

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

حبيب رجبی مشهدی  
دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی  
h\_rajabi@hotmail.com

مهدي سعادتمند طرزجان  
دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی، دانشکده برق  
m\_saadatmand\_tarzjan@yahoo.com

### چکیده

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

### کلمات کلیدی

سیستم ایمنی، الگوریتمهای ژنتیکی، آنتی‌ژن، آنتی‌بادی

### ۱- مقدمه

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

آن‌تی‌بادیها پروتوتایپ‌هایی هستند که بدن در مقابله با آنتی‌ژن‌ها می‌سازد. این پروتوتایپ‌ها در مرحله‌ی نخست با چسبیدن به آنتی‌ژن‌ها، آنها را شناسایی می‌کنند. سلولهای B در مواجهه با یک آنتی‌ژن شروع به تولید تعداد زیادی آنتی‌بادی می‌کنند<sup>(که این آنتی‌بادیها کتابخانه‌ای را تشکیل می‌دهند)</sup>. هدف دستیابی به آنتی‌بادی است که بتواند به آنتی‌ژن بچسبد تا یا خود مستقیماً آنتی‌ژن را غیرفعال کند و یا کار انهدام آن را برای سلولهای T آسان نماید. ماهیت تقابل پیچیده آنتی‌بادیها و آنتی‌ژن‌ها که ما سعی در دستیابی به آن در این مقاله داریم، این است که برای هر آنتی‌ژن موجود در محیط حداقل یک آنتی‌بادی در کتابخانه عناصر میزبان وجود داشته باشد که بتواند به آن بچسبد [۵]. تصور می‌شود که پوشش گسترده‌ی فضای آنتی‌ژن‌ها با تولید تعداد زیادی آنتی‌بادی مختلف که هریک از ترکیب کردن چندین جزء اولیه تشکیل شده است، تحقق می‌یابد [۶]. ژنهای این اجزاء اولیه در کتابخانه‌ی ژنی قرار دارند و طبق فرآیندی که "تجدید ترکیب"<sup>۱</sup> خوانده می‌شود به هم چسبانده می‌شوند. در این مقاله می‌خواهیم با شبیه‌سازی فرآیند تکاملی آنتی‌بادیها، نحوه‌ی عکس‌العمل سیستم ایمنی را بررسی کنیم. می‌خواهیم بدانیم که چه عواملی بر کیفیت و سرعت عمل سیستم ایمنی، در مقابله با آنتی‌ژن‌ها مؤثر است. همچنین با توجه به اینکه در سیستمهای تکاملی طبیعی که منابع (در اینجا تعداد میزبانها و اندازه‌ی آنها) دارای محدودیت است چه عاملی سبب موفقیت سیستم ایمنی در مقابله با انواع جدید آنتی‌ژنها که پیش از این تجربه‌ای در مقابله با آنها نداشته است، می‌شود. بخش‌های بعدی این مقاله بدین شرح است. در بخش بعدی مدل پیشنهادی برای سیستم ایمنی ارائه شده است. در بخش سه نتایج شبیه‌سازی‌های انجام شده شرح داده شده است و در نهایت بخش‌های چهار و پنج به ترتیب به نتیجه‌گیری و مراجع اختصاص داده شده‌اند.

## ۲- مدل پیشنهادی برای سیستم ایمنی

همواره شبیه‌سازی فرآیندها روشی مطمئن و کم هزینه برای درک و بررسی پیچیدگیهای آنها است. مدل‌سازی سیستم ایمنی نیز راهی آسان و کارآمد در مطالعه‌ی رفتار آن است. در این مقاله مدلی تکاملی برای سیستم ایمنی ارائه شده است. ما سعی کرده‌ایم که مدل، حتی‌امکان شبیه با فرآیند تکاملی بدن و شرایطی که سیستم ایمنی در آن کار می‌کند طراحی گردد. در مدل پیشنهادی ما همانند مدلی که هایتاور<sup>۲</sup> برای مطالعه‌ی عملکرد کتابخانه‌ها (در شرایط مشابه با آنچه در تکامل بیولوژیک آنها رخ می‌دهد) پیشنهاد نموده است [۷]، هر آنتی‌ژن و هر آنتی‌بادی به صورت رشته‌ای به طول  $L$ ، از صفر و یکها در نظر گرفته شده و هر کتابخانه (یا میزبان) به صورت مجموعه‌ای از A آنتی‌بادی شبیه‌سازی گردیده است. توجه کنید که در این مدل جهت سهولت بین ژنهای تشکیل‌دهنده‌ی آنتی‌بادی و مولوکول نهایی آن تفاوتی قائل نشده‌ایم که البته این فرض بر ارزش نتایج حاصل خدشهای وارد نمی‌کند (زیرا ژنها در اثر فرآیندهای درون سلولی، مولوکولها را می‌سازند). با توجه به اینکه آنتی‌بادیهایی مناسب هستند که بتوانند به آنتی‌ژنها بچسبند، فرض می‌کنیم که در مدل‌مان هرچه آنتی‌بادیها به مکمل آنتی‌ژنها نزدیکتر باشند احتمال چسبیدن آنها نیز بیشتر است. بنابراین با فرض اینکه در محیط K آنتی‌ژن و M میزبان داشته باشیم، ارزش میزبان  $\Lambda$  برای آنتی‌ژن  $P_j$  طبق معادله‌ی ذیل محاسبه می‌شود.

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

که در آن  $A$ ، میزبان  $\Lambda$  و  $a$  آنتی‌بادیهای متعلق به آن است و تابع  $\beta$  میزان تطابق آنتی‌بادی  $a$  و مکمل آنتی‌ژن  $P_j$  را محاسبه می‌کند.

<sup>1</sup> rearrangement

<sup>2</sup> Hightower

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

که منظور از  $a(q)$ ، بیت  $q$ ام از رشته‌ی  $a$  است. با توجه به اینکه میزان بقایی هر میزان به میزان تطابق آنتی‌بادیهاش با همه آنتی‌زنهای بستگی دارد؛ میانگین  $(P_j, \sigma)$ ‌ها را به عنوان ارزش هر میزان تعیین می‌کنیم [8].

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

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

۱. ابتدا جمعیت اولیه‌ای به تعداد  $M=50$  میزان که هر یک شامل  $A=32$  آنتی‌بادی است، به صورت تصادفی، بوجود آورید.

۲. با استفاده از معادله (۳) ارزش هر میزان محاسبه نماید.

۳. با استفاده از تابع شایستگی، شایستگی هر یک از میزانها را برای انتخاب شدن به عنوان پدر محاسبه کنید. تابع شایستگی مورد استفاده در این مدل تابع «انتخاب بر حسب رتبه» است. اگر  $i$  مرتبه یک میزان در جمعیت از نظر میزان ارزش (به ترتیب نزولی) باشد، شناسی که تابع شایستگی به آن برای شرکت در تولید نسل بعدی به عنوان پدر می‌دهد عبارت است از:

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

۴. عمل برش را با استفاده از عملگر برش یک نقطه‌ای انجام دهید [10]. روش کار چنین است که ابتدا  $n$  آنتی‌بادی به صورت تصادفی از هر یک از دو میزان پدر انتخاب می‌شوند. سپس با استفاده از عملگر برش یک نقطه‌ای،  $n$  آنتی‌بادی جدید بدست می‌آوریم. این آنتی‌بادیها به همراه سایر آنتی‌بادیهای یکی از والدین میزان فرزند را بوجود می‌آورند. از آنجا که فرآیند برش کروموزومی فرآیندی ایستا<sup>۴</sup> نیست  $n$  به صورت تصادفی انتخاب می‌گردد.

۵. بر روی فرزند بدست آمده در مرحله‌ی قبل، عملگر جهش، با احتمال ۰.۰۰۱ بر هر بیت، اعمال نمایید.

۶. با استفاده از معادله (۳) ارزش فرزند جدید را محاسبه کنید.

<sup>3</sup> rank selection

<sup>4</sup> deterministic

۷. از بین اعضای جمعیت یکی را به صورت تصادفی انتخاب کنید. در این انتخاب میزانی که در جمعیت از نظر ارزش در مرتبه ۳ام قرار دارد به اندازه  $M_{32}$  شانس خواهد داشت. عضو انتخاب شده از جمعیت حذف و با جایگذاری فرزندی که در مراحل ۴ و ۵ تولید گردید به جای آن، جمعیت جدیدی حاصل می‌شود.
۸. چنانچه در جمعیت میزانی با ارزش ۳۲ وجود داشته باشد و یا اینکه به تعداد معینی تولید نسل انجام شده باشد، تکامل خاتمه و در غیر این صورت با رفتن به مرحله‌ی (۳) ادامه می‌یابد.

### ۳- شبیه‌سازی و بحث

پس از شبیه‌سازی مدل پیشنهادی، عملکرد آن در پنج مرحله مورد بررسی قرار گرفت. در مرحله‌ی اول آنتی‌ژنهای مورد نظر به مدل عرضه می‌شود. در این مرحله جمعیت اولیه به صورت تصادفی انتخاب می‌شود. در مرحله‌ی دوم مکمل آنتی‌ژنهای قبلی به مدل داده می‌شود، اما این بار از جمعیت اولیه مرحله‌ی قبل استفاده می‌گردد. در مرحله‌ی سوم نیز مکمل آنتی‌ژنهای قبلی به مدل داده می‌شود، اما از جمعیت نهایی مرحله‌ی اول به عنوان جمعیت اولیه استفاده می‌گردد. هدف از طرح این سه مرحله، تحقیق درباره‌ی قدرت مدل در همگرایی به سمت مکمل آنتی‌ژنهای و همچنین بررسی میزان پراکندگی جمعیت<sup>۰</sup> در آن، بوده است. در مراحل چهارم و پنجم اولین آنتی‌ژن به مدل وارد می‌شود و برای جمعیت اولیه به ترتیب از جمعیت اولیه می‌توان بررسی کرد که سیستم اینمی تا چه حد قادر است آنتی‌ژنهایی که قبلاً با آنها تقابل داشته را به خاطر بیاورد. توجه کنید که در اینجا سعی شده است، به رویی ساده، تنها تغییر پراکندگی آنتی‌بادیها با گذشت زمان بررسی شود و دستیابی به نتایج دقیقتر برای توضیح رفتار سیستم اینمی در به خاطر آوردن تجربیات گذشته‌اش، مدل کاملتری را می‌طلبد. همچنین اثر اندازه اعضا کتابخانه‌های میزان و تعداد آنتی‌ژنها بر رفتار مدل بررسی گردیده است.

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

<sup>۵</sup> diversity

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

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

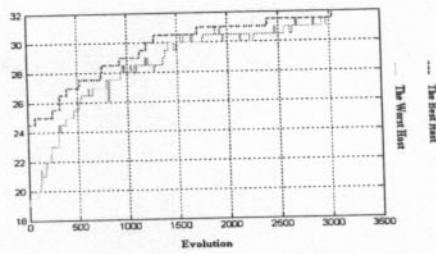
اکنون باید قدرت مدل در یافتن آنتی‌بادی‌ها در فضای بسیار پیچیده بررسی گردد. برای اینکار مجدداً  $A=20$  انتخاب می‌شود و اینبار ۲۰ آنتی‌بادی به مدل عرضه می‌گردد. نتایج در جداول ۱۱ تا ۱۵ نشان داده شده است. با مشاهده شکل‌های ۱۱ و ۱۳ اولین چیزی که جلب توجه می‌کند این است که مدل پس از (بیش از) ۱۵۰۰۰ تکرار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

#### ۴- نتیجه‌گیری

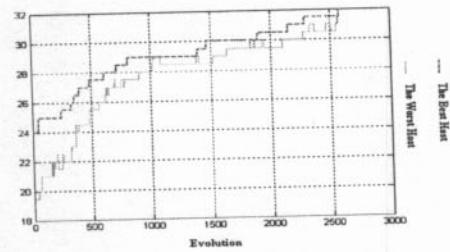
در این پژوهه مدلی برای شبیه‌سازی سیستم ایمنی بدن معرفی گردید و عملکرد آن در حالات مختلف بررسی شد. شبیه‌سازی‌های انجام شده نشان داد که مدل مذکور قادر است در شرایط بسیار سخت پاسخهای شبیه بهینه‌ای بیابد که عملاً از نظر سیستم ایمنی می‌تواند قابل قبول باشد. همچنین این مدل توانست عملکرد سیستم ایمنی در به خاطر آوردن تجربیات گذشته را به خوبی توضیح دهد که این خود می‌تواند دلیلی دیگر بر صحت مدل پیشنهادی باشد. همچنین، همانطور که دیدید، چنانچه تعداد آنتی‌ژنهایی که به این مدل عرضه می‌شود بیش از حد خاصی باشد مدل با فراموش کردن بخشی از تجربیات گذشته‌اش به فراگیری تجربیات جدید می‌پردازد. بعلاوه نشان داده شد که هرچه قدر هم که تعداد آنتی‌ژنهای زیاد و تعداد میزانها کم باشد، باز هم مدل (و به عبارت دیگر سیستم ایمنی) قادر خواهد بود در دراز مدت آنتی‌ژنهای مورد نیازش را تولید کند. شبیه‌سازی‌ها نشان دادند که مدل مذکور حتی در فضای جستجوی بسیار پیچیده هم توانسته است پراکنندگی جمعیت خود را حفظ کند.

#### ۵- مراجع

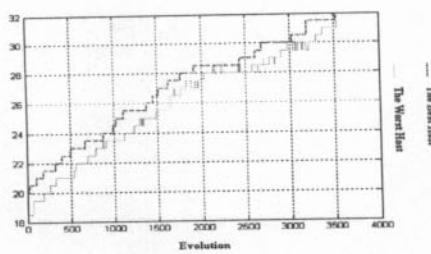
- [1] J. Kuby, "Immunology", W. H. Freeman and Co., New York, 1992.
- [2] Burnet, F. Fenner, "The Production of Antibodies", London: Macmillan, 2<sup>nd</sup> edition, 1949.
- [3] R. E. Vance, "Cutting edge commentary: A Copernican revolution? Doubts about the danger theory", *Journal of Immunology*,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



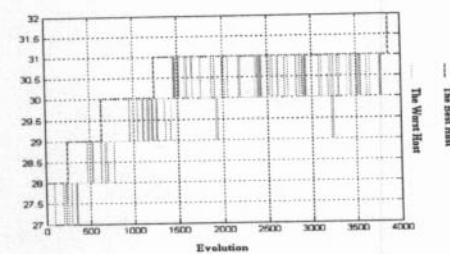
شکل ۱: نمودار تکامل مدل برای دو آنتن زن با جمعیت اولیه تصادفی.



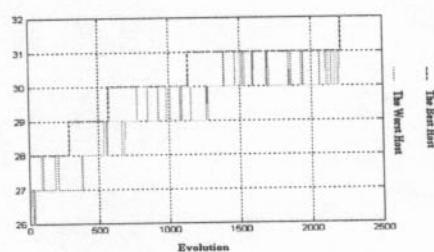
شکل ۲: نمودار تکامل مدل برای مکمل دو آنتن زن با جمعیت اولیه مرحله یک(شکل ۱).



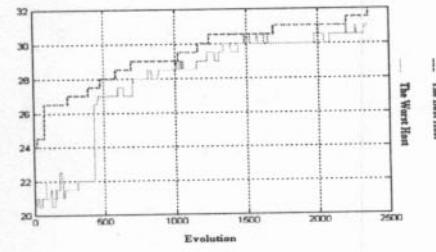
شکل ۳: نمودار تکامل مدل برای مکمل دو آنتن زن با جمعیت نهایی مرحله اول به عنوان جمعت اولیه(شکل ۱).



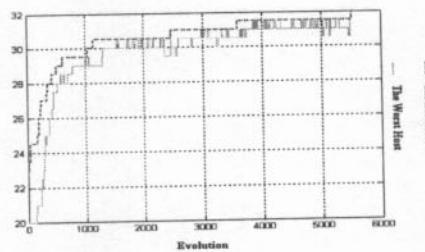
شکل ۴: نمودار تکامل مدل برای اولین آنتن زن با جمعیت اولیه مرحله اول(شکل ۱).



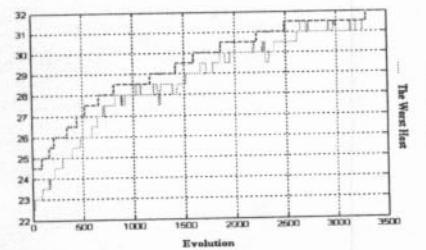
شکل ۵: نمودار تکامل مدل اولین آنتن زن با جمعیت نهایی مرحله سوم به عنوان جمعت اولیه(شکل ۳).



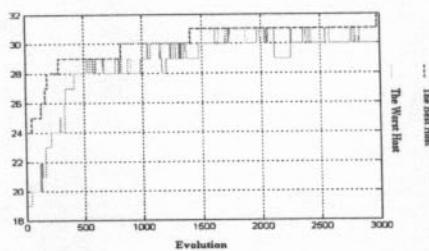
شکل ۶: نمودار تکامل مدل برای دو آنتن زن با جمعیت اولیه تصادفی.



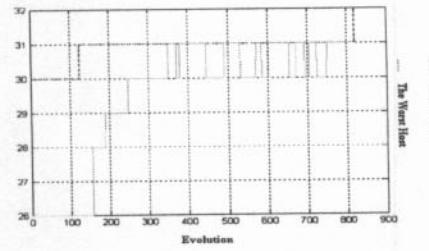
شکل ۷: نمودار تکامل مدل برای مکمل دو آنتن زن با جمعیت اولیه مرحله یک(شکل ۶).



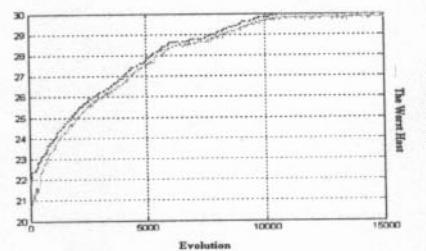
شکل ۸: نمودار تکامل مدل برای مکمل دو آنتن زن با جمعیت نهایی مرحله اول به عنوان جمعت اولیه(شکل ۶).



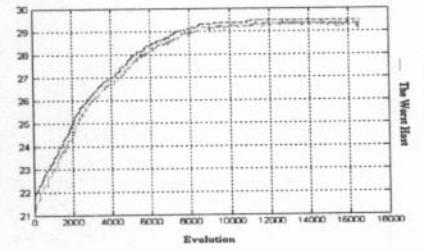
شکل ۹: نمودار تکامل مدل برای اولین آنتیزن با جمعیت اولیه مرحله اول (شکل ۶).



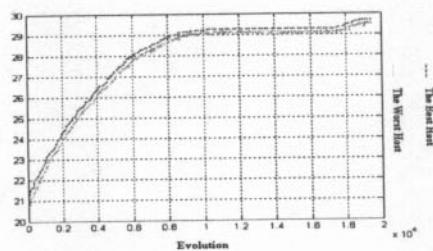
شکل ۱۰: نمودار تکامل مدل اولین آنتیزن با جمعیت نهایی مرحله سوم به عنوان جمعت اولیه (شکل ۸).



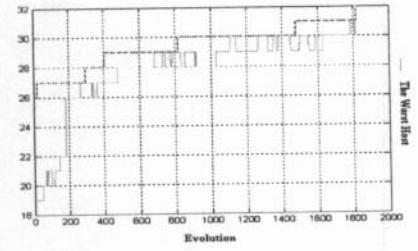
شکل ۱۱: نمودار تکامل مدل برای دو آنتیزن با جمعیت اولیه تصادفی.



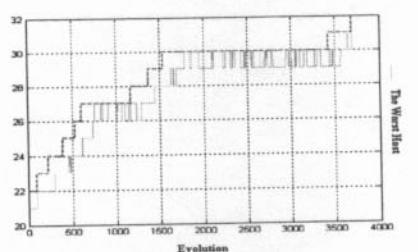
شکل ۱۲: نمودار تکامل مدل برای مکمل دو آنتیزن با جمعیت اولیه مرحله یک (شکل ۱۱).



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



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



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