígeno é mínima, as moléculas apresentam uma afinidade máxima. Se a afinidade entre as moléculas não é máxima, torna-se necessário recorrer às normas definidas em cada espaço, para que seja possível medir as interações Ag-Ab. Por outro lado, se adotarmos as coordenadas do próprio antígeno no espaço de formas, e não mais de seu complemento, então a afinidade será maior para distâncias maiores, pelo menos no caso da distância de Hamming e alfabeto binário. Para outros tipos de normas e alfabetos, deve-se adotar o conceito de padrões de reflexão, introduzidos por Suzuki & Yamamoto (1998), ou seja, deve-se refletir a imagem do antígeno em um espelho antes de medir sua afinidade a um dado anticorpo. Um exemplo está ilustrado na Figura 3.4.



**Figura 3.4.** Padrões de reflexão para o caso de cadeias de atributos complementares.



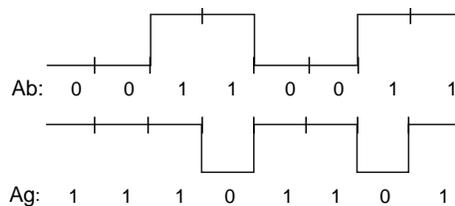
**Figura 3.5.** Afinidade por similaridade de formas em espaços Euclidianos. (a) Lugar geométrico de antígenos com mesma afinidade ao anticorpo. (b) Os antígenos pertencentes ao lugar geométrico b têm maior afinidade ao anticorpo que os antígenos pertencentes ao lugar geométrico a.

Embora não esteja totalmente de acordo com o conceito de complementaridade de formas, a afinidade em espaços de formas onde as variáveis assumem valores inteiros ou reais (o intervalo de valores deve ser finito) e em que a distância é medida pela norma Euclidiana pode ser definida como sendo proporcional à distância entre um anticorpo e um antígeno (sem complementá-lo ou refleti-lo). Neste caso, vai haver um lugar geométrico de pontos no espaço de formas tal que todo antígeno que lá se encontra apresenta a mesma afinidade a um dado anticorpo, como ilustrado na Figura 3.5 para atributos assumindo valores reais.

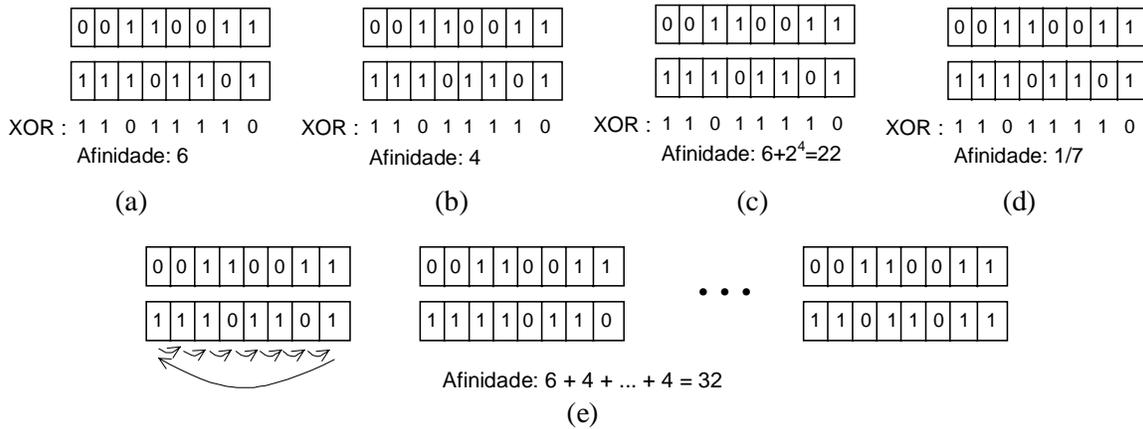
### 3.4.2.1. Medidas de Afinidade para Espaços de Formas de Hamming

No espaço de Hamming, assuma que cadeias binárias representam as moléculas. Assim, a interpretação gráfica dos antígenos e dos anticorpos (Ag-Ab) é direta, como ilustrado na Figura 3.6.

Ainda no caso dos espaços de formas de Hamming, existem diversas outras maneiras, descritas na literatura, de se calcular a afinidade entre duas moléculas, lembrando que a ligação entre um anticorpo e um antígeno ocorre quando suas cadeias são, de alguma forma, complementares (ver Figura 3.2).



**Figura 3.6.** Interpretação gráfica da interação de duas cadeias binárias de comprimento  $L = 8$ .



**Figura 3.7.** Diferentes algoritmos de cálculo de afinidade entre moléculas representadas no espaço de formas de Hamming. (a) Quantidade total de bits complementares (Equação (3.3)). (b) Quantidade de  $r$ -bits complementares consecutivos. (c) Algoritmo de Hunt (Equação (3.4)). (d) Medida de similaridade de Rogers & Tanimoto. (e) Deslocamento de bits da segunda cadeia e soma da quantidade total de bits complementares para cada alinhamento.

A *afinidade* entre duas moléculas pode corresponder ao número de bits complementares (Figura 3.7(a)) (Forrest & Perelson, 1992; Hajela & Lee, 1996; Hightower *et al.*, 1996; De Castro & Von Zuben, 2000d), ou à quantidade de  $r$ -bits complementares consecutivos, ilustrado na Figura 3.7(b) (Forrest *et al.*, 1994; Dasgupta & Forrest, 1996; Hofmeyr & Forrest, 1999, 2000). Como pode ser visto nesta figura, a afinidade pode ser calculada pela aplicação do operador OU-exclusivo (XOR) entre os bits que estão alinhados. Para o caso (a), a afinidade esperada entre duas moléculas escolhidas aleatoriamente é igual à metade de seus comprimentos, assumindo que este seja o mesmo para as duas cadeias. Espaços de formas que medem  $r$ -bits complementares consecutivos são mais plausíveis sob o ponto de vista biológico.

Hunt *et al.* (1995, 1996) propuseram que regiões com grande quantidade de bits complementares podem ser interessantes para a detecção de características similares em regiões simétricas das moléculas, o que poderia ser útil para o reconhecimento de padrões, por exemplo. Denominamos de *medida de afinidade de Hunt* a seguinte regra:

$$D = D_H + \sum_i 2^{l_i} , \tag{3.4}$$

onde  $D_H$  é a distância de Hamming total dada pela Equação (3.3), e  $l_i$  é o comprimento  $l$  de cada parte  $i$  da região de ligação que possui mais do que 2 bits complementares, como ilustrado na Figura 3.7(c).

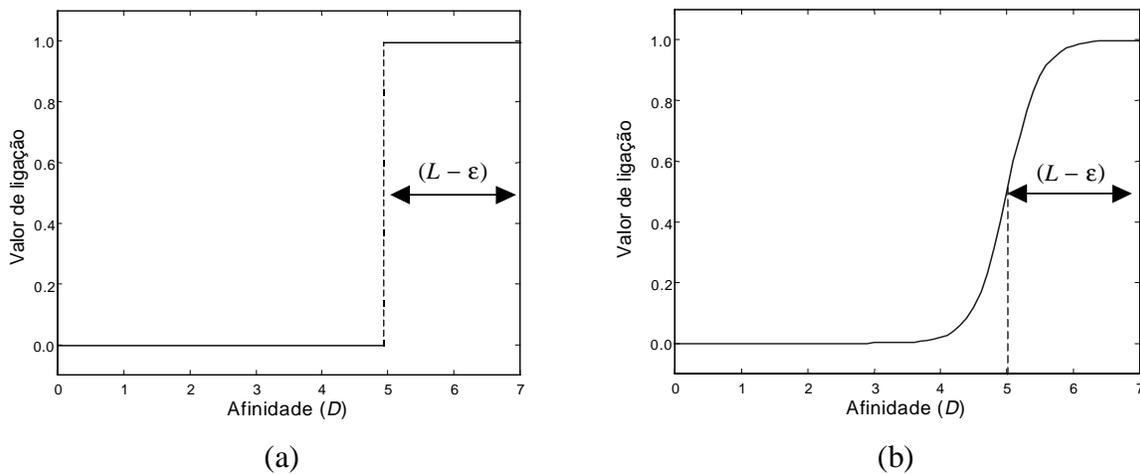
Harmer & Lamont (2000) utilizaram a medida de similaridade de Rogers & Tanimoto para avaliar a afinidade entre duas moléculas representadas por cadeias binárias:

$$\begin{aligned}
 D &= \frac{a+d}{a+d+2(b+c)}, \\
 a &= \sum_{i=1}^L \zeta_i, \quad \zeta_i = \begin{cases} 1 & Ab_i = Ag_i = 1 \\ 0 & \text{outros casos} \end{cases} \\
 b &= \sum_{i=1}^L \xi_i, \quad \xi_i = \begin{cases} 1 & Ab_i = 1, Ag_i = 0 \\ 0 & \text{outros casos} \end{cases} \\
 c &= \sum_{i=1}^L \gamma_i, \quad \gamma_i = \begin{cases} 1 & Ab_i = 0, Ag_i = 1 \\ 0 & \text{outros casos} \end{cases} \\
 d &= \sum_{i=1}^L \varphi_i, \quad \varphi_i = \begin{cases} 1 & Ab_i = Ag_i = 0 \\ 0 & \text{outros casos} \end{cases}
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Os autores sugerem que esta medida é mais seletiva do que a distância de Hamming e menos do que o critério de  $r$ -bits complementares consecutivos.

Uma outra forma de medir a interação de duas moléculas pode ser feita fixando-se uma delas e deslizando-se o último bit da segunda para a primeira posição desta mesma cadeia e aplicando-se o XOR entre as cadeias resultantes. Este processo é repetido até que a cadeia volte à sua configuração original, como ilustrado na Figura 3.7(e). Esta estratégia pode ser empregada para cadeias com comprimentos distintos.

A definição de um parâmetro  $\varepsilon$  correspondente ao limiar de afinidade Ag-Ab determina se ocorre ou não a ligação entre estas moléculas. Entretanto, a ocorrência da ligação, e portanto do reconhecimento antigênico, pode assumir valores graduais, ou seja, pode existir um *valor de ligação* ( $vl$ ) entre as moléculas pertencente ao intervalo  $[0,1]$ , onde  $vl = 0$  indica a não existência de ligação (não reconhecimento) e  $vl = 1$  corresponde à afinidade máxima Ag-Ab (reconhecimento perfeito).



**Figura 3.8.** Relação entre o valor de ligação e a afinidade  $D$  para cadeias de comprimento  $L = 7$  e limiar de afinidade  $\varepsilon = 2$ . (a) Função de ativação degrau. (b) Função de ativação sigmoidal.

Para definir o valor de ligação ( $vl$ ) entre duas moléculas, proporcionalmente à afinidade  $D$  entre elas, várias *funções de ativação* podem ser empregadas como, por exemplo, uma função do tipo *degrau* ou *sigmoidal* (Hightower *et al.*, 1996; de Castro & Von Zuben, 1999, 2000d), ilustradas na Figura 3.8. No caso da ativação tipo degrau (Figura 3.8(a)), uma ligação é estabelecida quando o valor de afinidade é superior a  $L - \epsilon$ . No caso de ativação sigmoidal (Figura 3.8(b)),  $\epsilon$  define o ponto de inflexão da curva, implicando que uma afinidade superior a  $L - \epsilon$  produzirá um alto valor de ligação. A inclinação da função sigmoidal pode ser variada de acordo com o problema a ser tratado. Uma função de ativação do tipo degrau modela a fronteira *crisp* de ligação (reconhecimento) discutido acima, onde o antígeno é ou não reconhecido, enquanto uma função do tipo sigmoidal permite a existência de valores graduais de ligação.

No espaço de formas de Hamming, a quantidade total  $N$  de moléculas distintas que podem ser geradas é dada por

$$N = k^L, \quad (3.6)$$

onde  $k$  é o tamanho do alfabeto (número de elementos distintos) e  $L$  é o comprimento das cadeias. Uma dada molécula de anticorpo reconhece um conjunto de antígenos e, portanto, cobre uma certa porção do espaço de formas (ver Figura 3.3). O limiar de afinidade  $\epsilon$  determina a *cobertura* de cada anticorpo. Se  $\epsilon = L$ , ou seja, uma ligação perfeita é desejada, então um anticorpo só é capaz de reconhecer o antígeno representado pelo seu complemento exato. No espaço de formas binário de Hamming, a quantidade de antígenos coberta por um único anticorpo com limiar de afinidade  $\epsilon$  é dada por

$$C = \sum_{i=0}^{\epsilon} \binom{L}{i} = \sum_{i=0}^{\epsilon} \frac{L!}{i!(L-i)!}, \quad (3.7)$$

onde  $C$  é a cobertura de cada anticorpo e  $L$  o comprimento das cadeias.

Baseado na Equação (3.7), dados uma única cadeia de comprimento  $L$  e um limiar de afinidade  $\epsilon$ , a quantidade mínima  $N_m$  de moléculas de anticorpo necessárias para cobrir completamente o espaço de formas de Hamming é

$$N_m = \text{ceil} \left( \frac{N}{C} \right), \quad (3.8)$$

onde  $N$  é dado pela Equação (3.6),  $C$  é dado pela Equação (3.7) e *ceil* é o operador que arredonda o valor entre parênteses para o inteiro superior mais próximo. A Tabela 3.2 exemplifica a cobertura do espaço de antígenos para cadeias binárias de diferentes comprimentos e limiares de afinidade.

Embora a abordagem de espaço de formas tenha sido proposta para avaliar as interações de antígenos e anticorpos, ela pode ser aplicada a contextos mais complexos, incluindo a modelagem de receptores de células T (TCRs) e moléculas do complexo de MHC (Seiden & Celada, 1992; Forrest *et al.*, 1993; Hightower *et al.*, 1996; Perelson *et al.*, 1996).

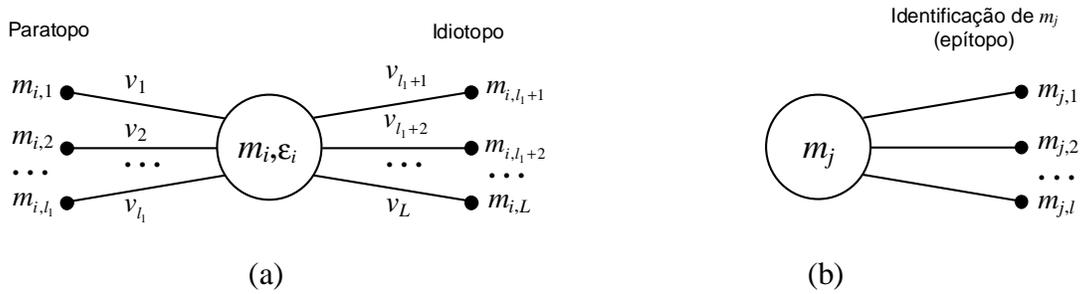
**Tabela 3.2.** Cobertura antigênica  $C$  de cada anticorpo e tamanho mínimo  $N_m$  do repertório para cobertura completa, considerando cadeias binárias ( $k = 2$ ) de diferentes comprimentos  $L$  e limiares de afinidade  $\varepsilon$ .

$L$	$2^L$	$\varepsilon = 0$		$\varepsilon = 1$		$\varepsilon = 2$		$\varepsilon = 3$	
		$C$	$N_m$	$C$	$N_m$	$C$	$N_m$	$C$	$N_m$
2	4	1	4	3	2	4	1	-----	-----
3	8	1	8	4	2	7	2	8	1
4	16	1	16	5	4	11	2	15	2
6	64	1	64	7	10	22	3	42	2
8	256	1	256	9	29	37	7	93	3
16	65536	1	65536	17	3856	137	479	697	95
32	$4.30 \times 10^9$	1	$4.30 \times 10^9$	33	$1.30 \times 10^8$	529	$8.12 \times 10^6$	5489	$7.82 \times 10^5$
64	$1.84 \times 10^{19}$	1	$1.84 \times 10^{19}$	61	$2.84 \times 10^{17}$	2081	$8.86 \times 10^{16}$	43745	$4.22 \times 10^{14}$

### 3.4.2.2. Representações Pictóricas

A principal característica da linguagem proposta para a engenharia imunológica é tentar formalizar quantitativamente as interações das células e moléculas do sistema imunológico e seus ligantes, incluindo elementos do próprio sistema, assim como descrever mecanismos genéricos de interação. O enfoque é dado a um único tipo de célula, especificamente as células B, aos antígenos (próprios e não-próprios) e como medir a afinidade entre eles. Sendo assim, é possível introduzir uma representação pictórica, similar à adotada para as redes neurais artificiais (ver Capítulo 4), para o modelo genérico das células (ou unidades) que compõem a EI, como descrito na Figura 3.9. É importante salientar que este modelo assume um único tipo de célula para o sistema imunológico, não sendo suficientemente genérico para ser aplicável a todos os componentes dos sistemas imunológicos artificiais, que podem incluir diversos elementos distintos, como macrófagos, células B e T, sinalizadores (citocinas), etc. (ver Seção 3.3). Por outro lado, a grande maioria dos modelos de SIAs propostos atualmente opera com um único tipo celular e poderia, portanto, ser formalizada utilizando este modelo.

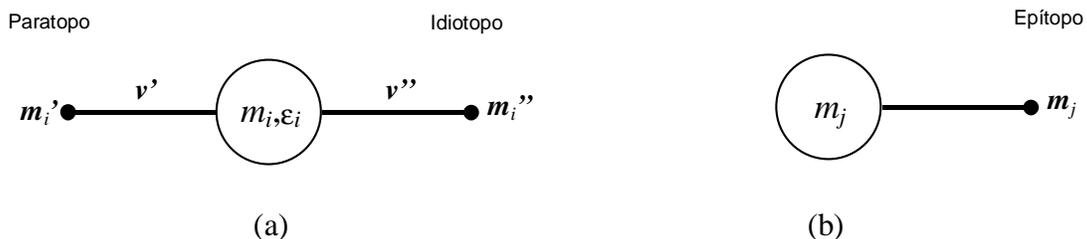
Um aspecto interessante do modelo proposto é que uma célula  $m_i$ , representada por uma cadeia (ou vetor) de  $L$  atributos, pode interagir com um elemento, que pode ser outra célula ou um estímulo antigênico,  $m_j$ , com um número distinto  $l$  de atributos. Além disso, o grau de interação entre eles é quantizado por um limiar  $\varepsilon$ , que irá determinar a afinidade mínima necessária entre eles para que haja uma ligação (reconhecimento). A célula genérica  $m_i$  do sistema imunológico é composta pelo seu paratopo (de comprimento  $l_1$ ) e seu idiotopo (de comprimento  $L - l_1$ ), como proposto na teoria da rede imunológica (Seção 2.10).



**Figura 3.9.** Representações pictóricas de um anticorpo e um antígeno no contexto da engenharia imunológica. (a) Modelo genérico do anticorpo  $m_i = \langle m_{i,1}, \dots, m_{i,l_i}, m_{i,l_i+1}, \dots, m_{i,L} \rangle$  com seu respectivo limiar de afinidade  $\epsilon_i$ . (b) Antígeno  $m_j = \langle m_{j,1}, m_{j,2}, \dots, m_{j,l} \rangle$ .

Na Figura 3.9(a), cada célula possui um conjunto de receptores (conexões) correspondentes ao paratopo, e responsáveis pela interação com os outros elementos do ambiente, sejam eles células ou moléculas do próprio organismo (outros anticorpos) ou elementos invasores (antígenos), ilustrados na Figura 3.9(b). Também podem existir pesos associados a cada uma destas conexões, para ponderar o grau de interação de cada componente da cadeia que representa os elementos individuais. Geralmente são utilizados pesos associados quando os modelos abordam a teoria da rede imunológica e, mesmo assim, todos os modelos apresentados na literatura até a atualidade, incluindo o que será proposto na Seção 5.5, utilizam um único valor de peso associado a cada célula, diferentemente da representação proposta, que permite um peso específico  $v_k, k = 1, \dots, L$ , associado a cada atributo do vetor  $m$ . É importante notar que estes pesos possuem uma conotação diferente, em sistemas imunológicos artificiais, daquela empregada em alguns tipos de redes neurais artificiais. No primeiro caso, o peso representa o grau de interação das células e no segundo, cada peso corresponde a uma parcela da informação armazenada na rede. Na Seção 4.3.2, veremos com mais detalhes as similaridades e diferenças entre estes modelos.

A Figura 3.10 apresenta as respectivas representações compactas dos elementos apresentados na Figura 3.9. Esta representação justifica-se pela facilidade de visualização de modelos como os propostos para a teoria da rede imunológica, em que a representação apresentada na Figura 3.9 implicaria em um excesso de conexões na figura dificultando sua interpretação.



**Figura 3.10.** Representações compactas. (a) Célula da engenharia imunológica correspondente à Figura 3.9(a)  $m_i = [m_i', m_i'']$ . (b) Elemento invasor (antígeno não-próprio), correspondente à Figura 3.9(b).

As representações pictóricas propostas nas Figuras 3.9 e 3.10 para os elementos da engenharia imunológica determinam apenas suas características internas. Para medir a afinidade entre estes elementos, pode ser utilizado qualquer um dos algoritmos propostos, dado o espaço de formas apropriado e a representação molecular adotada.

### 3.4.3. Algoritmos e Processos

Esta seção visa ilustrar os principais algoritmos computacionais que modelam diferentes mecanismos e teorias imunológicas, e que podem ser aplicados genericamente aos sistemas imunológicos artificiais. Dentre estes, destacam-se *modelos de medula óssea* (MMO), o *algoritmo de seleção negativa* (ASN), o *algoritmo de seleção clonal* (CLONALG – *clonal selection algorithm*) e os *modelos contínuos da rede imunológica*. Os modelos de medula óssea são utilizados para a geração de vetores e/ou cadeias de atributos que representam os repertórios imunológicos; o ASN possui aplicações diversas em detecção de anomalias, como segurança computacional e previsão de séries temporais; o algoritmo CLONALG tem várias aplicações no reconhecimento de padrões e otimização multimodal e combinatorial; e os modelos contínuos de rede imunológica são normalmente empregados em processos de robótica e controle.

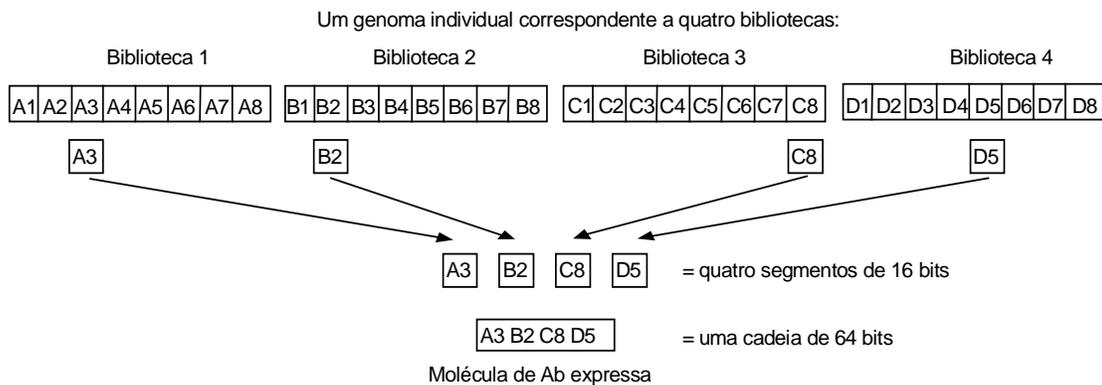
#### 3.4.3.1. Medula Óssea

Como discutido na Seção 2.5, a medula óssea é responsável pela geração das células sanguíneas, incluindo os linfócitos. Foi visto também que as células B possuem anticorpos de especificidade única, ou seja, cada célula B produz um único tipo de anticorpo. Devido à monoespecificidade das células B, muitos modelos, como o de engenharia imunológica proposto nesta tese, não fazem distinção entre a célula B e sua molécula de superfície, ou anticorpo.

O material genético de uma molécula de anticorpo, e portanto de uma célula B, está armazenado em cinco bibliotecas separadas e distintas, sendo que duas delas são utilizadas para gerar a região variável da cadeia leve ( $V_L$ ) e três para gerar a região variável da cadeia pesada ( $V_H$ ). 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 cadeias, 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.



**Figura 3.11.** Processo de construção/expressão de um anticorpo a partir de bibliotecas genéticas.

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 cadeias 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 3.11. Cada biblioteca continha oito elementos, representados por cadeias 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 ( $4 \times 16 = 64$ ).

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.

### 3.4.3.2. 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. Este tópico já foi abordado na Seção 2.9, que discute os processos de distinção próprio/não-próprio. O algoritmo foi denominado de *algoritmo de seleção negativa* (ASN).

O ASN é executado em duas fases, como a seguir:

1. *Censoriamento*, Figura 3.12(a):

- Defina o conjunto de cadeias próprias ( $S$ ) que se deseja proteger;

- Gere cadeias aleatoriamente e avalie a afinidade (*match*) entre cada uma delas e as cadeias próprias. Caso a afinidade seja superior a um determinado limiar, rejeite a cadeia, caso contrário armazene-a em um conjunto de detectores ( $R$ ).

2. *Monitoramento*, Figura 3.12(b):

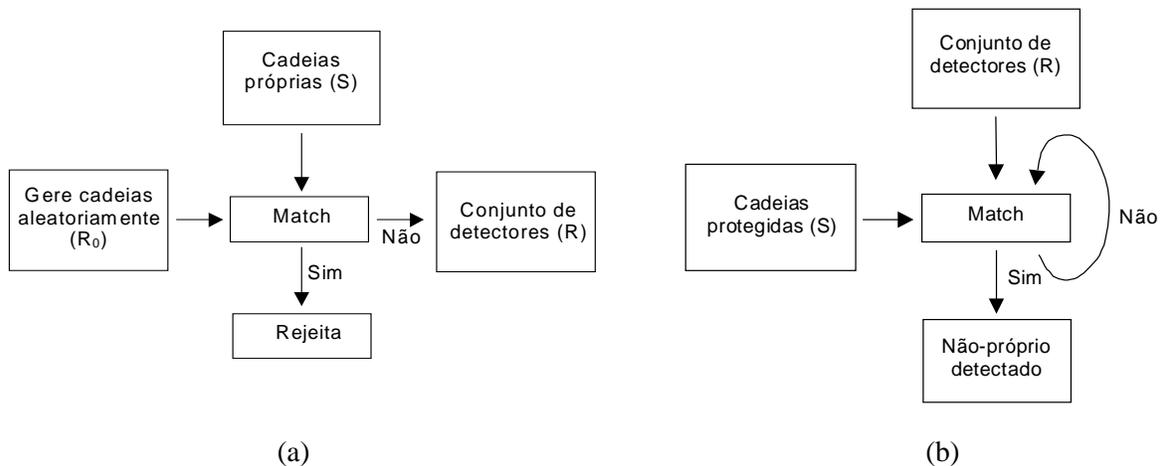
- Dado o conjunto de cadeias que se deseja proteger (cadeias protegidas), avalie a afinidade entre cada uma delas e o conjunto de detectores. Se a afinidade for superior a um limiar pré-definido, então um elemento não-próprio foi identificado.

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 cadeias 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 cresce necessariamente com o número de cadeias a serem protegidas;
3. A probabilidade de detecção de anomalias aumenta exponencialmente com a quantidade de algoritmos de detecção independentes;
4. A detecção é simétrica; e
5. Existe um custo exponencial de geração de detectores em relação ao tamanho do conjunto de cadeias a serem protegidas (próprio), pois a geração aleatória das cadeias do conjunto  $R_0$  leva à geração repetida de diversas cadeias.



**Figura 3.12.** Fluxograma do algoritmo de seleção negativa. (a) Geração de um conjunto válido de detectores (censuriamento). (b) Monitoramento das cadeias protegidas, que podem ser as cadeias próprias adicionadas de outros dados que se deseja proteger.

A principal dificuldade deste algoritmo de seleção negativa está no item 5 acima. Algumas abordagens foram propostas para superar esta deficiência (D'haeseleer *et al.*, 1996; Wierzbón, 2000a,b).

### 3.4.3.3. Algoritmo de Seleção Clonal

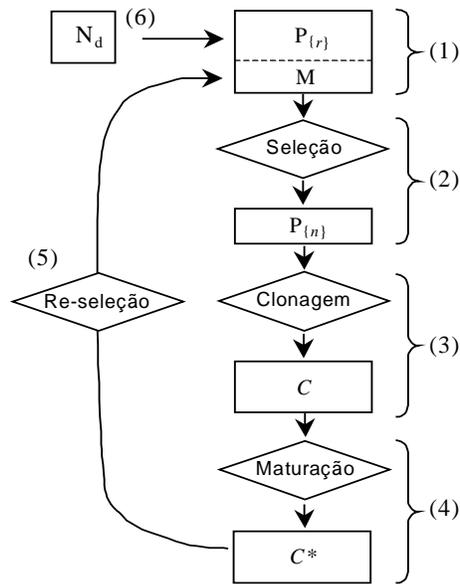
O princípio da seleção clonal e o processo de maturação de afinidade constituem a base de uma resposta imune adaptativa (Seção 2.8). Os principais aspectos considerados para o desenvolvimento do algoritmo de seleção clonal (CLONALG – *clonal selection algorithm*) foram (de Castro & Von Zuben, 2000a): 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, 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. As duas versões serão apresentadas em detalhes nas Seções 5.3.2.1 e 5.3.2.2, respectivamente. Nesta seção, o algoritmo CLONALG será apresentado de forma mais genérica e simplificada.

O funcionamento do algoritmo pode ser descrito como segue:

1. Gere um conjunto (P) de candidatos a 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 (ver próxima seção), 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 3.13.** Diagrama de blocos do algoritmo de seleção clonal, CLONALG. A numeração aponta as etapas de funcionamento do algoritmo.

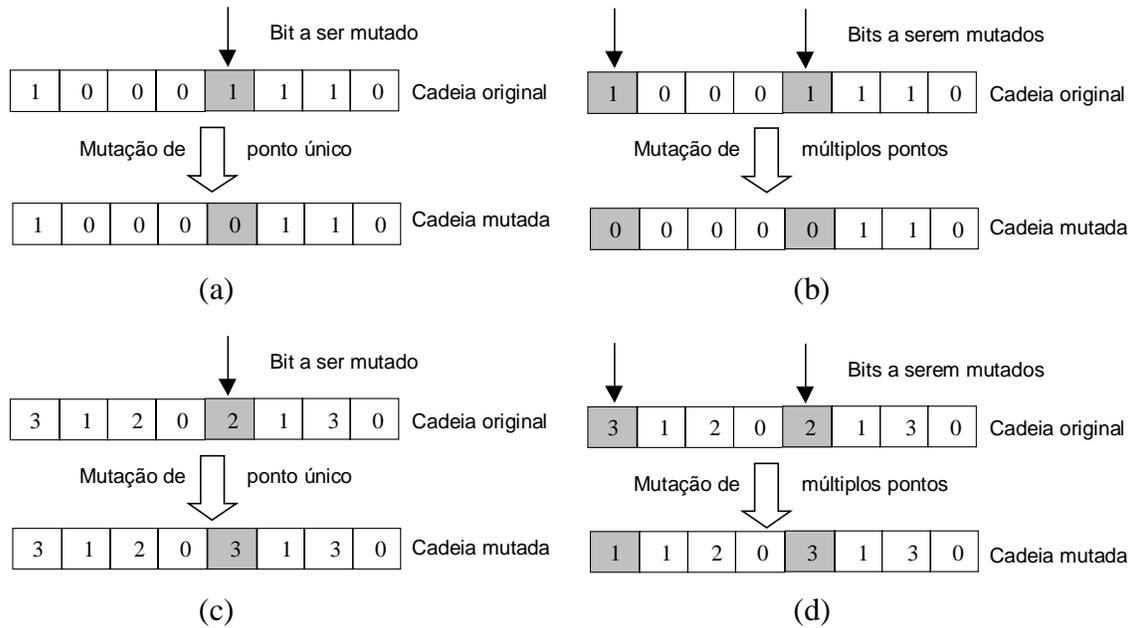
#### 3.4.3.4. Hipermutação Somática

A hipermutação somática é utilizada pelo sistema imunológico para inserir e manter a diversidade do repertório linfocitário e também para melhorar a afinidade (capacidade de reconhecimento) dos anticorpos em relação aos estímulos aplicados.

Como o espaço de formas permite representar computacionalmente qualquer componente do sistema imunológico e seus ligantes através de vetores e/ou cadeias de atributos, é possível utilizar diversos algoritmos para a inserção de variações na codificação destes elementos. Estes algoritmos podem ser idênticos àqueles empregados na computação evolutiva (Capítulo 4), desde que seja respeitado o tipo de espaço de formas empregado na codificação das cadeias.

No caso dos espaços de Hamming, uma posição da cadeia é escolhida aleatoriamente e seu elemento trocado por um outro elemento pertencente ao alfabeto  $k$ . A Figura 3.14 ilustra uma mutação de ponto único e de múltiplos pontos para o caso de cadeias binárias e de cadeias quaternárias, ou seja, aquelas com um alfabeto de comprimento  $k = 4$ .

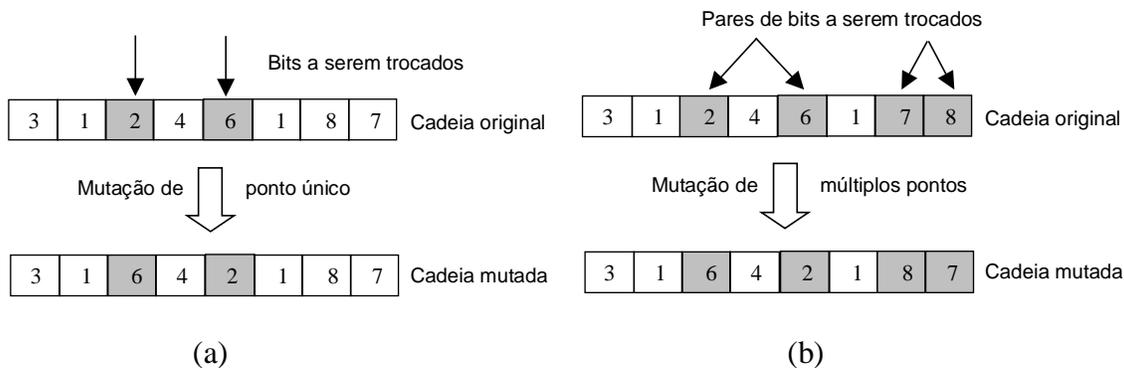
Um espaço de formas Inteiro pode ser tratado como um espaço de Hamming quando a quantidade de valores que podem ser assumidos pelos elementos do vetor de atributos é reduzida. Por outro lado, se esta quantidade for elevada, o espaço Inteiro pode ser tratado como um espaço de reais, como descrito logo a seguir.



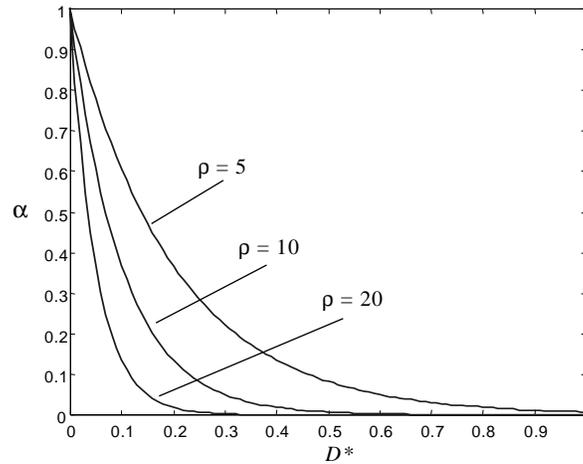
**Figura 3.14.** Mutações específicas para o espaço de Hamming. (a) Mutações de ponto único para cadeias binárias. (b) Mutações de múltiplos pontos para cadeias binárias. (c) Mutações de ponto único para  $k = 4$ . (d) Mutações de múltiplos pontos para  $k = 4$ .

Quando os elementos do vetor de atributos devem obedecer a certas restrições, é possível propor operadores de mutação específicos. Por exemplo, quando o que importa é a ordem, e os atributos existentes não podem ser modificados, basta escolhermos pares de pontos da cadeia e trocar os elementos destas posições, como ilustrado na Figura 3.15.

Por último, tem-se os casos dos espaços de valores reais, espaço Euclidiano e de Manhattan. A forma mais simples de efetuar uma mutação em um vetor de elementos com valores reais, é introduzindo uma pequena perturbação em um elemento específico deste vetor, respeitando os limites superior e inferior que cada coordenada deste vetor pode assumir. Esta perturbação pode ser determinada adicionando-se ou multiplicando-se um valor aleatório à coordenada atual do vetor (ver mutação indutiva, Seção 4.4.3).



**Figura 3.15.** Mutações inversivas para o espaço Inteiro. (a) Mutações de ponto único. (b) Mutações de múltiplos pontos.



**Figura 3.16.** Relação entre a afinidade normalizada  $D^*$  do anticorpo e sua taxa de mutação  $\alpha$  de acordo com a Equação (3.9), para diferentes valores do parâmetro  $\rho$ .

Em todos os casos, uma probabilidade de mutação  $p_m$  define a taxa com que cada posição da cadeia pode ser mutada. Sabendo que essa probabilidade é proporcional à afinidade, quanto maior a afinidade Ag-Ab, menor o valor de  $p_m$  e vice-versa. A idéia é preservar os indivíduos com alta afinidade ao mesmo tempo em que tentamos aumentar a afinidade daqueles indivíduos cuja afinidade é baixa. Trata-se de uma abordagem puramente imunológica, como visto na Seção 2.8.2.1. Esta característica pode ser simulada da seguinte forma: se a afinidade máxima normalizada de um anticorpo  $Ab_i$  do repertório  $Ab$  é  $D^* = 1$ , então sua taxa de mutação deve ser nula para que seu clone mantenha esta máxima afinidade. Caso contrário, quanto menor a afinidade, maior a taxa  $\alpha$  de mutação. O inverso da função exponencial pode ser utilizado para estabelecer a relação entre  $\alpha$  e o valor normalizado da afinidade  $D^*$ , como descrito pela Equação (3.9) e ilustrado na Figura 3.16.

$$\alpha = \exp(-\rho D^*), \quad (3.9)$$

onde  $\rho$  é um parâmetro de controle do amortecimento da função exponencial e  $D^*$  é o valor normalizado da afinidade  $D$ , que pode ser dado por  $D^* = D/D_{\max}$ .

### 3.4.3.5. Modelos Contínuos de Rede Imunológica

Niels K. Jerne (1974a) não foi apenas responsável pela introdução da teoria da rede imunológica, como discutido na Seção 2.10, ele foi também o primeiro pesquisador a apresentar uma formalização matemática para a sua teoria (Jerne, 1974b). Uma equação diferencial foi construída para descrever a dinâmica de um conjunto de linfócitos idênticos. Estes linfócitos idênticos foram denominados de linfócitos do tipo  $i$ , e  $N_i$  denotava a quantidade de linfócitos do tipo  $i$ . Os linfócitos do tipo  $i$  interagem com linfócitos de outros tipos como, por exemplo, linfócitos do tipo  $j$  e também anticorpos do tipo  $j$  via idiotopos e regiões de ligação. As interações podiam ser estimulatórias ou inibitórias. As interações de diferentes tipos de linfócitos levariam, naturalmente, à geração de uma rede de linfócitos.

Jerne sugeriu que a taxa de variação de um determinado tipo de linfócito seria dada por:

$$\frac{dL_i}{dt} = \alpha - \beta L_i + L_i \sum_{j=1}^m \varphi(E_j, K_j, t) - L_i \sum_{j=1}^m \psi(I_j, K_j, t), \quad (3.10)$$

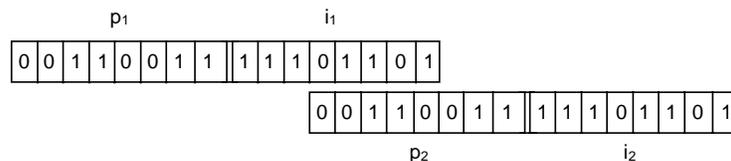
onde  $\alpha$  é a taxa com a qual os linfócitos vindos de outros compartimentos entram no conjunto  $i$  e  $\beta$  é a taxa (por linfócito) com a qual os linfócitos morrem ou saem do conjunto. As funções  $\varphi$  e  $\psi$  representam os sinais excitatório e inibitório da rede, respectivamente. A primeira soma varre todos os sinais excitatórios gerados por idiotopos nos conjuntos  $E_j$ , que são reconhecidos com constantes de associação  $K_j$  pelas regiões de ligação dos linfócitos do tipo  $i$ . A segunda soma representa todas as interações inibitórias geradas pelos linfócitos nos conjuntos  $I_j$ , cujas regiões de ligação reconhecem idiotopos nas células de  $L_i$ . Uma equação diferencial deste tipo é necessária para cada elemento da rede imunológica, e seria responsável por governar a quantidade de linfócitos excitatórios e inibitórios em cada conjunto. Um aspecto importante deste modelo é que um termo adicional é necessário para representar um estímulo externo, pois ele considera apenas os anticorpos.

Como discutido na Seção 3.3.1, Farmer *et al.* (1986, 1987) propuseram modelos binários para a teoria da rede imunológica. Como no modelo proposto por Jerne (1974b), e brevemente discutido acima, eles também consideraram um conjunto de equações diferenciais para representar as células e moléculas do sistema imunológico, juntamente com um limiar de afinidade, para remover anticorpos pouco estimulados, e operadores genéticos de recombinação (Holland, 1998), 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 3.17. Uma molécula de anticorpo estava representada pelo seu epítopo ( $e$ , ou idiotopo  $i$ ) e seu paratopo ( $p$ ), concatenados em uma única cadeia binária. As cadeias 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 (3.11) corresponde a uma matriz de especificidades de ligação, ou simplesmente matriz de especificidades,  $m_{i,j}$

$$m_{i,j} = \sum_k G \left( \sum_n e_i(n+k) \wedge p_j(n) - \varepsilon + 1 \right), \quad (3.11)$$

onde  $G(x) = x$  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 (3.3), e  $\varepsilon$  corresponde ao limiar de afinidade. Se a ligação ocorre em mais de uma alinhamento, seus pesos são somados, como no caso da Figura 3.7(e) para cadeias de comprimento distinto.



**Figura 3.17.** Cadeias binárias representando o epítopo (ou idiotopo) 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:

$$\dot{x}_i = c \left[ \sum_{j=1}^N m_{j,i} x_i x_j - k_1 \sum_{j=1}^N m_{i,j} x_i x_j + \sum_{j=1}^M m_{j,i} x_i y_j \right] - k_2 x_i, \quad (3.12)$$

onde o primeiro termo representa a estimulação do paratopo de um anticorpo do tipo  $i$  por um idiotopo 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

$$\dot{y}_i = -k_3 \sum_{j=1}^M m_{j,i} x_j y_i. \quad (3.13)$$

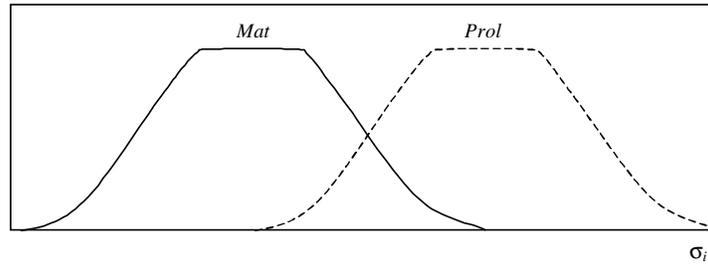
onde  $k_3$  é uma constante arbitrária.

As Equações de (3.10) a (3.13) 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.

Como último modelo baseado em equações diferenciais a ser apresentado nesta tese, destacamos a *segunda geração de redes imunológicas*, proposta por Varela & Coutinho (1991). De acordo com este modelo, é possível destacar três características importantes das redes imunológicas: estrutura, dinâmica e metadinâmica (Varela *et al.*, 1988; Varela & Coutinho, 1991), como discutido na Seção 2.10.

A formulação matemática de um modelo da segunda geração de redes imunológicas é descrita como a seguir. Cada clone de um conjunto de  $N$  elementos é indexado por  $i$ . Cada idiotopo existe ligado a uma superfície em quantidades  $b_i(t)$  ou livre em quantidades  $f_i(t)$ . A afinidade entre dois idiotopos distintos é denotada por  $m_{i,j}$ , e a sensibilidade  $\sigma_i(t)$  da rede ao  $i$ -ésimo idiotopo é dada por

$$\sigma_i(t) = \sum_{j=1}^N m_{j,i} f_j. \quad (3.14)$$



**Figura 3.18.** Funções de maturação (*Mat*) e proliferação (*Prol*).

A dinâmica das moléculas deste sistema de equações varia de acordo com a probabilidade de expansão das respectivas células B, que por sua vez é função do grau de conectividade de um idiótipo com a configuração atual da rede, ou seja, ela depende da sua sensibilidade. Assim, uma equação diferencial é proposta para descrever a dinâmica das moléculas livres:

$$\frac{df_i}{dt} = -f_i(k_1 + k_2\sigma_i) + k_3b_iMat(\sigma_i) \tag{3.15}$$

onde  $k_1$ ,  $k_2$  e  $k_3$  são constantes arbitrárias,  $b_i$  são as moléculas ligadas à superfície celular e  $Mat(\cdot)$  é a função de maturação linfocitária como descrita na Figura 3.18.

Um anticorpo é produzido como resultado da maturação de uma célula B deste tipo de clone. De forma correspondente, a dinâmica das moléculas ligadas, ou seja a quantidade de células que transportam o idiótipo  $i$  em suas superfícies, decai a uma dada taxa e prolifera proporcionalmente ao seu grau de conectividade de rede. Um último termo  $Meta[i]$  é adicionado para incluir células que serão recrutadas do repertório de células em repouso:

$$\frac{db_i}{dt} = b_i(k_4Prol(\sigma_i) - k_5) + Meta[i] \tag{3.16}$$

$Prol(\cdot)$  é a função de proliferação linfocitária, como descrita na Figura 3.18.

É possível apresentar uma estrutura geral para os modelos de rede imunológica descritos na forma (Perelson, 1989):

Taxa de variação da população	=	Entrada de novas células	-	Morte de células pouco estimuladas	+	Reprodução de células estimuladas	<b>(3.17)</b>
-------------------------------------	---	--------------------------------	---	--	---	---	---------------

onde o último termo inclui o reconhecimento de um idiótipo por um paratopo e a estimulação Ag-Ab.

### 3.5. Exemplos de Aplicações

O objetivo desta seção é apresentar algumas aplicações de sistemas imunológicos artificiais existentes na literatura e que podem ser caracterizados como engenharia imunológica, embora não tivessem recebido esta conotação por parte dos respectivos autores. As aplicações destacam como a metáfora imunológica foi utilizada, qual o tipo de codificação

(espaço de formas) adotado e quais foram os principais mecanismos imunológicos empregados, como o algoritmo de seleção negativa e os modelos dinâmicos de rede imunológica. O algoritmo de seleção clonal (CLONALG) é uma das contribuições desta tese e, portanto, suas aplicações serão ilustradas apenas no Capítulo 6.

Na próxima seção, será descrito um exemplo de SIA aplicado ao problema de segurança computacional, e nas seções seguintes serão apresentados três SIAs que podem ser classificados como exemplos de engenharia imunológica, pois envolvem basicamente o reconhecimento Ag-Ab e podem ser estudados e modelados empregando-se a estrutura formal para a engenharia imunológica, desenvolvida neste capítulo.

### 3.5.1. Um Sistema Imunológico Artificial

O SIA a ser descrito a seguir engloba diversos tipos celulares, o algoritmo de seleção negativa, sinais co-estimulatórios, linfocinas, etc. Além disso, são enfocados tanto o processo de reconhecimento antigênico (detecção de usuários não cadastrados, ou intrusos), quanto os processos de eliminação do intruso.

#### 3.5.1.1. Segurança Computacional

Provavelmente, um dos domínios mais evidentes para se empregar mecanismos artificiais inspirados no sistema imunológico seja a área de segurança computacional, onde a analogia entre a proteção do organismo e a proteção de um ou mais computadores contra invasores externos (vírus, vermes, intrusos de rede, etc.) é intuitiva.

**Tabela 3.3.** Relação entre a segurança de redes de computadores e o sistema imunológico.

Sistema Imunológico	Segurança de Redes de Computadores
Próprio	Conjunto de pares de conexões TCP/IP que ocorrerem normalmente entre computadores
Não-próprio	Conjunto de conexões que não são normalmente observadas em uma rede LAN (rede local de computadores)
Células imunológicas	Detectores
Localidade no organismo	Máquina, ou <i>host</i> , de uma LAN na qual um conjunto de detectores é colocado em execução
Timócitos	Novos detectores gerados em cada conjunto de detectores
Linfócitos T maduros	Detectores que sobrevivem ao processo de seleção negativa
Nível de citocina	Limiar adaptativo
Competição pelo reconhecimento antigênico	Competição entre detectores por pacotes externos
Sinal co-estimulatório	Mensagem enviada via e-mail por um operador
Molécula de MHC	Máscaras de permutação

Para ilustrar a aplicação de um SIA ao problema de segurança computacional, escolhemos os trabalhos desenvolvidos por Hofmeyr & Forrest (1999, 2000), cujo objetivo principal é o de proteger uma rede de computadores de intrusos ilegais. A Tabela 3.3 ilustra a metáfora imunológica empregada no problema de segurança de redes de computadores. A interação de cada um destes elementos será explicada a seguir.

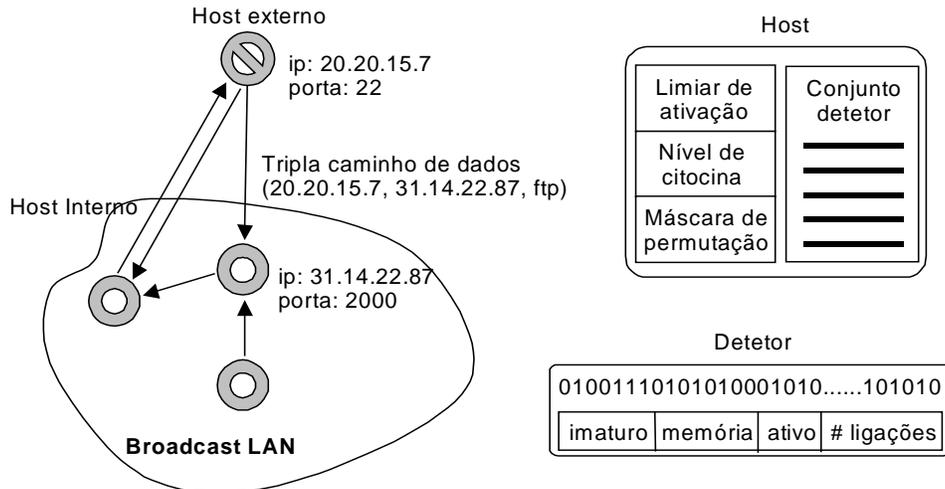
Uma conexão foi definida como sendo uma tripla de dados: o endereço da fonte IP, o endereço do destino IP e o serviço (ou porta) de comunicação entre os computadores. A Figura 3.19 ilustra a arquitetura do sistema imunológico artificial proposto. Foi definido um tipo básico de *célula detectora*, ou simplesmente *detector*, combinando propriedades de diversas células imunológicas. Este detector pode assumir vários estados, como descrito na 0. Foi utilizado o espaço de formas de Hamming para representar as moléculas (células) do sistema, onde cada detector é representado por uma cadeia binária de comprimento  $L = 49$  bits, e uma pequena quantidade de estados (ver Figura 3.19). Para avaliar a afinidade entre as moléculas, os autores empregaram a regra dos  $r$ -bits consecutivos, ilustrada na Figura 3.7(b), Seção 3.4.2.

Os detectores foram agrupados em um conjunto por máquina (*host*). Dentro de cada conjunto de detectores, novos detectores, ou *timócitos*, são criados continuamente. Estes novos detectores permanecem imaturos por um determinado período de tempo, durante o qual eles têm a oportunidade de se ligar a qualquer conexão de rede atual. Este período é denominado de *tolerância*. Se um detector se liga enquanto ele está imaturo, então ele é eliminado. Esta etapa é feita de acordo com o algoritmo de seleção negativa, apresentado na Seção 3.4.3.2. Os detectores que sobrevivem a esta primeira fase de testes, tornam-se maduros. Cada detector maduro é válido e pode atuar de forma independente. O tempo que um detector leva para amadurecer pode ser visto como uma fase de aprendizagem. Ao final deste período de aprendizagem, se o detector não se ligar a um pacote ele será eliminado, porém se ele se ligar a uma quantidade suficiente de pacotes não-próprios, ele se tornará um *detector de memória*, com período de vida prolongado e limiar de ativação reduzido.

Como o processo de seleção negativa é incompleto, ou seja, nem todos os componentes próprios estão presentes durante a maturação dos linfócitos (detectores), alguns linfócitos podem detectar elementos próprios, causando um fenômeno equivalente a uma doença auto-imune. Para resolver este problema, foram criados dois mecanismos: um limiar de ativação e um limiar adaptativo.

**Tabela 3.4.** Estados que podem ser assumidos pelos detectores.

<b>Estado do Detector</b>	<b>Característica</b>
Timócito	Linfócito T imaturo que irá sofrer uma seleção negativa
Linfócito B virgem	Célula B que ainda não encontrou nenhum antígeno
Linfócito B de memória	Célula com vida longa e facilmente estimulável



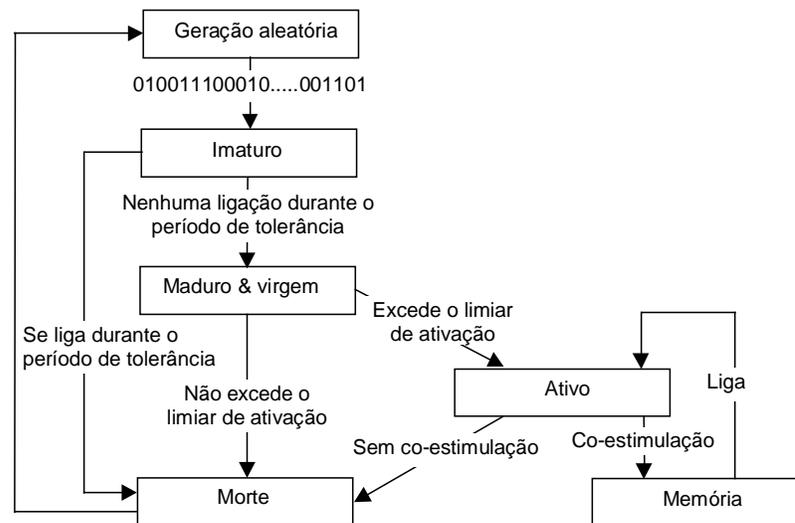
**Figura 3.19.** Arquitetura do sistema imunológico artificial proposto por Hofmeyr & Forrest (1999, 2000) para segurança computacional.

No caso do limiar de ativação, cada detetor armazena a quantidade de vezes que ele faz uma ligação, e caso essa ultrapasse um limiar pré-definido, um alarme é disparado e seu contador zerado. Sempre que um detetor se liga pela primeira vez, ele sensibiliza o sistema de detecção, de forma que todos os detectores naquela máquina se ativem mais facilmente no futuro. Este processo é chamado de limiar adaptativo e simula o nível de citocina do sistema.

Além da seleção negativa e da maturação das células virgens em células de memória, a maturação de afinidade também pode ser utilizada como mecanismo de aprendizagem neste sistema. Os autores propõem, embora ainda não tenha sido implementado, que detectores bem sucedidos podem se reproduzir (e migrar para outros computadores) e sofrerem uma mutação somática. Estes processos poderiam ser realizados pelo algoritmo de seleção clonal, proposto na Seção 3.4.3.3 e a ser detalhado no Capítulo 5.

Quando um detetor soa um alarme, existe uma chance de que este alarme seja falso (reação auto-imune). Por isso, antes de tomar uma decisão, o SIA espera um sinal co-estimulatório sob a forma de uma mensagem enviada por e-mail. A Figura 3.20 resume o ciclo de vida de um detetor.

Por último, são utilizados mecanismos de permutação para controlar como o pacote da rede é apresentado para o sistema de detecção, analogamente à apresentação peptídica pelas moléculas de MHC.



**Figura 3.20.** Ciclo de vida de um detector.

### 3.5.2. Aplicações de Engenharia Imunológica

Nos exemplos a serem descritos a seguir, é possível identificar claramente suas características de engenharia imunológica, onde o objetivo principal é efetuar um reconhecimento Ag-Ab (que pode ser um evento seletivo e/ou adaptativo). Existe apenas um tipo de elemento (anticorpo) no SIA, cuja interação com o antígeno é avaliada por alguma função (ou medida) de afinidade.

#### 3.5.2.1. Scheduling

Hart *et al.* (1998) e Hart & Ross (1999, 2000) propuseram um sistema imunológico artificial capaz de produzir arranjos seqüenciais (planejamentos ou *schedules*) de forma rápida e eficiente para tratar conjuntos particulares de circunstâncias encontradas, por exemplo, em uma linha de montagem de uma fábrica.

Os autores fizeram a seguinte analogia entre um ambiente de planejamento de uma fábrica e o sistema imunológico biológico:

- Independentemente do corpo humano possuir uma quantidade limitada de material genético, e existir uma variedade quase infinita de possíveis patógenos, o sistema imunológico é capaz de reagir de forma rápida e eficiente aos antígenos previamente encontrados e a novos antígenos também.
- Enquanto uma fábrica está em operação, podem ocorrer variações em seu ambiente resultando na necessidade de se alterar os planejamentos previamente definidos. A natureza destas variações é ampla, podendo cobrir uma vasta gama de possibilidades. Algumas destas variações, ou eventos, ocorrem freqüentemente e são previsíveis, enquanto outras são imprevisíveis.

**Tabela 3.5.** Relação entre o problema de scheduling e o sistema imunológico.

Sistema Imunológico	Scheduling
Antígeno	Seqüência de tarefas em uma máquina particular, dado um determinado cenário
Universo antigênico	Conjunto de antígenos que representa os possíveis cenários/contingências que podem ocorrer
Anticorpo	Partes de uma seqüência de tarefas que são comuns a mais de uma máquina
Ligação (matching)	A ligação Ag-Ab ocorre se os planejamentos produzidos utilizando as instruções dadas por um Ab e a informação fornecida por um Ag resultarem na realização da tarefa antes do prazo final especificado pelo antígeno
Valor de ligação	Representa o número máximo de unidades de tempo que uma tarefa pode estar atrasada em um planejamento produzido pela interação Ag-Ab. Um planejamento perfeito possui um valor de ligação 0 e, quanto maior este valor, pior o planejamentos
Resposta Imunológica	Planejamento evoluído por um algoritmo genético

A Tabela 3.5 ilustra a relação entre a nomenclatura imunológica e o problema de planejamento abordado.

O modelo do sistema imunológico utilizado foi baseado nos trabalhos de Hightower *et al.* (1995, 1996), onde o material genético a ser empregado na produção das moléculas de anticorpo está armazenado em um conjunto de bibliotecas, seguindo o padrão descrito na Seção 3.4.3.1, Figura 3.11. Um algoritmo genético (GA) foi utilizado com sucesso para evoluir os componentes das bibliotecas imunológicas.

O algoritmo para a geração dos planejamentos é:

1. Selecione aleatoriamente um segmento de cada uma das bibliotecas genéticas para formar um anticorpo;
2. Aplique uma seqüência de mutações aleatórias ao anticorpo; e
3. Avalie o planejamento produzido aplicando as instruções presentes no anticorpo aos dados do antígeno.

O modelo proposto utiliza um espaço de formas do tipo Inteiro, onde as moléculas são representadas por permutações dos  $L$  elementos componentes do vetor. Como os anticorpos representam partes de uma seqüência de tarefas, ou seja, componentes de uma das bibliotecas, seu comprimento  $L_2$  é menor ou igual ao comprimento  $L_1$  dos antígenos, ou seqüência de tarefas de uma máquina ( $L_2 \leq L_1$ ). Elementos do tipo 'don't care' podem existir nos anticorpos objetivando facilitar a ligação de cadeias incompletas. Um 'don't care' pode se ligar a qualquer elemento (tarefa).

Antígeno	1 2 3 4 5 6 7 8 9	Valor de ligação	
	3 4 6 7 8 *		1
	3 4 6 7 8 *		1
Anticorpo	3 4 6 7 8 *	10 + 1 = 11	
	3 4 6 7 8 *	15 + 1 = 16	Afinidade

**Figura 3.21.** Codificação inteira para as moléculas, juntamente com a função de matching das cadeias. Uma correspondência entre os números equivalem a um valor de ligação 5, enquanto um ‘don’t care’ adiciona 1 ao valor total da afinidade.

A afinidade entre duas moléculas é calculada utilizando-se uma função de afinidade, ou matching, que alinha as duas cadeias e verifica a correspondência elemento a elemento. Caso as cadeias possuam comprimentos distintos, então um valor de ligação é calculado para cada alinhamento possível, como ilustrado na Figura 3.21.

Os autores focalizaram o controle da evolução da população variando a diversidade dos anticorpos produzidos e a cobertura do universo antigênico. Eles demonstraram que os anticorpos evoluídos poderiam ser utilizados para reconstruir o conjunto original de planejamentos ao qual o sistema imunológico artificial foi exposto, e também construir planejamentos que não foram vistos anteriormente.

**3.5.2.2. Mineração de Dados (Data Mining)**

Mineração de dados, ou extração de conhecimentos de bancos de dados, refere-se ao processo de identificação de informação útil em um conjunto de dados geralmente de dimensão elevada e não-estruturado. Hunt *et al.* (1995) e Hunt & Fellows (1996) ilustraram como o sistema imunológico é inerentemente baseado em casos e como ele está apoiado em uma memória endereçável por conteúdo. Eles construíram uma memória de casos inspirada no sistema imunológico e na teoria da rede imunológica e mostraram como seu reconhecimento de padrões, aprendizagem e memória podem gerar um sistema de *raciocínio baseado em casos*, do tipo apresentado por Aamodt & Plaza (1994).

Estes trabalhos deixaram claro que, além da representação numérica das moléculas e células do sistema imunológico, qualquer outra forma de representação pode ser empregada, incluindo representação simbólica. Hunt *et al.* (1995) utilizaram uma *representação baseada em casos* para os antígenos e os anticorpos. A Figura 3.22 ilustra um possível modelo de representação baseada em casos: a afinidade é determinada fazendo-se a concordância (matching) de cada um dos casos do antígeno com o respectivo anticorpo. A medida de afinidade é dada pela Equação (3.4).

	Descrição	Data	Vôo	País	Meio	Origem	Destino	Valor R\$
Anticorpo:	Viagem	1996	212	Brasil	Avião	Porto Alegre	São Luís	1.000,00
Antígeno:	Viagem	2000	312	Brasil	Avião	Porto Alegre	São Luís	2.000,00
Avaliação:	1	0	0	1	1	1	1	0

Afinidade:  $5 + 2^4 = 21$

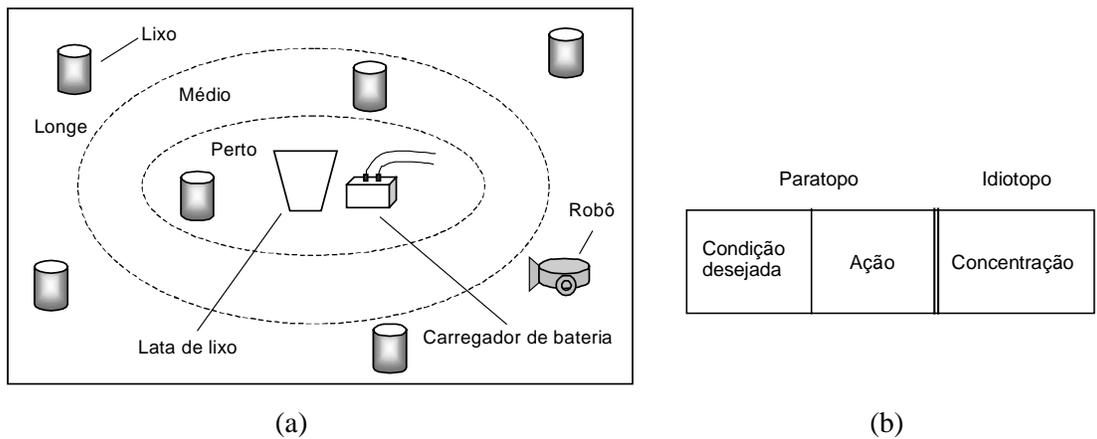
**Figura 3.22.** Representação baseada em casos para as moléculas dos anticorpos e dos antígeno.

**3.5.2.3. Robótica**

Os principais trabalhos de Ishiguro *et al.* (1996, 1997) e Watanabe *et al.* (1998, 1999) enfocaram o problema de desenvolver um mecanismo dinâmico e descentralizado de geração de comportamentos baseado na teoria da rede imunológica. Nestas abordagens, a “inteligência” deveria emergir a partir de interações mútuas entre agentes (regras condição/ação ou comportamento simples), chamados de módulos competentes, e entre um robô e seu ambiente. As questões em aberto que eles tentaram responder foram referentes à construção de um mecanismo capaz de tomar a decisão mais apropriada dentre vários módulos e como definir estes módulos. O método foi avaliado em um problema de coleta de lixo utilizando um robô simulado, considerando a auto-suficiência, ou autonomia, do robô, como ilustrado na Figura 3.23(a). A Tabela 3.6 apresenta a relação entre o problema de tomada de decisão do robô e o sistema imunológico biológico.

O objetivo principal deste sistema imunológico artificial é de que o robô selecione adequadamente um módulo competente (anticorpo) de acordo com a situação detectada (antígeno apresentado). O robô, chamado de *imunóide*, consome uma energia  $E_m$  a cada iteração, perde uma energia  $E_l$  quando está carregando lixo e  $E_c$  quando colide com um obstáculo. O nível atual de energia é dado por:

$$E(t) = E(t - 1) - E_m - E_l - E_c, \tag{3.18}$$



**Figura 3.23.** Problema de tomada de decisão. (a) Ambiente. (b) Estrutura de um anticorpo.

**Tabela 3.6.** Relação entre o problema de tomada de decisão e o sistema imunológico.

Sistema Imunológico	Tomada de Decisões
Antígeno	Situação atual do robô (como distância e direção relativas ao obstáculo, nível interno de energia, etc.), detectada por sensores
Anticorpo	Módulo competente (regra condição/ação)
Estimulação/Supressão da rede imunológica	Interações entre módulos competentes

A identidade de cada anticorpo é dada pela sua estrutura, representada pelo seu paratopo e idiotopo, como demonstrado na Figura 3.23(b). O nível de concentração de um anticorpo  $i$ ,  $a_i$ , determina, via *roulette wheel* (ver Seção 4.4.3.2), a sua probabilidade de ser selecionado e varia de acordo com a seguinte equação dinâmica:

$$\frac{dA_i(t)}{dt} = \left[ \alpha \sum_{j=1}^N m_{ji} a_j(t) - \alpha \sum_{k=1}^N m_{ik} a_k + \beta m_i - k_i \right] a_i(t) , \quad (3.19)$$

$$a_i(t+1) = \frac{1}{1 + \exp(0.5 - A_i(t+1))} ,$$

onde  $N$  é a quantidade de anticorpos,  $m_{i,j}$  e  $m_i$  representam as afinidades  $Ab_j-Ab_i$  e  $Ab_i-Ag$ , respectivamente. O primeiro e o segundo termos do lado direito da Equação (3.19) denotam a estimulação e supressão entre anticorpos, respectivamente, o terceiro termo representa o reconhecimento antigênico, e o quarto termo a taxa de mortalidade natural. A expressão escolhida para  $a_i(t)$  visa manter uma estabilidade (caráter assintótico) na concentração de anticorpos.

#### 3.5.2.4. Contribuições da Tese em Aplicações Práticas

As ferramentas de engenharia imunológica propostas nesta tese foram aplicadas a diversos problemas de engenharia, principalmente:

- Geração de condições iniciais ótimas para algoritmos de computação inteligente, como redes neurais artificiais de múltiplas camadas e algoritmos genéticos;
- Aprendizagem de máquina;
- Estudo dos processos de auto-organização;
- Reconhecimento e classificação de padrões;
- Otimização de funções, enfocando os casos multimodal e combinatorial;
- Projeto automático de redes neurais artificiais;
- Análise de dados, enfocando o problema de clusterização; e
- Compressão de informações.

A descrição detalhada dos algoritmos será feita no Capítulo 5, enquanto as aplicações em engenharia serão devidamente apresentadas no Capítulo 6.

