

Model umjetnog imunološkog sustava za klasifikaciju temeljen na urođenoj i stečenoj imunosti

Mihaljević, Branko

Doctoral thesis / Disertacija

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Electrical Engineering and Computing / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:168:140524>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[FER Repository - University of Zagreb Faculty of Electrical Engineering and Computing repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET ELEKTROTEHNIKE I RAČUNARSTVA

Branko Mihaljević

**MODEL UMJETNOG IMUNOLOŠKOG
SUSTAVA ZA KLASIFIKACIJU TEMELJEN
NA UROĐENOJ I STEČENOJ IMUNOSTI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Doktorska disertacija je izrađena na Sveučilištu u Zagrebu, Fakultetu elektrotehnike i računarstva, na Zavodu za automatiku i računalno inženjerstvo.

Mentor: dr.sc. Mario Žagar, redoviti profesor

Doktorska disertacija ima: 346 stranica

Disertacija br.: _____

Povjerenstvo za ocjenu doktorske disertacije:

1. Dr.sc. Danko Basch, izvanredni profesor
Sveučilište u Zagrebu Fakultet elektrotehnike i računarstva
2. Dr.sc. Mario Žagar, redoviti profesor
Sveučilište u Zagrebu Fakultet elektrotehnike i računarstva
3. Dr.sc. Davor Antonić, redoviti profesor
Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku Elektrotehnički fakultet

Povjerenstvo za obranu doktorske disertacije:

1. Dr.sc. Danko Basch, izvanredni profesor
Sveučilište u Zagrebu Fakultet elektrotehnike i računarstva
2. Dr.sc. Mario Žagar, redoviti profesor
Sveučilište u Zagrebu Fakultet elektrotehnike i računarstva
3. Dr.sc. Davor Antonić, redoviti profesor
Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku Elektrotehnički fakultet
4. Dr.sc. Igor Čavrak, docent
Sveučilište u Zagrebu Fakultet elektrotehnike i računarstva
5. Dr.sc. Željko Hocenski, redoviti profesor
Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku Elektrotehnički fakultet

Datum obrane disertacije: 01. travnja 2010. godine

Zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Mariu Žagaru, na pomoći i bezrezervnoj podršci tijekom desetljeća zajedničkog rada te ostalim djelatnicima grupe RASIP Zavoda za automatiku i računalno inženjerstvo. Posebno zahvaljujem doc.dr.sc. Igoru Čavraku, mr.sc. Marinu Orliću i prof.dr.sc. Danku Baschu koji su mi svojim iskustvom i radom u svakodnevnim razgovorima pomogli oko rješavanja niza nedoumica i izazova koje je ovaj doktorat postavio, a najviše bih zahvalio mojim roditeljima i supruzi Mireli na mnogim savjetima, izvanrednom strpljenju i sveprisutnoj podršci koju su mi pružili tijekom svog vremena utrošenog na ovaj doktorat.

Sadržaj

1. UVOD	9
1.1. Ciljevi istraživanja	11
1.2. Metode i plan istraživanja	13
1.3. Kraći pregled razvoja područja	15
1.4. Organizacija disertacije	18
2. OSNOVNI PRINCIPI I PROCESI U IMUNOLOGIJI	23
2.1. Osnovni elementi prirodnog imunološkog sustava	27
2.1.1. Organi imunološkog sustava	28
2.1.2. Pokretni elementi imunološkog sustava	30
2.1.3. Razine obrane imunološkog sustava.....	35
2.1.4. Urođeni dio imunološkog sustava.....	37
2.1.5. Stečeni dio imunološkog sustava	39
2.2. Osnovni imunološki procesi	43
2.2.1. Prepoznavanje	43
2.2.2. Teorija klonalnog odabira	47
2.2.3. Pozitivna selekcija	52
2.2.4. Negativna selekcija	52
2.2.5. Teorija imunološke mreže	54
2.2.6. Teorija opasnosti	57
2.2.7. Mehanizmi urođene imunosti	61
2.2.8. Dendritične stanice.....	63
3. UMJETNI IMUNOLOŠKI SUSTAVI.....	67
3.1. Svojstva umjetnih imunoloških sustava	69
3.2. Građa umjetnih imunoloških sustava.....	73
3.2.1. Zapis elemenata	74
3.3. Mjere afiniteta	78

3.3.1. Izračun afiniteta kod binarnog oblika zapisa.....	80
3.3.2. Izračun afiniteta kod numeričkog oblika zapisa	83
3.3.3. Izračun afiniteta kod simboličkog oblika zapisa	85
3.3.4. Izračun afiniteta heterogenih oblika zapisa	90
3.4. Osnovni modeli i algoritmi umjetnih imunoloških sustava	92
3.4.1. Model koštane srži i model timusa	93
3.4.2. Algoritam pozitivne selekcije	94
3.4.3. Algoritam negativne selekcije.....	96
3.4.4. Model i algoritam klonalne selekcije	98
3.4.5. Modeli i algoritmi imunoloških mreža.....	101
3.4.6. Modeli s teorijom opasnosti.....	117
3.5. Područja primjene umjetnih imunoloških sustava	119
3.5.1. Otkrivanje anomalija i računalna sigurnost.....	121
3.5.2. Strojno učenje, klasifikacije i raspoznavanja uzoraka.....	123
3.5.3. Ostala neraspodijeljena područja	125
3.5.4. Područja primjene temeljena na teoriji opasnosti	127
4. ALGORITMI NOVIH IMUNOLOŠKIH PARADIGMI	129
4.1. Algoritam RECAIS	131
4.1.1. Osnovni procesi algoritma RECAIS.....	132
4.1.2. Metode algoritma RECAIS	136
4.1.3. Predstavljanje rezultata	146
4.2. Algoritam TLR.....	148
4.2.1. Osnovni procesi algoritma TLR	148
4.2.2. Metode algoritma TLR.....	153
4.3. Algoritam dendritičnih stanica	162
4.3.1. Osnovni procesi algoritma dendritičnih stanica	162
4.3.2. Signalizacija kod algoritma dendritičnih stanica	163
4.3.3. Metode algoritma dendritičnih stanica	166
4.4. Primjena modela novih paradigmi	177

5. ZAJEDNIČKI RADNI OKVIR MODELA UMJETNIH IMUNOLOŠKIH SUSTAVA	179
5.1. Postojeći prijedlozi radnih okvira	180
5.1.1. Principi i značajke izgradnje modela i radnih okvira	185
5.2. Prijedlog radnog okvira modela umjetnih imunoloških sustava temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti.....	189
5.2.1. Osnovni principi oblikovanja radnog okvira	189
5.3. Izvedba radnog okvira.....	204
5.3.1. Značajke izvedenog radnog okvira	210
5.3.2. Oblici zapisa i mjere udaljenosti elemenata	211
5.3.3. Algoritmi izvedeni nad radnim okvirom.....	213
6. MODEL UMJETNOG IMUNOLOŠKOG SUSTAVA TEMELJEN NA KOMBINACIJI UROĐENE I STEČENE IMUNOSTI.....	215
6.1. Kombiniranje principa urođene i stečene imunosti	216
6.1.1. Analiza postojećih mehanizama i moguća unaprjeđenja postojećih modela	216
6.2. Apstraktni i konceptualni model	224
6.2.1. Modeliranje.....	224
6.2.2. Signalizacija i primjena teorije opasnosti.....	228
6.2.3. Konceptualni opis modela	234
6.2.4. Konceptualni opis procesa	239
6.3. Izvedba modela u radnom okviru.....	247
6.4. Izvedba metoda modela	255
7. PRIMJENA MODELA.....	261
7.1. Prilagodba modela domeni primjene.....	262
7.1.1. Prilagodba modela	262
7.1.2. Primjena modela domeni problema klasifikacije.....	266
7.1.3. Primjena modela na klasifikaciju podataka za preporuke	268
7.2. Rezultati	276

7.2.1. Rezultati nad validacijskim podatkovnim skupom.....	282
7.2.2. Rezultati kod podatkovnih skupova klasifikacije preporuka	289
7.3. Usporedba modela	297
7.4. Prijedlog alternativnih mogućnosti primjene.....	301
7.4.1. Primjena modela na klasifikaciju preporuka drugih oblika sadržaja i objekata.....	303
7.4.2. Primjena u drugim oblicima klasifikacijskih sustava i sustava otkrivanja anomalija	304
7.5. Ocjena izvedbe modela i radnog okvira	306
7.6. Prijedlozi poboljšanja.....	308
8. ZAKLJUČAK.....	313
POPIS LITERATURE	317
POPIS OZNAKA I KRATICA.....	335
KAZALO POJMOVA	336
SAŽETAK.....	339
ABSTRACT	340
KLJUČNE RIJEČI	341
KEYWORDS.....	342
ŽIVOTOPIS.....	343
BIOGRAPHY	345

Kazalo slika

Slika 2.1 Anatomija i funkcionalne komponente prirodnog imunološkog sustava	29
Slika 2.2 Osnovne stanice imunološkog sustava	30
Slika 2.3 Pokretni elementi ili posrednici imunosti.....	31
Slika 2.4 Razine obrane prirodnog imunološkog sustava.....	35
Slika 2.5 Prikaz osnovnih imunoloških procesa prepoznavanja i aktivacije..	41
Slika 2.6 Prepoznavanje antigenskih epitopa od receptora limfocita B	44
Slika 2.7 Građa protutijela	45
Slika 2.8 Prikaz mehanizama teorije klonalnog odabira	48
Slika 2.9 Primarna, sekundarna i križno reaktivna imunološka reakcija	50
Slika 2.10 Sazrijevanje afiniteta u sukcesivnim reakcijama.....	51
Slika 2.11 Procesi posljedični interakciji limfocita i antigena	51
Slika 2.12 Malodozna i velikodozna tolerancija	53
Slika 2.13 Paratop i idiotop protutijela koji omogućuju imunološke mreže ...	55
Slika 2.14 Model zone opasnosti po teoriji opasnosti.....	59
Slika 2.15 Signalizacija kod teorije opasnosti.....	60
Slika 2.16 Dendritične stanice u nezrelom, poluzrelom i zrelom stanju [1]...	64
Slika 2.17 Prikaz sazrijevanja dendritičnih stanica pod utjecajem signala ...	66
Slika 3.1 Protutijela i antigeni kao vektori značajki u N-dimenzijском Euklidskom prostoru oblika.....	75
Slika 3.2 Prikaz algoritma pozitivne selekcije	95
Slika 3.3 Prikaz algoritma negativne selekcije.....	97
Slika 3.4 Podudaranje binarnog oblika zapisa paratopa i idiotopa dva protutijela.....	104
Slika 3.5 Filogenetsko stablo primjene umjetnih imunoloških sustava na otkrivanje sigurnosnih upada iz [113]	122
Slika 3.6 Genealoško stablo modela umjetnih imunoloških mreža iz [69] ..	124
Slika 4.1 Ocjenjivanje vijesti kod algoritma RECAIS	137

Slika 4.2 Kontinuirana adaptacija korisničkim akcijama algoritma RECAIS	141
Slika 4.3 Mehanizmi, stanice i stanja algoritma TLR prema [193].....	150
Slika 4.4 Ulazni i izlazni signali algoritma dendritičnih stanica s težinama prema [71]	168
Slika 4.5 Dijagram aktivnosti ključnih značajki biologije dendritičnih stanica	170
Slika 4.6 Grafički prikaz algoritma dendritičnih stanica iz [75].....	173
Slika 5.1 Slojeviti radni okvir umjetnih imunoloških sustava prema [50].....	180
Slika 5.2 Skica konceptualnog radnog okvira prema [169].....	181
Slika 5.3 Skica konceptualnog meta-okvira za integriranje algoritama inspiriranih biologijom prema [169].....	182
Slika 5.4 Tkivo kao sučelje između problema i umjetnog imunološkog sustava iz [17].....	184
Slika 5.5 Konceptualni prikaz radnog okvira	205
Slika 5.6 Osnovni paketi radnog okvira	206
Slika 5.7 Hijerarhija razreda algoritama u radnom okviru	208
Slika 5.8 Dijagram razreda paketa hr.fer.rasip.ais.algorithm	209
Slika 5.9 Mjere afiniteta radnog okvira	213
Slika 6.1 Osnovni procesi konceptualnog modela.....	245
Slika 6.2 Dijagram odabranih razreda paketa hr.fer.rasip.ais.model.cell....	249
Slika 6.3 Dijagram odabranih razreda paketa hr.fer.rasip.ais.model.antigen	250
Slika 6.4 Dijagram odabranih razreda paketa hr.fer.rasip.ais.model.signal	250
Slika 6.5 Dijagram razreda algoritma UNINAD paketa hr.fer.rasip.ais.model.producer.....	252
Slika 6.6 Dijagram razreda algoritma UNINAD paketa hr.fer.rasip.ais.model.receptor.....	252
Slika 7.1 Krivulja ROC kod slučajne i savršene klasifikacije	278
Slika 7.2 Rezultati kod promjene migracijskog praga.....	286
Slika 7.3 Rezultati s različitom konstrukcijom antigenskog uzorka.....	287
Slika 7.4 Krivulja ROC za različite konstrukcije uzorka signala	288

Slika 7.5 Rezultati korištenja različite konstrukcije antigenskog uzorka	291
Slika 7.6 Rezultati korištenja različitih vrijednosti koeficijenta klasifikacije .	292
Slika 7.7 Rezultati korištenja različitih vrijednosti praga jačine signala za sazrijevanje	293
Slika 7.8 Rezultati korištenja različitih vrijednosti praga supresije limfocita T	293
Slika 7.9 Rezultati promjene vrijednosti praga klonalnog odabira	294
Slika 7.10 Rezultati s različitim vrijednostima maksimalne starosti	295
Slika 7.11 Rezultati korištenja različitih načina odabira	295
Slika 7.12 Rezultati promjene duljine stadija do davanja preporuka	296
Slika 7.13 Usporedba različitih algoritama na validacijskom podatkovnom skupu.....	299
Slika 7.14 Krivulja ROC usporedbe modela	300

Kazalo tablica

Tablica 3.1 Svojstva umjetnih imunoloških sustava	70
Tablica 4.1 Preslikavanje imunoloških pojmova na sustav RECAIS	133
Tablica 4.2 Podaci vijesti korišteni za izradu vektora značajki	134
Tablica 4.3 Apstrakcija signala algoritma dendritičnih stanica.....	165
Tablica 4.4 Inicijalne preporučene vrijednosti težina w_{ijp} prema [77]	176
Tablica 5.1 Principi oblikovanja radnog okvira	202
Tablica 6.1 Analizirani signali modela umjetnih imunoloških sustava.....	231
Tablica 6.2 Osnovni elementi konceptualnog modela	239
Tablica 6.3 Apstrakcije osnovnih signala konceptualnog modela.....	244
Tablica 7.1 Matrica točnosti predviđanja za dvoklasnu klasifikaciju	277

1. Uvod

Biološki procesi često inspiriraju razvoj računalnih modela za rješavanje raznolikih vrsta problema, a analogija procesa prirodnog imunološkog sustava rezultirala je razvojem kompleksnih prilagodljivih računalnih sustava nazvanih *umjetni imunološki sustavi*. Iako je njihova primjena očigledna u području računalne imunologije i bio-informatike kod simulacija prirodnih imunoloških sustava kako bi pomogla razumijevanju imunoloških procesa u medicini, postoji niz područja primjene na računarske probleme u kojima su dokazali svoju učinkovitost. Tako se umjetni imunološki sustavi koriste u područjima otkrivanja anomalija, naročito kod otkrivanja pogrešaka programske podrške i sklopovlja kao i predviđanja kvarova, u antivirusnoj zaštiti, pri otkrivanju neželjene pošte, a danas je najraširenija primjena na područje računalne i mrežne sigurnosti te otkrivanja upada, što je vrlo logično područje primjene s obzirom da sadrži iste osnovne principe prepoznavanja i zaštite sustava od vanjskih utjecaja. Područje primjene umjetnih imunoloških sustava se značajno razvilo i u domeni strojnog učenja, pri raspoznavanju uzoraka, grupiranjima (klasteriranjima), optimizacijama kao što su optimiranja numeričkih funkcija i kombinatorne optimizacije, kod dubinske analize podataka (rudarenja podataka) i u robotici, a česta je primjena i na klasifikaciju podataka, koja se pomoću novih oblika umjetnih imunoloških sustava istražuje i u ovom radu.

Većina modela prve generacije umjetnih imunoloških sustava zasnovana je na analogijama osnovnih procesa stečenog dijela prirodnog imunološkog sustava, od produkcijskih modela predstavljenih modelom koštane srži i timusa uz mehanizme pozitivne i negativne selekcije, preko populacijskog modela i algoritma klonalne selekcije uz mehanizme sazrijevanja afiniteta, klonalne ekspanzije i mutacije, do modela imunološke mreže temeljenih na idiotipskoj hipotezi u kontinuiranim i diskretnim oblicima. Trenutni razvoj područja inspiriran je novim idejama koje uvode signalizaciju i

kontekstno ovisni odziv sustava, a koje su dovele do proučavanja cjeline interakcija urođenog i stečenog dijela prirodnog imunološkog sustava korištenjem nekih novih metafora poput signala, imunološkog tkiva i uporabe mehanizama predočnih stanica antigena. Svakodnevno se istražuju novi prijedlozi različitih modela umjetnih imunoloških sustava zasnovani na kombinacijama svih prethodnih iskustava te je osnovna motivacija izrade ove doktorske disertacije istraživanje interakcija urođenog i stečenog dijela čiji su rezultati detaljno opisani u ovom radu.

Uvidom u postojeće implementacije umjetnih imunoloških sustava, koje se do prije nekoliko godina uglavnom temelje samo na pojedinim učenim principima stečenog dijela prirodne imunologije, postavlja se pitanje kako se oni mogu nadograditi novootkrivenim imunološkim mehanizmima suradnje urođenog i stečenog dijela te biti uspješno primijenjeni na računalne modele i rješavanje računalnih problema. Na ova pitanja neki su istraživači već pokušali odgovoriti implementacijom određenih oblika algoritama umjetnih imunoloških sustava koji kombiniraju principe urođene i stečene imunosti, no to su tek pojedini i relativno rijetki modeli, koji se zbog potreba izrade izvedivih modela često u većoj mjeri značajno pojednostavnjuju apstrakcijama imunoloških procesa i njihovih elemenata. Svrha ovog istraživanja je u ideji izrade prijedloga modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti te analiza vrijednosti takve kombinacije. Na metafore novih paradigmi primjenjuju se određene ideje prisutne još kod uporabe signalizacije u modelima s analogijama procesa iz stečene imunosti, ali koje zbog pomanjkanja znanja o smislu prirodnih imunoloških procesa nisu mogle biti prikladno obrađene ni modelirane. Osim toga predloženi model moguće je primijeniti na opće računalne probleme poput klasifikacije podataka i to uporabom izvedenog radnog okvira za izradu alternativnih oblika modela te uporabom različitih algoritama i sustava reprezentacije elemenata.

1.1. Ciljevi istraživanja

Istraživanja prirodnog imunološkog sustava u imunologiji kao jednoj od grana biomedicinskih znanosti znatno su uznapredovala u zadnjih nekoliko godina te nude niz odgovora na pitanja na koja znanstvenici pokušavaju odgovoriti desetljećima. Jedno od takvih pitanja je mehanizam interakcije urođenog i stečenog dijela prirodnog imunološkog sustava, s obzirom da su otkriveni mnogi novi oblici zajedničke suradnje oba dijela temeljene na signalizaciji putem molekularnih uzoraka. Zaključivanjem po analogiji novootkriveni principi funkcioniranja prirodnog imunološkog sustava omogućili su i primjenu niza novih mehanizama u izradi algoritama umjetnih imunoloških sustava u računarstvu koji su rezultirali razvojem ideja izgradnje cjelovitih umjetnih imunoloških sustava te paradigmi njihovog funkcioniranja i korištenja. Tako neke od novih zamisli uključuju koncept uporabe uniformnih radnih okvira za izgradnju modela, korištenje imunološkog tkiva i uporabu mehanizama predočnih stanica antigena.

Glavna hipoteza ovog rada temelji se na kombiniranju dosad prepoznatih principa urođene i stečene imunosti uz uvođenje niza novih zamisli, kako bi posljedično izgrađeni umjetni imunološki sustav bio učinkovitiji. Na temelju istraživanja mogućnosti primjene dosad otkrivenih i prepoznatih principa suradnje urođene i stečene imunosti pojavila se ideja izgradnje modela umjetnog imunološkog sustava koji koristi principe urođenog dijela kako bi poboljšao mehanizme temeljene na principima stečene imunosti, a uz uvođenje novih zamisli i raznolike mogućnosti kombinacija istih te izgradnje pratećeg radnog okvira (*framework*) za izradu alternativnih oblika modela korištenjem različitih algoritama i sustava reprezentacije elemenata. U konačnici, uniformni radni okvir i potencijalni raznorodni modeli umjetnog imunološkog sustava omogućuju simulaciju učinkovitih umjetnih imunoloških sustava uz jednostavnu prilagodbu na probleme iz odgovarajuće domene. Značajne prednosti ovakvih modela

zasnovanih na kombinaciji principa imunosti izgrađenih nad zajedničkim radnim okvirom su u jednostavnijoj promjeni reprezentacije elemenata i algoritama umjetnog imunološkog sustava, ali i brzoj prilagodbi kod promjene rješavanog problema te mogućnostima evaluacije raznih oblika modela nad istim i sličnim problemima.

Iz tog razloga odlučeno je da je primarni cilj ovog istraživanja izrada prijedloga modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti. Model je zasnovan na dobrim iskustvima postojećih modela umjetnih imunoloških sustava, a naročito modela temeljenih na kombinaciji urođene i stečene imunosti korištenjem signalizacije, teorije opasnosti, izgradnje imunološkog tkiva i mehanizama predočnih stanica antigena. Sekundarni cilj je razvoj radnog okvira za izradu alternativnih oblika modela korištenjem različitih algoritama i sustava reprezentacije elemenata te verifikacija funkcioniranja izgrađenog modela u radnom okviru na računalnom problemu kao što je klasifikacija podataka.

Očekivani znanstveni doprinosi ovog istraživanja uključuju prijedlog novog modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti, razvoj novih i unaprjeđenje postojećih algoritama umjetnih imunoloških sustava u kontekstu predloženog modela, koncipiranje radnog okvira za stvaranje alternativnih oblika modela temeljenih na različitim algoritmima i prikazima elemenata imunološkog sustava, prijedlog primjene i izvedbe predloženog modela u rješavanju problema iz domene klasifikacije podataka te vrednovanje predloženog modela i usporedbu s postojećim modelima.

1.2. Metode i plan istraživanja

Skup metoda istraživanja uključuje niz postupaka koje će u konačnici potvrditi ili opovrgnuti postavljenu hipotezu izgradnje modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti kao učinkovitog alata za rješavanje računalnih problema. Kao reprezentativni modeli uzeti su postojeći umjetni imunološki sustavi koji već sadrže određene principe iz umjetne i stečene imunosti te predlažu određene algoritme koji koriste predočne stanice antigena i limfocite. Tijekom istraživanja analizom postojećih modela uočene su mogućnosti izgradnje novih modela, ali i nadogradnje postojećih, u cilju poboljšanja učinkovitosti posljedičnih sustava na rješavanje računalnih problema poput klasifikacije. Uočene mogućnosti primijenjene su kod izrade koncepta i prijedloga modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti, a nakon potvrde primjerenosti koncepta i prijedloga modela, izrađen je model umjetnog imunološkog sustava uporabom različitih reprezentacija komponenta sustava i mjera sklonosti, uz proširenje postojećih i razvoj novih inačica procedura i algoritama. Dodatno, razvijen je i radni okvir za izradu alternativnih oblika modela korištenjem različitih algoritama i sustava reprezentacije elemenata, a izgrađeni model se nakon analize domene primjene, prilagodio problemu klasifikacije. Uz odgovarajuću pripremu ulaznih podatkovnih skupova, izvedeni model je analiziran i uspoređen s drugim sličnim modelima te je raspravljena postignutost ciljeva, potencijalni prijedlozi poboljšanja i alternativne mogućnosti primjene.

Plan istraživanja i samog rada sastojao se od sljedećih koraka:

1. Proučavanje postojećih modela umjetnog imunološkog sustava, a naročito modela temeljenih na principima umjetne i stečene imunosti korištenjem novih paradigmi signalizacije, kontekstno ovisnog odziva, izgradnje imunološkog tkiva i mehanizama predočnih stanica antigena

2. Analiza primjerenosti primjene navedenih modela na određene računalne probleme
3. Izrada koncepta modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti
4. Prijedlog modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti za rješavanje računalnih problema kao što je klasifikacija podataka
5. Razvoj predloženog modela umjetnog imunološkog sustava kroz reprezentaciju komponenata (elemenata) sustava, uporabu mjera sklonosti i uz proširenje postojećih i razvoj novih inačica procedura i algoritama
6. Razvoj radnog okvira za izradu alternativnih oblika modela korištenjem različitih algoritama i sustava reprezentacije elemenata
7. Prilagodbu razvijenog modela za rješavanje određenih problema klasifikacije uz analizu domene primjene i pripremu ulaznih podataka u obliku uzoraka i signala
8. Evaluaciju izvedenog modela
9. Analizu rezultata i razradu prijedloga poboljšanja
10. Usporedbu izvedenog modela sa sličnim modelima i prijedlog alternativnih mogućnosti primjene
11. Zaključni prikaz rezultata i učinkovitosti izvedenog modela

1.3. Kraći pregled razvoja područja

Umjetni imunološki sustavi pripadaju u skupinu biologijom nadahnutih sustava, a sadrže niz značajki [34, 50] kao što su raspoznavanje, klasifikacija, pamćenje, učenje, izdvajanje značajki, samoorganizacija, samosvjesnost, autonomnost, raspodijeljenost i otpornost te različite uzorke ponašanja, zbog kojih se smatraju primjenjivima u polju ne-klasičnog računarstva. Sustav se smatra umjetnim imunološkim sustavom ako sadrži određenu količinu imunoloških elemenata i mehanizama temeljenih na prirodnim imunološkim reakcijama i prepoznavanju [50]. Pojam imunološkog inženjeringa [49] opisuje proces meta-sinteze kod izgradnje računalnih alata temeljene na metaforama prirodnog imunološkog sustava korištenih za rješavanje konkretnog kompleksnog problema, a danas se taj pojam proširuje [187] kao apstrakcija imuno-informatičkih principa i njihovih prilagodbi te primjena na programske i sklopovske artefakte koji iskazuju značajke analogne prirodnim imunološkim sustavima.

Teoretski radovi iz područja umjetnih imunoloških sustava sežu u 80-te godine prošlog stoljeća, a na prve primjene se nailazi tek polovicom 90-tih godina. Brojnost znanstvenih radova doseže brojku od stotinjak tek u ovom stoljeću, što je vidljivo u knjizi [34] i tadašnjoj verziji bibliografije radova iz područja umjetnih imunoloških sustava, dok zadnja verzija iste bibliografije [35] sadrži preko 700 referenci. U zadnjih nekoliko godina pojavljuje se niz preglednih članaka [40, 183], a jedan od najboljih izvora je i skup znanstvenih radova s konferencije ICARIS (*International Conferences on Artificial Immune Systems*) [4].

Ovaj rad dio ideja crpi iz dosadašnjih radova u području računalne sigurnosti koje se smatra jednim od najstarijih, najraširenijih, ali i najučinkovitijih područja primjene, što se može vidjeti u detaljnim pregledima poput [113]. Područja primjene su uključivala zaštitu od računalnih virusa, nadgledanje ponašanja programa, uočavanje neuobičajenih aktivnosti,

zaštitu od mrežnih napada i zaštitu od neželjene elektroničke pošte (anti-spam), a istraživanja se povijesno dijele [113] na tri područja: imunološke metode zasnovane na konvencionalnim imunološkim algoritmima iz IBM-ovog istraživačkog centra za područje antivirusnih metoda, metode zasnovane na negativnoj selekciji i metode temeljene na teoriji opasnosti. Prve primjene modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na teoriji opasnosti opisanih u [8] također su započele u domeni računalne sigurnosti [7] uz dodatnu primjenu analogija apoptotičnih signala za otkrivanje potencijalnih napada i nekrotičnih signala kao jasne posljedice napada. Rane primjene teorije opasnosti postoje i iz područja dubinske analize podataka sjedišta Weba, gdje su predstavljeni koncepti adaptivnog poštanskog sandučića i mehanizmi analize zapisa nadgledanja sjedišta Weba te prilagodbe strukture dokumenata posjećenosti. Klasifikacija elektroničke pošte na temelju navedenih principa predstavljena je algoritmom dinamičkog nadziranog učenja za filtriranje u sustavu automatske klasifikacije elektroničke pošte AISEC [159]. Na principu teorije opasnosti izrađen je i konceptualni prijedlog preporučiteljskog sustava [134] koji klasificira objekte prema značajkama koje su korelirane s implicitnim i eksplicitnim interesom korisnika, a temeljen na predloženom modelu algoritma RECAIS, naknadno testiranom za preporuke vijesti FER-ovog portala [132, 133].

Nova otkrića međudjelovanja urođenog i stečenog dijela imunološkog sustava u medicinskoj imunologiji rezultirala su novim oblicima predstavljanja kombinacije urođene i stečene umjetne imunološke paradigme [192], a naročito korištenjem ideja iz teorije opasnosti, kao i idejom izgradnje tkiva umjetnih imunoloških sustava [17] koje predstavlja sučelje između domene problema i imunoloških algoritama. Utjecaj principa urođene imunosti na dotadašnje modele stečene imunosti dovodi do druge generacije umjetnih imunoloških sustava [193], a takvi novi oblici imunoloških računalnih paradigmi uključuju i korištenje dendritičnih stanica [76] kao predočnih stanica antigena te sponu urođenih i stečenih imunoloških principa, što se

već uspješno primjenjuje u otkrivanju anomalija i računalnoj sigurnosti u području mrežne sigurnosti i prepoznavanja zloćudnih privitaka elektroničke pošte.

Na temelju dosadašnjih istraživanja u klasifikaciji sadržaja za preporuke [133, 135] i primjenom novih imunoloških paradigmi kombinacijom urođene i stečene imunosti, u sklopu ovih istraživanja predložen je novi model umjetnog imunološkog sustava temeljen na kombinaciji umjetne i stečene imunosti, kao i radni okvir za izradu alternativnih oblika modela korištenjem različitih algoritama i sustava reprezentacije elemenata. Predloženi model i radni okvir omogućuju izgradnju učinkovitih umjetnih imunoloških sustava s prilagodbom na računalne probleme temeljem jednostavnije promjene reprezentacije elemenata i algoritama sustava. Radni okvir odlikuje brza prilagodba modela promjeni rješavanog problema, a pružaju se i dodatne mogućnosti evaluacije raznih oblika modela nad sličnim problemima.

1.4. Organizacija disertacije

Uvodno poglavlje prikazuje osnovnu ideju i hipotezu istraživanja, objašnjava motivaciju istraživača, definira ciljeve istraživanja, prikazuje metode i plan istraživanja te sadrži kraći osvrt na postojeća rješenja.

Drugo poglavlje, zbog potrebe razumijevanja medicinske osnove imunoloških mehanizama, objašnjava osnovne principe i procese u imunologiji koji su osnova funkcioniranja svih umjetnih imunoloških modela. Tako su prikazani osnovni elementi prirodnog imunološkog sustava i njihova uloga s naglaskom na pokretne elemente, odnosno stanice, receptore i molekularne uzorke koji se koriste kod izgradnje modela umjetnih imunoloških sustava. Osim toga objašnjena je uloga urođenog i stečenog dijela imunološkog sustava te osnovni principi suradnje ta dva dijela u prirodnom imunološkom sustavu. Nakon toga su prikazani osnovni imunološki procesi, uključivo osnovni proces prepoznavanja, procesi klonalne, pozitivne i negativne selekcije te teorija imunološke mreže. Na kraju drugog poglavlja objašnjena je teorija opasnosti koja čini glavnu poveznicu urođene i stečene imunosti te procesi predočnih stanica antigena kao što su dendritične stanice koji su rezultati novijih medicinskih i imunoloških istraživanja, a koriste se kod izrade modela prikazanog u ovom radu.

Treće poglavlje, potaknuto motivom za izradom cjelovitijeg pregleda područja umjetnih imunoloških sustava, a i potpunim nedostatkom prikladne znanstvene literature na hrvatskom jeziku, opisuje osnovna svojstva i građu umjetnih imunoloških sustava te mogućnosti izračuna sukladnosti elemenata, korištene najčešće kod modela stečene imunosti, a primjenjive kod izrade predloženog modela unutar radnog okvira. Objašnjava se izračun afiniteta kod različitih oblika homogenih i heterogenih zapisa elemenata te se prikazuju osnovni modeli i algoritmi umjetnih imunoloških sustava. Tako su ukratko prikazani model koštane srži i model timusa, algoritam pozitivne, negativne i klonalne selekcije, modeli imunoloških mreža i modeli koji

uključuju teoriju opasnosti. Na kraju trećeg poglavlja dan je i pregled osnovnih grupacija područja primjene umjetnih imunoloških sustava u računarstvu srodnim granama.

U četvrtom poglavlju prikazani su algoritmi novih imunoloških paradigmi kao rezultat istraživanja u imunologiji i posljedično računarstvu kroz zadnjih nekoliko godina, čiji su mehanizmi posljedično korišteni kod prijedloga modela umjetnog imunološkog sustava koji kombinira principe urođene i stečene imunost, a koji je jedan od glavnih rezultata ovog istraživanja. Prvo je prikazan algoritam RECAIS i na njemu temeljen umjetni imunološki sustav koji kombinira mehanizme stečene imunosti s idejama signalizacije iz teorije opasnosti, primijenjen na preporuke sadržaja u okviru preporučiteljskog sustava. Zatim je prikazan algoritam TLR koji implementira mehanizme interakcije dendritičnih stanica i limfocita T te predočuje mehanizme urođenog dijela koji upravljaju funkcijama stečenog dijela izgrađenog umjetnog imunološkog sustava. Algoritam TLR jedan je od prvih algoritama koji prikazuju ideju objedinjavanja principa urođene i stečene imunosti kroz različite oblike i stanja metafora dendritičnih stanica i limfocita T, a uvodi i ideju primjene na otkrivanje anomalija korištenjem podataka u obliku antigena te stanja okruženja u obliku signala. Na kraju poglavlja prikazan je algoritam dendritičnih stanica koji je usredotočen na principe funkcioniranja urođene imunosti kroz interakcije dendritičnih stanica u tri stanja zrelosti korištenjem niza različitih tipova ulaznih i izlaznih signala. Iako algoritam dendritičnih stanica ne koristi mehanizme iz stečene imunosti, njegov je značaj u predočavanju novootkrivenih mehanizama urođene imunosti i signalizacije koja se koristi kod procesa prepoznavanja, diferencijacije i umnažanja elemenata sustava koji se mogu kombinirati s mehanizmima stečene imunosti. Na kraju četvrtog poglavlja ukratko su prikazane primjene ovih algoritama koje su se razvile u posljednjih nekoliko godina.

U petom poglavlju prikazana je izvedba zajedničkog radnog okvira za stvaranje alternativnih oblika modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na kombinaciji mehanizama urođene i stečene imunosti. Prvo su istraženi i analizirani postojeći prijedlozi radnih okvira, dosad otkriveni osnovni principi i značajke izgradnje radnih okvira te njihove potencijalne implementacije. Nakon toga predstavljen je prijedlog zajedničkog radnog okvira modela umjetnih imunoloških sustava zasnovanih na mehanizmima urođene i stečene imunosti te su navedeni usvojeni osnovni principi oblikovanja i značajke kojih se pridržavalo kod izvedbe radnog okvira. Opisan je potencijal izvedbe modela u radnom okviru korištenjem različitih algoritama i različitih oblika zapisa elemenata. Nakon toga je prikazan očekivani način izgradnje modela u radnom okviru uporabom različitih algoritama, različitih oblika zapisa elemenata i različitih mjera između elemenata, a diskutirana je mogućnost usporedbe različitih modela kao i primjerenost takvih usporedbi.

Šesto poglavlje prikazuje izvedeni model umjetnog imunološkog sustava temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti. Prvo su opisani načini kombiniranja principa urođene i stečene imunosti, a zatim mogućnosti unaprjeđenja postojećih algoritama. Detaljno je prikazan apstraktni model te bitni koraci i principi modeliranja. U sklopu prikaza modela predstavljene su metode algoritma UNINAD na kojem se zasniva model i njihov odnos prema mehanizmima urođene i stečene imunosti kao i primjena signalizacije i njen odnos prema principima teorije opasnosti i imunološkim signalima. Na kraju šestog poglavlja objašnjene su modifikacije modela potrebne za prilagodbu području primjene rješavanog problema te je detaljno prikazana izvedba samog modela.

U sedmom poglavlju objašnjena je primjena izvedenog modela na konkretni problem iz domene računarstva - problem klasifikacije podataka te je prikazan način evaluacije izvedenog modela. Predstavljene su mogućnosti primjene na klasifikaciju podataka kao i ograničenja koja model donosi te su

prikazani rezultati klasifikacije nad različitim oblicima ulaznih podataka. Rezultati su analizirani te se prikazuje vrednovanje modela uz dane prijedloge poboljšanja i usporedbu s drugim modelima. Na kraju sedmog poglavlja prikazuje se prijedlog alternativnih mogućnosti primjene te se daje konačna ocjena modela.

Slijedi zaključak i popis literature, a zatim je, zbog niza medicinskih pojmova u radu, kao i kratica iz imunološke terminologije, prikazan popis oznaka i kratica te kazalo pojmova.

Na kraju rada nalazi se sažetak, ključne riječi i životopis na hrvatskom i engleskom jeziku.

2. Osnovni principi i procesi u imunologiji

Kako bi se shvatilo funkcioniranje umjetnih imunoloških sustava prvo je potrebno razumjeti medicinsku osnovu na kojoj se temelje principi, procesi i mehanizmi koji se koriste kod prirodnih imunoloških sustava. Budući da u radovima iz područja umjetnih imunoloških sustava na hrvatskom jeziku ne postoji odgovarajući pregled osnova imunoloških principa i mehanizama, ovo poglavlje prikazuje pregled osnovnih dijelova i načina funkcioniranja prirodnog imunološkog sustava u kralježnjaka, koji je medicinska osnova analogija kasnije korištenih za izgradnju umjetnih imunoloških sustava.

Riječ *imunost* povijesno gledano dolazi iz latinskog jezika gdje *immunitas* znači otpornost ili neprijemljivost. Pojam imunosti je u starom Rimu prvenstveno označavao otpornost osobe, s medicinskog stajališta na bolest, a s pravnog i ekonomskog stajališta na određene zakone i poreze, ili općenitije pravila bilo koje vrste. *Imunologija* je biomedicinska znanost i disciplina koja proučava imunost, odnosno obrambene mehanizme koji omogućavaju otpornost prema bolestima [14, 176], dok je *imunost* sposobnost organizma da se odupre djelovanju štetnih tvari. Prirodni *imunološki sustav* označava sustav u organizmu čija je osnovna uloga u zaštiti organizma od napada vanjskih mikroorganizama, odnosno antigena. Imunost u najširem biološkom značenju uključuje sve obrambene reakcije protiv antigena kod životinja i biljaka, no u medicini je još uvijek ograničena uglavnom na kralježnjake, dok u najužem smislu kao klinički termin podrazumijeva urođenu ili stečenu imunološku reakciju [125]. Iako se za postojanje imunološkog sustava zna već stoljećima, njegovo funkcioniranje je i danas dijelom nedovoljno istraženo jer imunologija kao medicinsko područje još sazrijeva, a pogotovo u slučaju otkrivanja njegove interakcije s drugim sustavima u organizmu. Prvi poznati utjecaj na imunološki sustav u obliku cijepjenja izveden je 1798. godine vakcinacijom protiv velikih boginja limfom

kravljih kozica (lat. *vacca* – krava), no tek krajem 19. stoljeća su medicinski objašnjene prve funkcije imunološkog sustava.

Prirodni imunološki sustav ima osnovnu zadaću otkrivanja štetnih tvari koje se nađu u organizmu i njihovu eliminaciju. *Imunološka reakcija* [14, 176] označava koordiniranu reakciju organa, stanica i molekula organizma u cilju obrane organizma od infekcija i tumora uz održavanje antigenske i genske homeostaze organizma. Budući da imunološku reakciju izvodi *imunološki sustav*, njega se može definirati kao skup organa, stanica i molekula, koji predstavlja identifikacijski mehanizam sposoban prepoznati opasne tvari, nefunkcionalne stanice i infekcijske mikroorganizme te ih razlikovati od neopasnih, najčešće vlastitih stanica i tvari. Rad organizma u cjelini regulira interakcija imunološkog, endokrinog i živčanog sustava, osiguravajući pritom stabilno funkcioniranje gotovo stotine bilijuna (10^{14}) stanica. Uloga imunološkog sustava u organizmu je ključna jer njegovo neispravno funkcioniranje može značiti znatne štete ili smrt organizma.

Osnovna uloga prirodnog imunološkog sustava je u određenom vremenu prihvatljivom u kontekstu količine moguće štete po organizam ispravno otkriti *patogene* i izazvati imunološku reakciju koja odabranim mehanizmima eliminacije u točno određenoj mjeri treba reducirati štetu u organizmu i povratiti stabilno stanje. Patogenima se nazivaju infekcijska strana tijela, odnosno razni mikroorganizmi, bakterije, virusi, gljivice, paraziti i druge stanice ili tvari koje djeluju na organizam uzrokujući štetu. Po svojoj strukturi imunološki sustav je visoko raspodijeljen, bez centralne komponente i čvršće hijerarhijske strukture [14] te se sastoji od pokretnih i nepokretnih komponenti. Nepokretne komponente su limfatični organi i potporna mreža tkiva rasprostranjeni po cijelom tijelu koji služe kao mediji za pohranu, centri za osnovne aktivnosti poput transformacija i sazrijevanja te kanali za prijenos pokretnih elemenata. Pokretni elementi sustava obitavaju, sazrijevaju i putuju

tim organima i tkivima, a kako ih ima u velikom broju, stalnim kolanjem praktički kontinuirano pretražuju svaki kutak organizma otkrivajući patogene.

Dokazano je da je prirodni imunološki sustav sposoban prepoznati praktički bezbrojno mnogo različitih infekcijskih stanica i supstanci iz povijesnih razloga nazvanih *tuđim (nonself)*, tako ih razlikujući od urođenih i neinfekcijskih stanica nazvanih *vlastitim (self)* [101]. Definicija je povijesno gledano uvijek bila problematična pa se dugo smatralo da *vlastito* predstavlja genetski određen skup građevnih elemenata samog organizma, dok se onda *tuđe* može definirati kao sve što nije *vlastito*. Kada *patogen* na neki način uđe u organizam elementi imunološkog sustava ga trebaju prepoznati u procesu nazvanom *diskriminacija vlastitog i tuđeg (self/nonself discrimination)* [21] te mobilizirati elemente imunološkog sustava koji pokreću proces eliminacije patogena. Prirodni imunološki sustav odlikuje sposobnost pamćenja te se prilikom sljedećeg izlaganja istom ili sličnom tipu patogena pokreće znatno brža i učinkovitija akcija.

Bitno je istaknuti da problem raspoznavanja *vlastitog* i *tuđeg* sadrži mnoge iznimke, kao što su bakterije gastroenterološkog sustava ili hrana, što pokazuje da se *tuđe*, sukladno prethodnoj definiciji, u određenim mjestima smatra dozvoljenim, čak i poželjnim. Također, postoje i iznimke definicije *vlastitog*, kao što su štetne stanice organizma oštećene primjerice mutacijom, greškama u dijeljenju, djelovanjem patogena ili na neki drugi način, a na koje imunološki sustav treba reagirati iako su potekle iz *vlastitog*. Iz navedenog se može zaključiti da je potrebno prepoznati i potkategoriju *štetnog vlastitog*, kao i potkategoriju *korisnog tuđeg*. Nakon pozitivnog prepoznavanja *štetnog*, proces eliminacije zasniva se na pravilnom odabiru postupka neutralizacije i eliminacije pojedine vrste patogena. Pri tome postoje posebni principi odabira postupaka eliminacije jer postoji skup raznih sredstava i načina, od vrlo općenitih za sve vrste patogena, do vrlo specifičnih, a time i učinkovitijih, za određene vrste. Mehanizam otkrivanja i posljedične eliminacije patogena čini

kompleksna mreža kemijskih signala i interakcija, a samo otkrivanje se zasniva na prepoznavanju antigena, odnosno tvari na površini patogena, koje receptori elemenata imunološkog sustava prepoznaju kao *tuđe*. Samo određene vrste receptora imunoloških elemenata percipiraju razinu podudarnosti dovoljnu za prepoznavanje određene vrste antigena pa se prepoznavanje uspoređuje s principom ključa i brave.

2.1. Osnovni elementi prirodnog imunološkog sustava

Prirodni imunološki sustav naprednijih organizama kao što su kralježnjaci može se podijeliti na dvije osnovne komponente, različite po tipu mehanizama koji koriste, ali međusobno povezane [14, 176]:

- urođeni (nespecifični) dio imunološkog sustava
- stečeni (specifični, prilagodljivi) dio imunološkog sustava

Urođeni ili nespecifični dio imunološkog sustava (innate immune system), često skraćeno nazvan i *urođeni imunološki sustav*, dobiva se prije rođenja, odnosno prilikom nastanka organizma te je od tada u funkciji. Već neposredno nakon nastanka osnovnih dijelova organizma, urođeni dio imunološkog sustava u mogućnosti je prepoznati određene patogene kao što su mikrobi i pokrenuti njihovo uništenje. Urođeni dio imunološkog sustava čovjeka sposoban je prepoznati prilično velik broj patogena, odnosno stranih tvari, s kojima nikad ranije nije stupio u kontakt i nema prethodnu spoznaju o njima. Mehanizmima urođenog dijela imunološkog sustava se djeluje na najčešće i najopćenitije patogene kao što su uzročnici raznih bolesti s kojima se organizam susreće već od prvih trenutaka svog postojanja. Iako su urođeni mehanizmi otkrivanja i eliminacije zapravo prilično općeniti, vrlo su efikasni u većini osnovnih situacija susreta s patogenima, a tijekom života organizma nepromjenjivi su u vremenu i ne prilagođavaju se novim iskustvima imunološkog sustava organizma kod obrane od patogena.

Stečenim, specifičnim ili prilagodljivim dijelom imunološkog sustava (adaptive immune system), skraćeno nazvanim i *stečenim imunološkim sustavom*, naziva se skup mehanizama koji imaju sposobnost pamćenja svih dosadašnjih interakcija s patogenima te sposobnost učenja i prilagodbe na temelju tih iskustava. Rezultat tih značajki je prilagođena, brža i učinkovitija akcija imunološkog odziva kod ponovljenih infekcija, ali i kod infekcija dotad neviđenim patogenima, a koji su slični nekim od dotad prepoznatih. Smatra

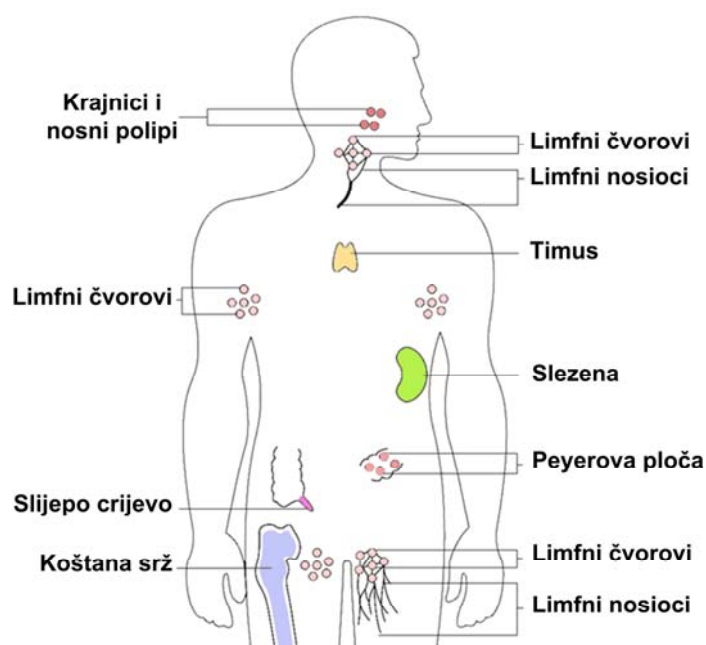
se da stečeni dio imunološkog sustava nadograđuje urođeni dio te se nakon niza godina zasebnih proučavanja urođenog i stečenog dijela imunološkog sustava i niza posljedičnih imunoloških, ali i računarskih modela zasnovanima samo na jednom od ta dva dijela, danas smatra da ih je zbog njihove visoke razine integracije i duboke suradnje praktički nemoguće odvojeno promatrati i proučavati. Temeljem računarstvu zanimljivih značajki prilagodbe i pamćenja, stečeni dio imunološkog sustava je prvi postao predmet detaljnijih istraživanja u području računarstva i pokušaja primjene osnovnih analogija mehanizama na umjetne imunološke sustave.

Osnovni pokretni elementi prirodnog imunološkog sustava su *leukociti* ili bijela krvna zrnca, a za njihovu proizvodnju, rast i razvoj zaduženi su nepokretni limfatični organi raspodijeljeni po cijelom organizmu. I urođeni i stečeni dio imunološkog sustava zasnivaju svoj rad na aktivnostima leukocita, no razlika je u tome što urođeni dio imunološkog sustava većinom posreduje putem granulocita, makrofaga i dendritičnih stanica, dok stečeni dio imunološkog sustava većinom posreduje putem limfocita, što je detaljnije objašnjeno kasnije u ovom poglavlju. U sljedećim potpoglavljima bit će detaljnije opisani organi i pokretni elementi imunološkog sustava, zatim sve razine obrane prirodnog imunološkog sustava, i na kraju detaljnije urođeni i stečeni dio imunološkog sustava.

2.1.1. Organi imunološkog sustava

Limfatične organe općenito možemo podijeliti na dvije skupine [14]: *primarne* ili *centralne limfatične organe* odgovorne za proizvodnju i sazrijevanje elemenata kao što su limfociti i *sekundarne* ili *periferne limfatične organe*, gdje se limfociti susreću s antigenskom stimulacijom pokrećući specifičnu imunološku reakciju (*adaptive immune response*) [52]. Pokretne komponente imunološkog sustava, kao što su limfociti B i limfociti T, obitavaju u limfatičnim organima.

Pod *primarne limfatične organe* ubrajaju se timus i koštana srž. *Timus* je prsna žlijezda s unutarnjim izlučivanjem koja ima ulogu u endokrinom sustavu i reguliranju količine kalcija kod rasta kostura, a kod prirodnog imunološkog sustava predstavlja okruženje za diferencijaciju limfocita T i proizvodnju hormonalnih faktora važnih za sazrijevanje limfocita T. *Koštana srž* ili *moždina* je mekano tkivo unutar dugih kostiju koje služi za proizvodnju krvnih zrnaca, uključujući crvena krvna zrnca i pločice, limfocite, monocite i granulocite u postupku hematopoeze, a u njoj se događa i diferencijacija limfocita B te procesiranje antigena.



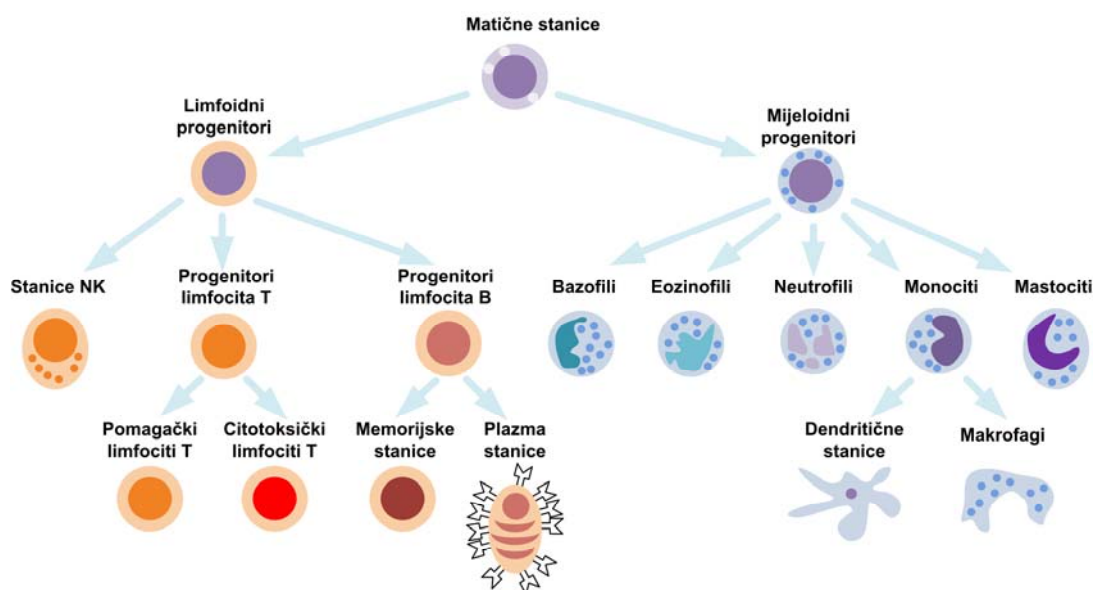
Slika 2.1 Anatomija i funkcionalne komponente prirodnog imunološkog sustava

Limfni čvorovi, krajnici, nosni polipi, slijepo crijevo, Peyerova ploča, slezena i limfne žile predstavljaju *sekundarne* ili *periferne limfatične organe*. *Limfni čvorovi* su male čvrste strukture tkiva koje služe za konvergenciju velikog broja limfnih žila koje sakupljaju izvanstanične tekućine iz tkiva i vraćaju je u krv. Stanična tekućina koja sadrži limfocite i antigene naziva se *limfa* i kontinuirano se proizvodi filtriranjem krvi. U limfnim čvorovima se fagocitozom filtrira limfa, a ondje se proizvode i limfociti, plazma stanice i protutijela. Limfni čvorovi služe kao mjesta za pohranu limfocita, kao i drugih

stanica imunološkog sustava, a u njima makrofagi i dendritične stanice predočavaju prepoznate antigene limfocitima. *Limfne žile* tvore mrežu kanalića kroz cijeli organizam koja prenosi limfu u krv i druge limfatične organe. *Krajnici* i *nosni polipi* su specijalizirani limfni čvorovi sa značajnom ulogom u obrani respiratornog sustava. Na sličan način, *slijepo crijevo* i *Peyerova ploča* su specijalizirani limfni čvorovi koji služe prvenstveno u obrani probavnog sustava. *Slezena* je veliki spužvasti organ koji sadrži limfocite B i T, makrofage, dendritične stanice, stanice prirodne ubojice i crvena krvna zrnca, a u njoj se izvodi eliminacija patogena iz krvi i antigena predočenih od makrofaga i dendritičnih stanica limfocitima.

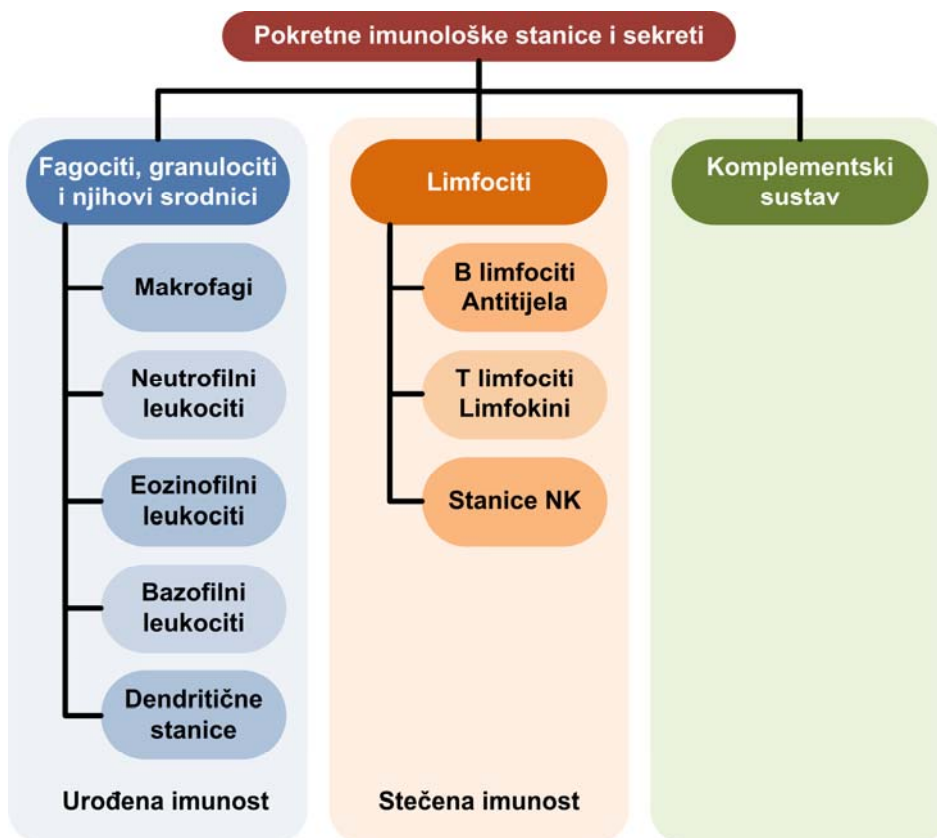
2.1.2. Pokretni elementi imunološkog sustava

U prirodnom imunološkom sustavu postoje razne vrste pokretnih stanica i sekreta koji služe kao *posrednici* ili *medijatori imunosti*. Prikazane su osnovne imunološke stanice (Slika 2.2) koje sudjeluju u imunološkim reakcijama čije su osnovne uloge opisane u ovom potpoglavlju, a neke i detaljnije obrađene u narednim potpoglavljima jer je njihova uloga bitna za imunološke mehanizme koji se preslikavaju u umjetne imunološke sustave.



Slika 2.2 Osnovne stanice imunološkog sustava

Osnovna podjela moguća je na elemente koji primarno posreduju u urođenoj ili stečenoj imunosti te se tako razlikuju limfociti i njihovi srodnici, fagociti, granulociti i njihovi srodnici te komplementarni sustav (Slika 2.3).



Slika 2.3 Pokretni elementi ili posrednici imunosti

Limfociti (mali leukociti ili bijela krvna zrnca) se proizvode u koštanoj srži, putuju krvnim i limfnim žilama te obitavaju u limfatičnim organima, gdje sazrijevaju i izvode imunološke funkcije. Limfociti na svojoj površini imaju receptore za određenu vrstu antigena, a načelno se sastoje od odmarajućih (*resting*) stanica koje se aktiviraju tek pri interakciji s odgovarajućim antigenom. Dvije osnovne populacije limfocita su limfociti B i limfociti T, a postoji i minorna populacija limfocita 0 (nula).

Limfociti B pri aktivaciji diferenciraju u *plazma stanice* (plazmocyte) koje izlučuju protutijela ili u *memorijske stanice* koje „pamte“ prethodne imunološke reakcije. Receptor limfocita B je vrsta molekularnog uzorka

protutijela spojenog na površinsku membranu limfocita koji se odvajaju i izlučuju prilikom aktivacije. Osnovna uloga limfocita B je proizvodnja i izlučivanje protutijela kao odgovor na vanjske invazivne proteine. *Protutijela* (*antibody*, antitijela) ili *imunoglobulini* (Ig) su specifični glikoproteini koji imaju sposobnost selektivnog spajanja s drugim proteinima, a njihova proizvodnja i spajanja s antigenom signaliziraju drugim stanicama početak akcije eliminacije mikroorganizama.

Limfociti koji sazrijevaju u timusu, nazivaju se *limfociti T* i imaju osnovnu ulogu u regulaciji aktivnosti drugih stanica ili u izravnom napadu na infektivne stanice, pa se stoga dijele na regulacijski i izvršni oblik. Osnovne vrste limfocita T su limfociti T_H ili pomagačke T stanice (*helper cells*), supresijski limfociti T, citotoksični limfociti T ili izvršne stanice T_K (*killer cells*), limfociti T s odgođenom preosjetljivošću (*delayed hypersensitivity T cells*) i memorijski limfociti T. *Pomagački limfociti T_H* potiču aktivaciju limfocita B, limfocita T i drugih stanica poput makrofaga. *Supresijski limfociti T* kontroliraju rad drugih stanica sprečavajući njihovu aktivaciju i aktivnost što je važno kod alergijskih i autoimunih reakcija. *Citotoksične izvršne stanice T_K* kao posrednici stanične imunosti sposobne su eliminirati mikrobiološke patogene, viruse ili stanice tumora. Kada se jednom aktiviraju i spoje, perforacijom površinskih membrana ubrizgavaju ubojite kemikalije u stanice i uzrokuju njihovu eliminaciju. *Limfociti T s odgođenom preosjetljivošću* proizvode citokine koji upravljaju imunološkim odzivom na staničnoj razini i fagocitozom. *Memorijski limfociti T* služe za pamćenje ranijih imunoloških reakcija. Jedna od osnovnih uloga limfocita T je u izlučivanju kemijskih poruka, konkretno limfokina i njihovih srodnika. *Citokini* su grupa proteinskih i peptidnih kemijskih spojeva koje luče stanice imunološkog sustava kako bi utjecale na ponašanje drugih stanica, ostvarujući međustaničnu komunikaciju pomoću kemijskih signala. *Limfokini* su citokini koje luče limfociti, a potiču rast stanica, aktivaciju i regulaciju te mogu eliminirati određene stanice ili

stimulirati makrofage. *Interleukini* su vrsta limfokina koja služi za međusobnu komunikaciju limfocita.

Stanice prirodne ubojice, prirodno-ubilačke stanice ili *stanice NK* (*natural killer cells*) iz skupine limfocita 0 sadrže granule s kemikalijama koje nakon spajanja ubrizgavaju u stanicu koju žele eliminirati. Napadaju prvenstveno tumore i mikrobe te ne koriste posebne mehanizme stimulacije i prepoznavanja antigena, a dodatno izlučuju limfokine. Prvenstveno služe u eliminaciji štetnih *vlastitih* stanica, izmijenjenih zbog zaraze virusom, oštećenja, mutacije ili nekog drugog razloga. *Fagociti, stanice ždernače ili stanice proždirači* imaju sposobnost proždiranja bakterija i drugih stranih tijela postupcima sličnim gutanju (*ingest*) i probavljanju (*digest*), a najpoznatiji su makrofagi ili velike fagocitne stanice, neutrofilni leukociti i monociti. *Monociti* su bijela krvna zrnca nepravilnog oblika i velike jezgre koja kolaju krvlju i migriraju u tkiva gdje se transformiraju u makrofage. *Makrofagi* probavljaju razne mikroorganizme procesom fagocitoze, ali i predočavaju antigene probavljenih mikroorganizama limfocitima T te imaju značajnu ulogu kod aktivacije imunološke reakcije. *Granulociti* ili polimorfonuklearni leukociti su posebna vrsta bijelih krvnih zrnaca koja sadrže ubojite citoplazmatske granule ispunjene kemikalijama, odnosno enzimima. *Neutrofili* ili neutrofilni leukociti su najčešća vrsta granulocita i imaju značajnu ulogu kod urođene imunosti. Uloga *eozinofila* ili eozinofilnih leukocita je u obrani organizma od infekcija uzrokovanih parazitima. Uloga *bazofila* ili bazofilnih leukocita još nije detaljno objašnjena, iako je poznato da sadrže snažne kemikalije te sudjeluju u alergijskim reakcijama. Bazofili, zajedno s *mastocitima* i *trombocitima*, pripadaju u skupinu *posredničkih stanica*. *Dendritične stanice* su najčešće prisutne u tkivima koja su u kontaktu s okolinom organizma kao što je koža, sluznica nosa, pluća i crijeva, a kada se aktiviraju migriraju u limfatična tkiva i međusobno djeluju s limfocitima B i T u imunološkoj reakciji (poglavlje 2.2.8.).

Stanice koje imaju sposobnost predočavanja antigena drugim stanicama nazivaju se *predočne stanice antigena*, stanice koje predočavaju antigen ili APC (*antigen presenting cells*), a predočavanje se izvodi kao proces razdvajanja antigena na peptide koji se posljedično predočuju na površini stanica kako bi ih druge stanice, najčešće limfociti T, mogli prepoznati. Određeni tipovi fagocita, kao što su makrofagi i dendritične stanice, mogu probaviti antigen i nakon procesiranja predočiti njegove peptide na svojoj površini, ali i limfociti B imaju sličnu sposobnost predočavanja antigena.

Peptide mogu predočiti i proteinske molekule glavnog kompleksa gena tkivne podudarnosti ili MHC (*major histocompatibility complex*). Molekule MHC dohvaćaju polipeptide iz unutrašnjosti stanice i predočuju ih na površini stanice, kako bi ih opet posljedično mogli prepoznati limfociti T. Molekule MHC postoje u tri razreda, a kod čovjeka se nazivaju HLA (*human leukocyte antigens*). Molekule MHC razreda I (MHC-I) predočuju endogene antigene, najčešće nastale od proteina virusa ili tumora, citotoksičnim limfocitima T. Molekule MHC razreda II (MHC-II) se nalaze samo u specifičnim stanicama, uključivo makrofage, dendritične stanice i aktivirane limfocite B i T te predočuju egzogene antigene, najčešće nastale od probavljenih dijelova stanica bakterija ili virusa, pomagačkim limfocitima T. Molekule MHC razreda III (MHC-III) služe kod komponenti komplementa i citokina.

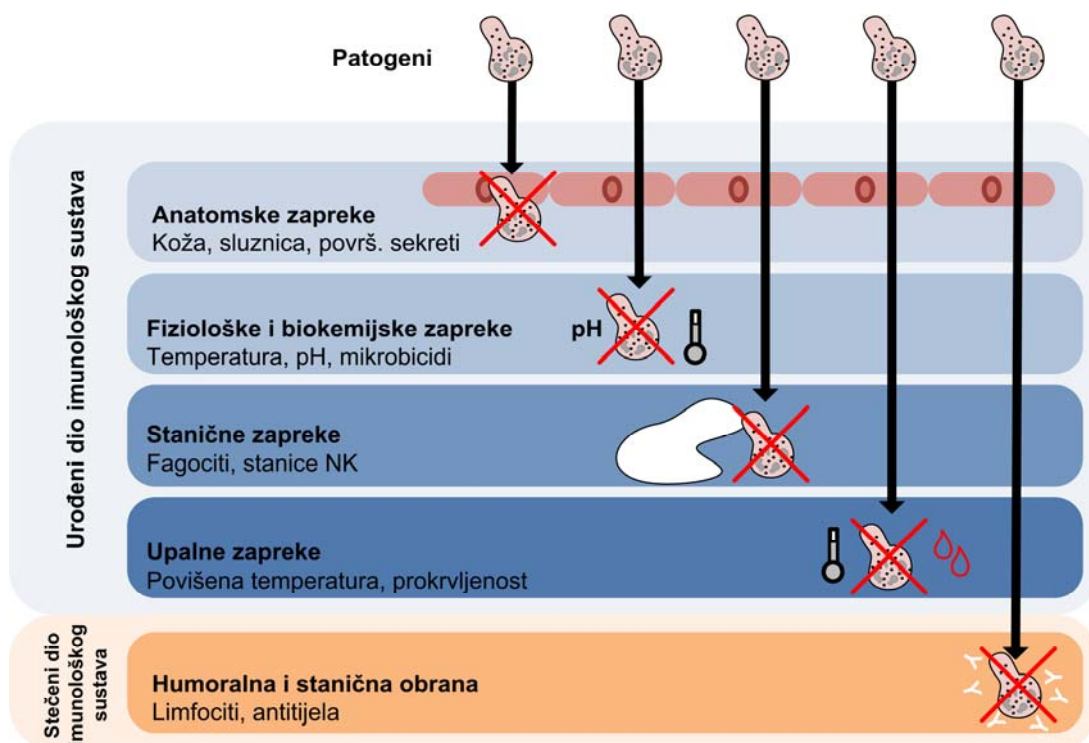
Komplementski sustav (complement system), sustav komplementa ili skraćeno *komplement* sastoji se od tridesetak bjelančevina koje po uočavanju mikroorganizma uzrokuju lančanu reakciju na površini patogena nazvanu *komplementska kaskada (complement cascade)*, a čiji su rezultati pokretanje upalnog procesa i fagocitoze, liza, opsonizacija protutijelima i drugi. Na taj način komplementski sustav pomaže klasičnoj imunološkoj reakciji što rezultira bržom i učinkovitijom eliminacijom patogena.

Ovisno o vrsti izvršnog mehanizma, postoje dvije vrste obrane organizma: humoralna i stanična [176]. Kod *humoralne obrane* posrednici su tvari topljive u tjelesnim tekućinama, odnosno krvi i limfi, koje djeluju na patogene i toksine u izvanstaničnim tekućinama. Kod *stanične* ili *celularne obrane* posrednici su same stanice gdje mehanizmi djeluju na patogene nastanjene unutar stanica domaćina.

2.1.3. Razine obrane imunološkog sustava

Prirodni imunološki sustav ima višerazinsku arhitekturu (Slika 2.4) te su obrambeni i regulacijski mehanizmi podijeljeni [14, 176] na razine:

- Fizička razina obrane i anatomske zapreke
- Fiziološka i biokemijska razina obrane
- Stanične zapreke urođenog dijela imunološkog sustava
- Upalne zapreke
- Humoralna i stanična obrana stečenog dijela imunološkog sustava



Slika 2.4 Razine obrane prirodnog imunološkog sustava

Anatomska barijera je prva razina obrane, a sastavljena je od kože, sluznice i tvari u površinskim sekretima. Dodatno, obrambeni mehanizmi uključuju zapreke poput nosnih dlačica i sluzi, potpomognute mehaničkim postupcima poput kašlja ili kihanja, kao i druge lokalne antimikrobne tvari u koži i sluznici respiratornog i probavnog sustava. Druga razina obrane sastoji se od *fizioloških i biokemijskih zapreka* te mehanizama humoralne obrane. Mikroorganizme uništavaju želučane kiseline i enzimi iz sline, znoja i suza. Nepovoljna okolina s promijenjenim pH faktorom, temperaturom većom od okoline i povećanom koncentracijom kisika negativno utječe na preživljavanje patogena. Izvanstanične tekućine, makrofagi i komplementarni sustav sadrže i mikrobicidne tvari, kao što su C-reaktivni proteini, lizozimi, interferon, betalizini i drugi, koji vezivanjem raznih spojeva i enzima na bakterije i mikroorganizme, postupcima poput probijanja staničnih membrana, fagocitozom ili neutralizacijom uništavaju patogene. *Stanične zapreke* čine treću, celularnu razinu obrane zasnovanu na djelovanju fagocita, stanica NK, limfocita T_K i drugih izvršnih stanica. Opsonizacija je proces kojim komponente imunološkog sustava i komplementi označavaju štetne stanice, bakterije i toksine kao ciljeve eliminacije fagocitozom. Djelovanje različitih vrsta stanica ubojica dodatno čisti organizam od *vlastitih* štetnih stanica ili patogena. Slijedi četvrta razina obrane koja koristi *upalu*, univerzalnu reakciju na različite vrste oštećenja organizma, u obliku povećanja tjelesne temperature i prokrvljenosti u inficiranom području, koje za posljedicu ima smanjenu učinkovitost uzročnika i povećanu učinkovitost imunološke reakcije povećanjem koncentracije pokretnih elemenata imunološkog sustava. Zadnja, peta razina obrane uključuje specifičnu imunološku reakciju stečenog dijela prirodnog imunološkog sustava koja je detaljno opisana u potpoglavlju 2.1.5.

Svrha prirodnog imunološkog sustava nije samo zaštita od vanjskih ugroza, već je vrlo bitna reakcija na štete nastale u samom organizmu uzrokovane greškama pri dijeljenju, mutacijama, onkogenim virusima i drugim uzrocima. Osnovna svrha imunološkog sustava može se predstaviti i

kao održavanje individualnosti organizma i integriteta genetske definicije [14]. Kod kralježnjaka i drugih naprednijih organizama koji posjeduju i stečenu imunost, postoje stotine bilijuna stanica s točno definiranim ulogama u organizmu, koje trebaju sinergijski surađivati u radu kao cjelina. Kako bi organizam s izuzetno velikim brojem komponenata mogao funkcionirati i održavati stalnu dinamičku ravnotežu, osnovna pretpostavka kod ovako složenog sustava s mnogo autonomnih dijelova podrazumijeva iznimno velik protok informacija i kontinuiranu suradnju svih podsustava, od kojih su najvažniji endokrini, živčani i imunološki sustav.

2.1.4. Urođeni dio imunološkog sustava

Urođena ili *nespecifična imunost* [14] uključuje sve anatomske, fizičke, fiziološke, biokemijske i neke stanične zapreke te djeluje kao glavna obrana organizma od raznih virusa, bakterija i mikroorganizama, koristeći razne mehanizme kako štetne tvari ne bi ušle u organizam. Ako patogeni ipak prodru kroz zapreke i uđu u organizam, humoralna i celularna obrana imaju zadaću eliminirati ih. Urođeni dio imunološkog sustava odrađuje većinu osnovnih zadaća obrane organizma od najčešćih uzročnika bolesti te ima vrlo brzu reakciju, za razliku od stečenog dijela imunološkog sustava koji se aktivira tek nakon određenog vremena, često nakon nekoliko dana. Iz samog naziva se zaključuje da je urođeni dio imunološkog sustava prisutan je u organizmu od samog početka, odnosno nastanka organizma, kod čovjeka već u prenatalnom razdoblju te s vremenom i iskustvom ne mijenja svoj način funkcioniranja. Urođeni dio ne sadrži mehanizme učenja, klasifikacije i pamćenja tako da reagira samo na nespecifične uzročnike, a mehanizam prepoznavanja se temelji na otkrivanju općenitih uzoraka molekula koje se nalaze na patogenima. U općem slučaju, urođeni dio prirodnog imunološkog sustava nije pretjerano djelotvoran kod dijela specifičnih napada na organizam pa se u slučaju nedovoljno učinkovite obrane od strane urođenog dijela imunološkog sustava pokreće imunološka reakcija stečenog dijela,

kojoj dodatno pomaže i rad urođenog dijela te onda oba dijela sinergijski uspješno rješavaju ugrozu.

Površinski receptori fagocita poput makrofaga i neutrofila zovu se *receptorima raspoznavanja uzoraka* ili PRR (*pattern recognition receptors*) te prepoznaju većinu molekularnih uzoraka na površini patogenih mikroorganizama i posljedičnim spajanjem stimuliraju lučenje sekreta aktivnih molekula, stimulatora aktivnosti drugih stanica, kao i proždiranje samih mikroorganizama. Receptori se izrađuju i kodiraju u centrima zametaka (*germinal center*), a sposobni su prepoznati molekularne uzorke koje sadrže samo vanjski mikroorganizmi. Makrofagi i monociti izlučuju i određene vrste citokina, nazvanih *monokini*, koji imaju ulogu u aktivaciji drugih stanica sličnu limfokinima. Signal receptora se uvijek smatra pozitivnim prepoznavanjem molekularnih uzoraka patogena, nazvanih još i *molekularni uzorci pridruženi patogenima* ili PAMP (*pathogen associated molecular patterns*), budući da *vlastite* stanice nikad ne sadrže takve molekularne uzorke. Ovakav mehanizam onemogućava nenamjerne napade na *vlastito* uzrokovane krivim prepoznavanjem jer je prepoznavanje *tuđeg* jednoznačno. Nakon raspoznavanja uzoraka PAMP događa se aktivacija izvršnih mehanizama poput fagocitoze, sintetske indukcije peptida i dušikovog oksida, kao i izgradnja upalnih citokina i kemokina zaduženih za regulaciju odgovarajućeg mehanizma stečenog dijela imunološkog sustava i dovođenje limfocita na područje infekcije. Kostimulatorne molekule koje temeljem prepoznavanja patogena od strane receptora PRR potiču rad mehanizama stečene imunosti, predstavljaju još jedan oblik suradnje urođenog i stečenog dijela imunološkog sustava.

Prepoznavanje antigena u specifičnoj imunološkoj reakciji te alternativno prepoznavanje toksina i lipopolisaharida u bakterijama pokreće komplementski sustav i aktivira dotad neaktivne elemente koji postoje u

tjelesnim tekućinama, a koji posljedično sudjeluju u upalnoj reakciji putem kemotaksoze, opsonizacije, anafilaksije i lize.

Kod mehanizama urođene imunosti dendritične stanice služe kao predočne stanice antigena te imaju glavnu ulogu u prikupljanju i predočavanju antigena elementima stečene imunološke reakcije. Nakon prikupljanja antigena dendritične stanice ulaze u proces sazrijevanja prilikom kojeg reagiraju na odnos signala u okolnom tkivu. Nekrotični signali i signali PAMP uzrokuju potpuno sazrijevanje dendritične stanice u zrelo stanje, u kojem se prilikom predočavanja antigena luče odgovarajući citokini koji potiču aktivaciju limfocita T i stimuliraju daljnji imunološki odziv stečenog dijela sustava uporabom limfocita T i limfocita B. Apoptopični signali uzrokuju sazrijevanje stanice u konačno poluzrelo stanje u kojem se luče citokini koji potiskuju daljnju aktivaciju imunološkog odziva. Upalni signali nemaju ulogu u odabiru daljnjih akcija, već samo pojačavaju ostale signale, bez obzira da li se radi o smjeru aktivacije ili potiskivanja daljnje imunološke reakcije stečenog dijela imunološkog sustava. Na opisani način dendritične stanice upravljaju aktivacijom limfocita te se može reći da u ovom procesu urođeni dio imunološkog sustava može upravljati odzivom stečenog dijela.

2.1.5. Stećeni dio imunološkog sustava

Za razliku od urođenog dijela imunološkog sustava koji načelno utvrđuje uzorke različite od *vlastitog*, *stećeni dio imunološkog sustava*, nazvan još i *specifični* ili *prilagodljivi*, ima osnovnu ulogu u prepoznavanju *specifičnih* vrsta patogena i njihovih antigena te odabiru i aktivaciji odgovarajućeg najučinkovitijeg selektivnog izvršnog mehanizma. *Antigeni* su složene organske molekule proteinske ili polisaharidne strukture koje receptori limfocita mogu prepoznati. Pozitivna identifikacija prilikom prepoznavanja izvodi se nad *tuđim*, isto kao i kod urođenih mehanizama, no ovdje postoje i mehanizmi pamćenja prethodnih susreta sa sličnim antigenima, što prilikom ponovnog prepoznavanja uzrokuje pojačanu i bržu sekundarnu reakciju.

Stečenu imunost, prema načinu stjecanja, dijelimo na [176]:

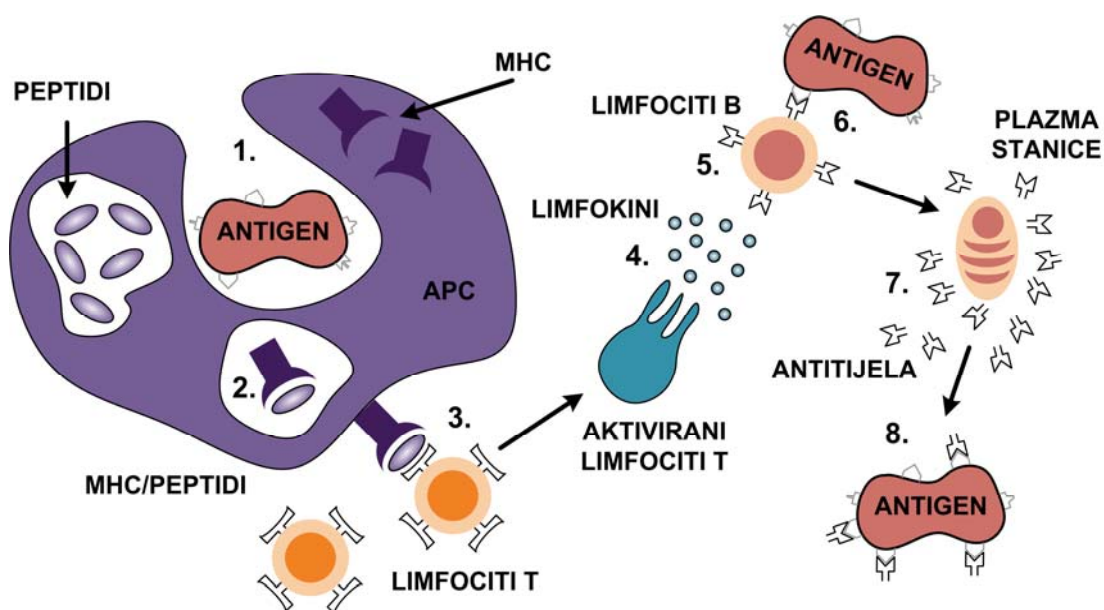
- aktivnu stečenu imunost – stečenu djelovanjem organizma
 - stečenu prirodnim načinom – npr. prebolijevanjem bolesti
 - stečenu umjetnim načinom – npr. cijepljenjem
- pasivnu stečenu imunost – stečenu prijenosom seruma
 - stečenu prirodnim načinom – npr. putem posteljice
 - stečenu umjetnim načinom – npr. seroterapija
- adoptivnu stečenu imunost – stečenu prijenosom limfocita

Limfociti B i T su glavni posrednici u djelovanju stečene imunološke reakcije. Limfociti se proizvode u koštanoj srži, a tijekom svog životnog vijeka sazrijevaju i razvijaju se u određene podvrste. U organizmu čovjeka obitava otprilike 10^{12} limfocita od kojih se 10^7 dnevno obnavlja. Površinski receptori kojima su limfociti prekriveni određuju vrstu antigena na koje će reagirati, a time i podvrstu samih limfocita. Humoralna imunost se zasniva na međudjelovanju limfocita B i antigena, a kao posrednike koristi protutijela koje izlučuju plazma stanice i koji kolaju tjelesnim tekućinama, dok kod stanične imunosti posreduju podvrste izvršnih limfocita T i citokini.

Nezreli ili *naivni* limfociti B su proizvedeni limfociti u koštanoj srži koji još nisu bili u kontaktu s antigenom. Nakon prvog kontakta s antigenom oni sazrijevaju u *zrele* limfocite B koji diferenciraju na plazmene i memorijske limfocite. *Memorijski limfociti B* ili *memorijske stanice* služe kao stanice s efektom pamćenja prethodnih susreta, a osnovna uloga *plazmenih limfocita B* ili *plazma stanica* je izlučivanje protutijela. Protutijela su *slobodni* receptori, koji su se odvojili s površine limfocita, s glavnom ulogom u prepoznavanju antigena. Dodatno, pomagački limfociti T_H i supresijski limfociti T reguliraju aktivnosti limfocita B i citotoksičnih izvršnih limfocita T_K , koji služe kao eliminacijske stanice.

Mehanizam preslagivanja gena zadužen je da svaki novoprodukcijeni limfocit u koštanoj srži ili timusu sadrži drugačije receptore kako bi mogao

prepoznati drugačije antigene. Svaki limfocit može prepoznati samo određeni tip antigena, ali s obzirom na milijune proizvedenih limfocita s različitim receptorima, ukupna populacija limfocita sposobna je prepoznati milijune različitih antigenskih uzoraka.



Slika 2.5 Prikaz osnovnih imunoloških procesa prepoznavanja i aktivacije

Na temelju prethodno opisanih mehanizama, može se zaključiti da su osnovne značajke imunološke reakcije prepoznavanje, specifičnost, pamćenje i različitost. Opći slučaj osnovnog imunološkog procesa (Slika 2.5) može se pojednostavnjeno prikazati sljedećim koracima:

1. Makrofag kruži organizmom i proždire patogene i njihove antigene, koji se posljedično dijele u manje molekularne uzorke nazvane *antigenskim peptidima*
2. Dijelovi peptida se unutar makrofaga spajaju s proteinskim molekulama MHC koje se naknadno u obliku MHC/peptidnog kompleksa predočuju na površini makrofaga kao predočne stanice antigena APC
3. Površinski receptori limfocita T sposobni su prepoznati MHC/peptidne komplekse

4. Pozitivno prepoznavanje aktivira limfocit T koji se dijeli i počinje lučiti limfokine
5. Limfokini stimuliraju druge stanice kao što su limfociti B
6. Stimulirani limfociti B sposobni su, za razliku od limfocita T koji su prepoznali MHC/peptidni kompleks nastao od antigena, izravno prepoznati antigene, a pozitivno prepoznavanje aktivira limfocit B
7. Aktivirani limfocit B se množi i diferencira na:
 - a. plazma stanice koje izlučuju velike količine protutijela, a koje su po građi identične površinskim receptorima limfocita B
 - b. memorijske stanice s efektom pamćenja koje nastavljaju cirkulirati organizmom omogućavajući bržu reakciju ako naiđu na isti antigen
8. Protutijela prepoznaju antigene i spajanjem s njima neutraliziraju patogen ili ubrzavaju eliminaciju pomoću stanica čistača ili komplementskog sustava

2.2. Osnovni imunološki procesi

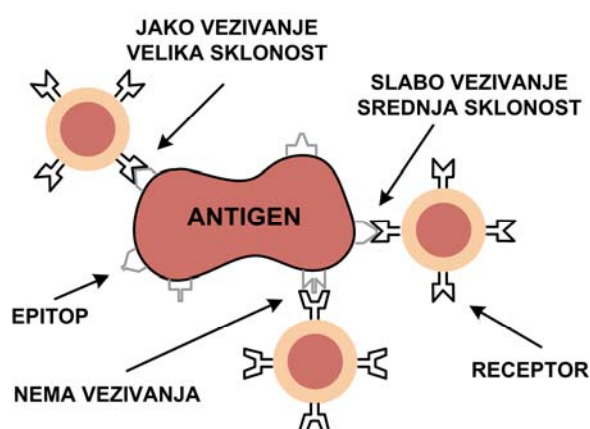
Osnovni mehanizmi koji se događaju u imunološkom sustavu i opisuju funkcioniranje pojedinih dijelova samog sustava nazivaju se imunološkim procesima. Kako bi se mogli razumjeti imunološki mehanizmi čije su analogije važne kod izrade algoritama umjetnih imunoloških sustava, u ovom potpoglavlju opisuju se osnovni imunološki procesi.

2.2.1. Prepoznavanje

U svojoj osnovi proces prepoznavanja se zasniva na sposobnosti površinskih receptora limfocita B i limfocita T da raspoznaju različite antigene. Osnovna razlika je u tome što receptori limfocita B (BCR, *B cell receptor*) mogu prepoznati slobodne antigenske uzorke, dok receptori limfocita T (TCR, *T cell receptor*) mogu prepoznati antigene predočene od predočnih stanica antigena, kao što su površinske molekule MHC (Slika 2.5). U ovom potpoglavlju opisana je struktura osnovnih stanica, molekularnih uzoraka i njihovih dijelova kako bi se detaljnije objasnio proces prepoznavanja u kojem sudjeluju.

Protutijela su po svojoj građi identična površinskim receptorima limfocita B spojenih sa staničnom membranom, ali su proizvedena nakon aktivacije imunološke reakcije oslobađanjem od limfocita, kako bi se mogla spojiti s prepoznatim antigenom i pokrenuti eliminacijske aktivnosti. Svaki limfocit B sadrži točno određenu vrstu receptora pa zato proizvodi i određenu vrstu protutijela koja prepoznaju samo jednu određenu vrstu antigena po principu *monospecifičnosti*. Prepoznavanje se izvodi na principu molekularne komplementarnosti, odnosno kompatibilnosti dijela strukture površinskog dijela antigena zvanog *epitop* i receptora limfocita (Slika 2.6). Dok se na monoklonalnom limfocitu B nalazi samo određena vrsta receptora, antigeni na svojoj površini znaju imati više različitih vrsta epitopa, što znači da mogu biti prepoznati od više receptora različitih limfocita B. Trajanje veze koja se

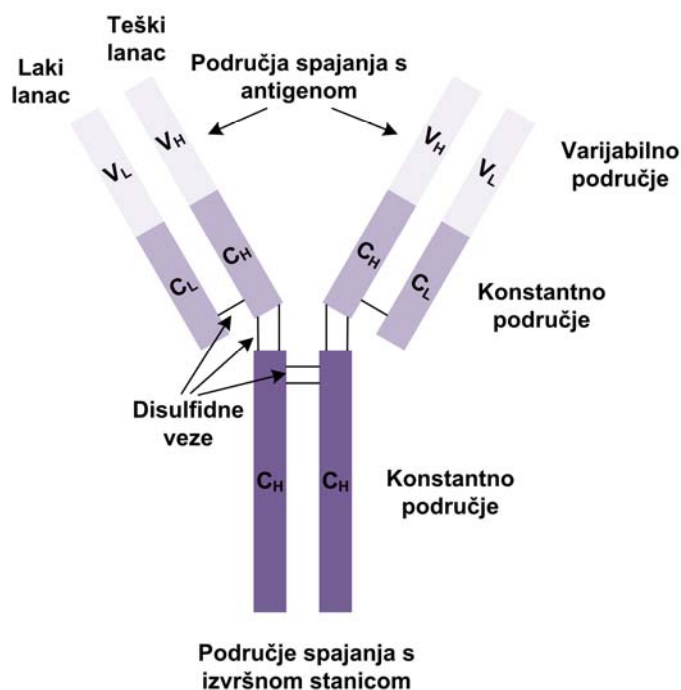
uspostavlja nakon uspješnog prepoznavanja proporcionalno je razini sukladnosti, a *avidnost* označava ukupnu jačinu vezivanja svih receptora ili protutijela prema određenom antigenu. Prema dosadašnjim istraživanjima u imunologiji smatra se da je za aktivaciju limfocita potrebno prepoznavanje antigena od 1‰, odnosno stotinjak od ukupnog broja od oko 10^5 receptora limfocita, što se naziva *pragom aktivacije*. Do aktivacije neće doći ako je koncentracija antigena premalena pa se ne može angažirati dovoljan broj receptora ili ako ne postoji dovoljna sličnost receptora i antigenskih epitopa.



Slika 2.6 Prepoznavanje antigenskih epitopa od receptora limfocita B

Ako se detaljno promotri receptor, odnosno molekula protutijela identične građe, može se uočiti oblik slova Y, koji se sastoji od simetričnih polipeptidnih lanaca u *varijabilnom području* (*V-region*) i *konstantnom području* (*C-region*), u *teškim lancima* (H, *heavy*) i *lakim lancima* (L, *light*) (Slika 2.7). Varijabilno područje služi za prepoznavanje i spajanje s antigenom (*antigen binding site*), a sadrži dva identična dijela V_H i V_L , dok konstantno područje koje se sastoji od dijelova C_H i C_L spaja receptor s izvršnom stanicom, odnosno limfocitom B. Po molekularnom sastavu ova se područja razlikuju pa se konstantni dio sastoji od ugljično-terminalnih područja, a varijabilni dio od amino-terminalnih *komplementarno određujućih* područja (CDR, *complementary determining regions*). Dijelovi protutijela se nazivaju determinantama i imaju različite uloge pa tako *izotipske* determinante određuju izotip, odnosno vrstu protutijela, *alotipske*

determinante određuju razlike unutar iste vrste, a *idiotipske* determinante određuju specifičnost protutijela i služe kod međudjelovanja protutijela.



Slika 2.7 Građa protutijela

Izotip predstavlja nepromjenjivi dio protutijela koji se spaja na izvršne stanice te postoji samo u pet oblika imunoglobulina, kao monomeri IgD, IgE i IgG, dimer IgA i pentamer IgM. Izotip receptora ili protutijela je određen i stanjem zrelosti stanice iz koje je potekao, a određuje izvršni mehanizam koji će biti korišten kod eliminacije patogena [14]. Protutijela najčešće doprinose imunološkoj reakciji sustava kroz neutralizaciju, opsonizaciju i aktivaciju komplementa.

Termin *somatske hipermutacije* označava višestruke mutacije i kombinatorne rekombinacije genskih segmenata iz biblioteke genoma koje uzrokuju različitost repertoara genskih informacija kodiranih u genomu. Procesom somatske hipermutacije koji uključuje postupke preslagivanja gena, transkripcije, spajanja i translacija, iz niza genskih segmenata genoma kromosoma kodiraju se polipeptidni lanci protutijela. Antigenski epitopi

teoretski postoje u više od 10^{16} različitih oblika pa je potrebno da organizam može stvoriti odgovarajuće populacije s 10^{16} različitih vrsta protutijela. Kvantitativno u organizmu postoji približno 10^{20} protutijela od kojih se dnevno obnavlja 1%.

Receptori limfocita T su strukturno drugačiji od receptora limfocita B i umjesto slobodnih antigena prepoznaju antigene predočene molekulama MHC/peptidnih kompleksa. Prije je spomenuto da molekule MHC vežu fragmente prerađenih proteinskih lanaca te ih predočavaju na površinskim molekulama MHC/peptidnih kompleksa. U procesu prepoznavanja postoje određene razlike jer molekule MHC-I predočuju proteine sintetizirane unutar predočne stanice antigena kao što su virusni proteini, a molekule MHC-II koje postoje samo u aktiviranim limfocitima, dendritičnim stanicama i makrofagima predočuju izvanstanične antigene poput bakterija. Razlike su očigledne i u prepoznavanju jer izvršni limfociti T_K prepoznaju virusom zaražene stanice pomoću MHC-I/peptidnih kompleksa, dok pomagački limfociti T_H prepoznaju MHC-II/peptidne komplekse.

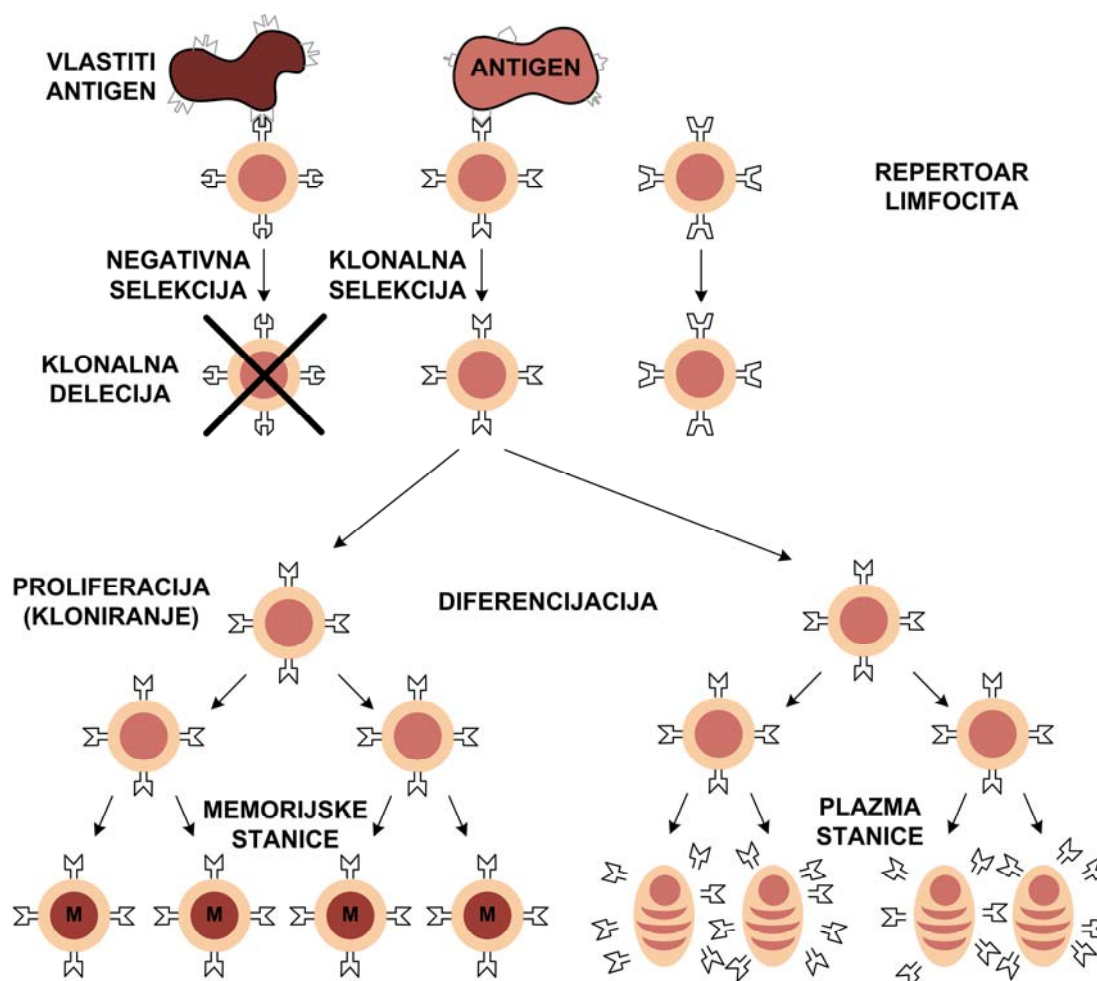
Za razliku od receptora limfocita B, receptor limfocita T (TCR, *T cell receptor*) se nikad ne odvaja od površine limfocita T i posjeduje samo jedno područje spajanja. Receptor limfocita T sastoji se od četiri polipeptidna lanca u varijabilnom i konstantnom području od kojih su po dva simetrična polipeptidna lanca spojena disulfidnim mostom, a različitost repertoara postiže se postupcima sličnim kao kod produkcije receptora limfocita B. Kod procesa prepoznavanja limfocit T mora biti sposoban prepoznati *vlastite* i *tuđe* molekularne uzorke, što se postiže korištenjem kostimulatornog signala koji određuje da li će se dogoditi aktivacija ili će se razviti tolerancija. Limfociti T najviše doprinose u staničnoj imunosti reakcijama na agresivne stanice kod tumora, virusnih infekcija i preosjetljivosti, mehanizmima prepoznavanja antigena i posljedičnom aktivacijom i proliferacijom stanica te lučenjem limfokina koji potiču mobilizaciju drugih stanica.

2.2.2. Teorija klonalnog odabira

Osnovni skup mehanizama koji opisuju imunološku reakciju na antigensku stimulaciju naziva se *teorija klonalnog odabira* ili *selekcije (clonal selection theory)* [23]. Dio ovog procesa koji se događa unutar centara zametaka (GC, *germinal center*) u limfnim čvorovima i označava proliferaciju aktiviranih limfocita koji će diferencirati u sekrecijske stanice, naziva se još i *klonalna ekspanzija (clonal expansion)*. S obzirom da svaki limfocit ima različite receptore samo određeni limfociti mogu prepoznati određeni antigen i aktivirati se, a pretpostavka je da će proliferirati i diferencirati samo one stanice koje su sposobne prepoznati antigene. Razlika između ponašanja limfocita T i limfocita B je u tome što limfociti B tijekom reprodukcije prolaze kroz proces somatske mutacije koji rezultira proizvodnjom plazmenih stanica koja izlučuju protutijela, a limfociti T ne prolaze mutaciju te rezultiraju izvršnim limfocitima T_K i pomagačkim limfocitima T_H koji izlučuju limfokine.

Budući da svaki limfocit B može proizvesti samo određenu vrstu protutijela specifičnu za određeni antigen, mutacija limfocita B rezultira povećanjem različitosti repertoara limfocita B, a što u konačnici znatno povećava sposobnost prepoznavanja antigena i učinkovitost imunološke reakcije. Prepoznavanje antigena od receptora limfocita B uz dodatni kostimulacijski signal (*costimulatory signal*) poslan od pomagačkih limfocita T_H koji stimulira limfocit B za posljedicu ima proliferaciju, odnosno dijeljenje i sazrijevanje limfocita B u kratkoživuće stanice koje izlučuju protutijela nazvane *plazma stanice* i u stanice sa svojstvom pamćenja prethodnih prepoznavanja nazvane *memorijske stanice* (Slika 2.8). Zanimljivo je da se određeni broj protutijela proizvodi i tijekom procesa dijeljenja, iako su daleko najveći proizvođači protutijela plazma stanice. Očigledno, memorijske stanice su predodređene za određeni antigen temeljem primarne reakcije koja ih je i stvorila. Memorijske stanice kruže organizmom u tjelesnim tekućinama i nikada ne proizvode protutijela, ali pri sljedećoj izloženosti antigenskoj

stimulaciji aktiviraju ubrzani proces proliferacije u plazma stanice. Bitno je napomenuti da se potencijalno opasni limfociti greškom sposobni prepoznati antigenske uzorke koji su sastavni dio organizma, odnosno *vlastite* antigene (*self-antigens*), eliminiraju iz repertoara već prije sazrijevanja postupkom *negativne selekcije*, što je detaljnije opisano u potpoglavlju 2.2.4.



Slika 2.8 Prikaz mehanizama teorije klonalnog odabira

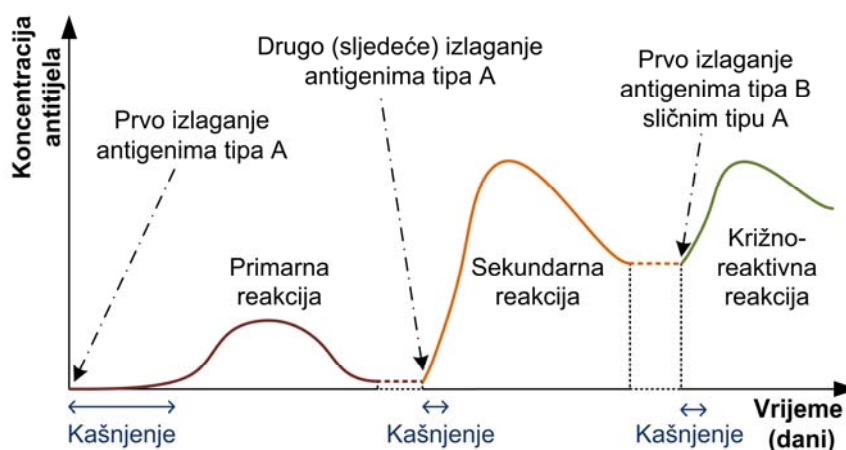
Iz navedenog je vidljivo (Slika 2.8) da se teorija klonalne selekcije zasniva na mehanizmima *prepoznavanja* antigena, *klonalne ekspanzije* koja označava proliferaciju i diferencijaciju limfocita u zrelo stanje, principu *monospecifičnosti* sadržanom u fenotipskoj restrikciji prepoznatog molekularnog uzorka na jednu diferenciranu stanicu i memoriranje tog uzorka kod kloniranja, *somatskoj hipermutaciji* kroz višestruke nasumične genetske

promjene koje rezultiraju različitošću repertoara te pratećem mehanizmu *negativne selekcije* odgovornom za eliminaciju diferenciranih limfocita reaktivnih s *vlastitim* antigenima.

Učenje povećava subpopulaciju limfocita dokazane korisnosti, a ukupna populacija limfocita odražava aktualno antigensko okružje u kojem organizam obitava. Uspješnost imunološke reakcije određuje i odnos veličine populacije limfocita koji prepoznaju određeni antigen u odnosu na veličinu populacije tog antigena, što odgovara mehanizmu *lovac-lovina (predator-prey)* [182]. Iako ukupan broj limfocita u organizmu nije potpuno konstantan, ipak se kreće u nekim razmjerima, stoga postoji mehanizam koji povećanjem subpopulacije određenih korisnih limfocita smanjuje subpopulacije s receptorima koji nisu dokazali svoju korisnost.

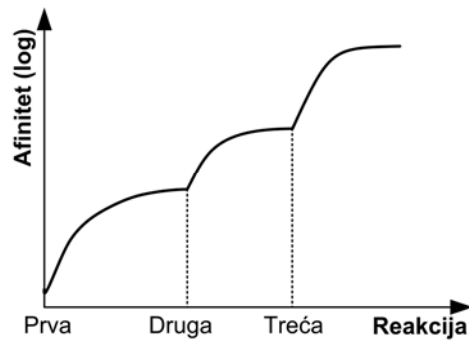
Memorijske stanice imaju ulogu u učinkovitijoj imunološkoj reakciji pri sljedećim susretima s istim antigenskim uzorkom koja se očituje u bržoj i točnijoj reakciji te se mehanizmom kontinuiranog učenja povećava sa svakim sljedećim susretom. Slika 2.9 prikazuje učinkovitost imunološke reakcije na antigen u primarnoj, sekundarnoj i križno reaktivnoj situaciji. *Primarna reakcija* limfocita na antigen sadrži određeni period kašnjenja koji će proći dok se ne izvede cjelovita imunološka reakcija i počnu se proizvoditi protutijela. Nakon eliminacije infekcije patogena koncentracija protutijela opada i ostaje na toj razini do sljedećeg susreta s patogenom koji se može dogoditi u bližoj ili daljoj budućnosti, ali i nikad više. Kod *sekundarne reakcije* vrijeme kašnjenja imunološke reakcije je znatno kraće, a produkcija protutijela je snažnija i traje dulje. Očigledno je da je sekundarna reakcija znatno više učinkovita, a uzročna količina antigena potrebna za stimulaciju je dokazano manja. Treći oblik imunološke reakcije nazvan *križno reaktivna reakcija* označava reakciju koja iskazuje sposobnost poopćavanja i pamćenja, budući da se događa kod sekundarne reakcije na antigen strukturno sličan antigenu iz primarne reakcije, ali ne identičan, a prisutna je kod cijepljenja.

Temeljem principa *križne reaktivnosti* (*cross reactivity*) relativno mali skup limfocita sposoban je prepoznati širok skup različitih antigena dovoljno slične strukture, a svojstvo *multispecifičnosti* osigurava raspoznavanje različitih molekularnih struktura od strane istog limfocita.



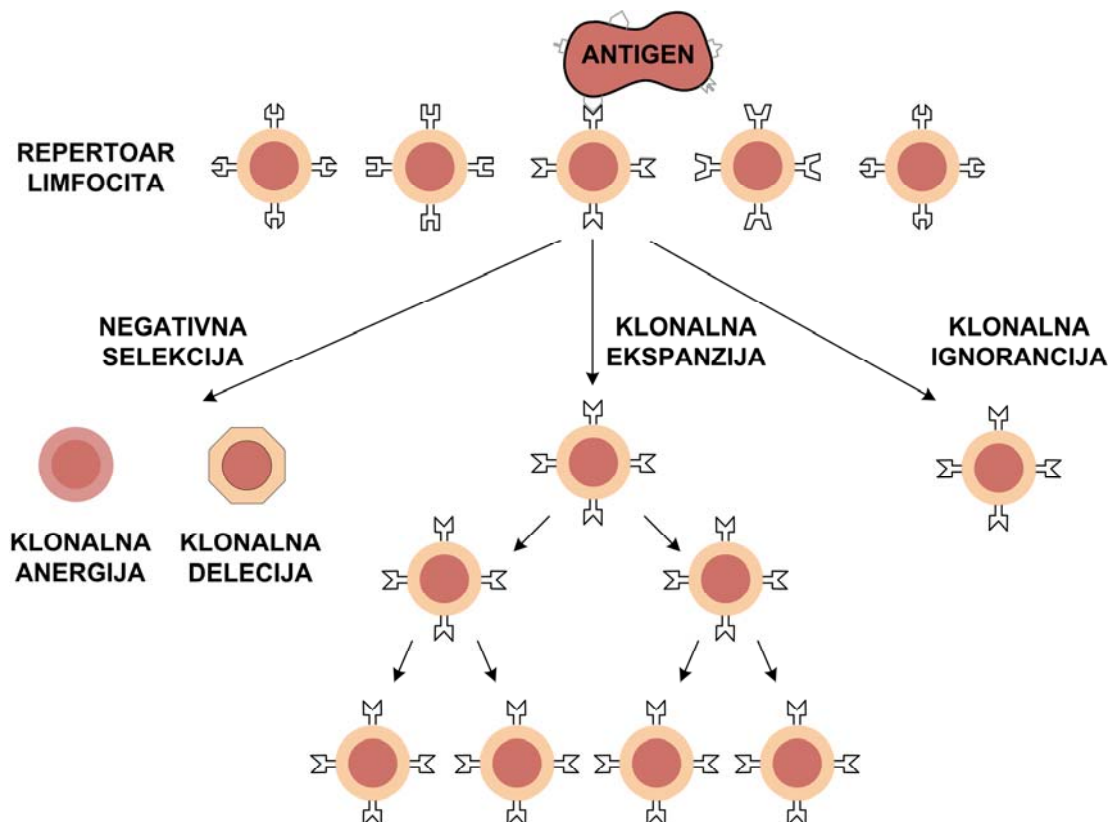
Slika 2.9 Primarna, sekundarna i križno reaktivna imunološka reakcija

U sekundarnoj reakciji receptori limfocita razlikuju se od onih u primarnoj reakciji zbog procesa somatske hipermutacije varijabilnog područja. Nad receptorima se u vremenu između primarne i sekundarne reakcije odvijaju procesi mutacije točaka, kratkih delecija i izmjena slijedova s konverzijom gena, a nad limfocitima s izmijenjenim receptorima se odvija odabir stanica s visokim afinitetom. Povećanje afiniteta limfocita prema antigenu u sekundarnim reakcijama nazvano je *sazrijevanjem imunološke reakcije*. Kako reakcija sazrijeva, tako se povećava i afinitet u postupku *sazrijevanja afiniteta* (*affinity maturation*) (Slika 2.10), a u međuvremenu se događa i proces *izmjene receptora* (*receptor editing*) rekombinacijom gena.



Slika 2.10 Sazrijevanje afiniteta u sukcesivnim reakcijama

U općem smislu procesi imunološke reakcije nazvani su *problemom diskriminacije vlastitog i tuđeg (self/nonself discrimination problem)*, koji osim opisanog procesa klonalne ekspanzije sadrži i postupke *klonalne ignorancije*, *pozitivne* i *negativne selekcije*, uključujući eliminaciju stanice pomoću *klonalne delecije* i deaktivaciju stanice pomoću *klonalne anergije* (Slika 2.11).



Slika 2.11 Procesni posljedični interakciji limfocita i antigena

2.2.3. Pozitivna selekcija

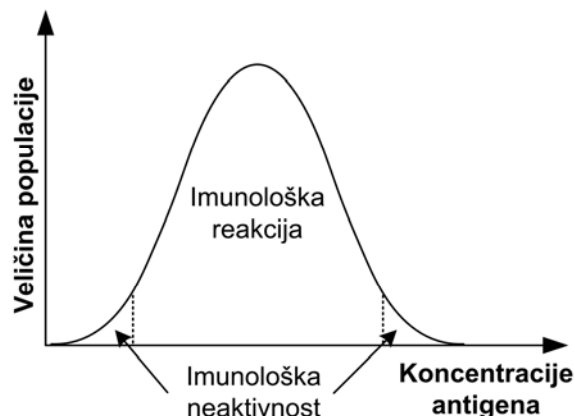
Proces *pozitivne selekcije* u imunološkom sustavu eliminira beskorisne limfocite koji sadrže neproduktivne receptore i limfocite koji uopće ne sadrže nijedan receptor. Ovaj proces omogućuje da ukupna populacija limfocita postaje učinkovitija u funkciji prepoznavanja antigena jer eliminira beskorisne stanice, a time pomaže preživljavanju korisnih.

U svojoj osnovi proces pozitivne selekcije je relativno jednostavan te postoji i kod limfocita T i kod limfocita B. Limfociti B u procesu somatske hipermutacije proizvode mutirane stanice koje ne mogu prepoznati antigene pa takvi beskorisni mutirani limfociti moraju biti eliminirani apoptozom. Pozitivna selekcija spašava limfocite koji efikasno prepoznaju antigene od stanične smrti, a neki od spašenih limfocita postaju dugoživuće memorijske stanice. Na sličan način i limfociti T koji prepoznaju MHC/peptidne komplekse su kao *timociti* u nezrelom stanju sposobni prepoznati i *vlastite* molekule MHC koje ne sadrže antigenske peptide. Iz tog razloga se u timusu tijekom sazrijevanja nezrelih limfocita T događa proces *centralne* ili *timične pozitivne selekcije* osiguravajući odabir zrelih limfocita T, koji su nakon napuštanja timusa tijekom kolanja organizmom sposobni prepoznati samo *tuđe*, odnosno predočene antigenske uzorke u MHC/peptidnim kompleksima.

2.2.4. Negativna selekcija

Proces *negativne selekcije* sličan je pozitivnoj selekciji jer također odabire stanice, samo se kod negativne selekcije to odnosi na limfocite koji su sposobni prepoznati *vlastite* antigene (*self-antigens*). Tolerancija prema *vlastitim* antigenima se događa tijekom faze ontogenije imunološkog sustava. Primarni limfatični organi služe kao mjesta pohrane *vlastitih* antigena u kojima se odstranjuju *tuđi* antigeni, dok se u sekundarnim limfatičnim organima događa suprotan proces i filtriraju se *tuđi* antigeni koji se predstavljaju limfocitima. Tolerancija na *vlastito* može se izazvati

neonatalnom tolerancijom antigenima koji se nalaze u tijelu od neonatalne dobi, malodoznom tolerancijom kod odraslih osoba davanjem vrlo malih doza antigena, velikodoznom tolerancijom ili imunološkom paralizom davanjem vrlo velikih doza antigena (Slika 2.12), specifičnom imunosupresijom davanjem gotovih protutijela i proizvodnjom blokadnih faktora [14, 176].



Slika 2.12 Malodozna i velikodozna tolerancija

Negativna timična selekcija je aktivnost koja eliminira nezrele limfocite T koji su sposobni prepoznati *vlastite* MHC molekule jačinom reakcije proporcionalnom afinitetu prepoznavanja *vlastitih* antigena i receptora limfocita T. Zbog nesavršenosti procesa neke samoreaktivne stanice mogu izbjeći negativnu selekciju i prijeći u periferne organe te ugroziti organizam uzrokujući autoimune reakcije. Važnu ulogu u suzbijanju autoimunih reakcija imaju aktivnosti urođenog dijela imunološkog sustava koji pomoću kostimulacijskih signala i citokina reguliraju aktivaciju imunološke reakcije nakon prepoznavanja receptora limfocita T i MHC/peptidnog kompleksa. Na analogan način djeluje centralna negativna selekcija limfocita B pa postoji dodatni mehanizam osjetljivosti koji omogućuje da samo umjerene doze koncentracije antigena pokrenu imunološku reakciju, dok relativno slaba i konstantna koncentracija tipična za *vlastite* antigene, kao ni vrlo jaka koncentracija neće uzrokovati imunološku reakciju (Slika 2.12).

Na pozitivnu i negativnu selekciju utječu razine antigenskog afiniteta i kostimulacija, a osnovna razlika je što se kod pozitivne selekcije spašavaju pozitivni članovi populacije koji se kasnije umnažaju i produžuju im se životni vijek, dok se kod negativne selekcije eliminiraju, mijenjaju ili ignoriraju negativni članovi populacije.

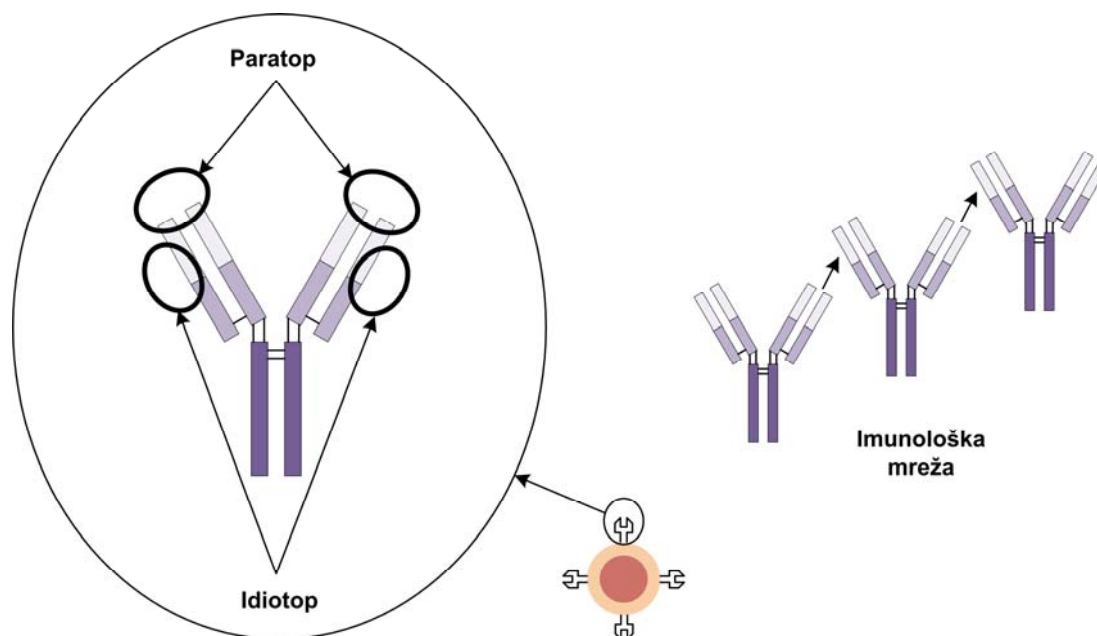
2.2.5. Teorija imunološke mreže

Teoriju imunološke mreže (*immune network theory*) predložio je još 1974. godine Jerne [104] kako bi objasnio pojmove učenja, pamćenja i tolerancije u imunologiji te različitost repertoara imunoloških stanica. Osnovna hipoteza je postojanje idiotipske imunološke mreže (*idiotypic network*) koja sadržava diskretne stanice koje se, osim što prepoznaju antigene, prepoznaju i međusobno. Teorija objašnjava da protutijela mogu prepoznati druga protutijela na sličan način kao što protutijelo može prepoznati antigen. Budući da se prepoznavanje protutijela od drugog protutijela može dogoditi i bez prisustva antigena te se interakcija mreže stanica događa neovisno o antigenima, to je uzrokovalo niz kritika u imunološkim krugovima jer je u suprotnosti s klonalnom selekcijom.

S obzirom da teorija objašnjava nove interakcije protutijela, Jerne je predložio i simboličnu notaciju zapisa. Dio molekule protutijela koji može biti prepoznat, a koji odgovara antigenskom epitopu, naziva *idiotopom* (*idiotope*), dok s obzirom da na površini varijabilnog područja svakog protutijela postoji više idiotopa, skup svih idiotopa jednog protutijela naziva *idiotipom* (*idiotype*). Dio molekule protutijela na varijabilnom području koji je sposoban prepoznati idiotop drugog protutijela naziva *paratop* (*paratope*). Svaka molekula posjeduje jedan paratop i idiotip, odnosno skup idiotopa, koji se nalaze pored mjesta zaduženog za prepoznavanje antigena [93, 104], a prepoznavanje je ravnopravno, odnosno paratop je sposoban prepoznati idiotop, kao što je i idiotop sposoban prepoznati paratop. Kao što protutijela prepoznaju druga protutijela ili receptore limfocita pomoću prepoznavanja paratop-idiotop,

protutijela i dalje prepoznaju antigenske epitope pomoću prepoznavanja paratop-epitop. Primjetno je da paratop može prepoznati antigenski epitop na isti način kao i idiotop protutijela, što govori i njihovoj strukturnoj sukladnosti pa takav skup idiotopa sukladan epitopu naziva *internom slikom* antigenskog epitopa. Budući da protutijelo može prepoznati drugo protutijelo koje je već prepoznalo antigen ukupna sposobnost prepoznavanja se mrežno širi [104].

Protutijela mogu prepoznati druga protutijela, bez obzira nalaze li se na površini limfocita B ili su slobodna, a mreža takvih prepoznatih stanica i molekularnih uzoraka (Slika 2.13) može uzrokovati određene pozitivne ili negativne reakcije u imunološkom smislu. Mrežne interakcije uključuju aktivaciju stanica, proliferaciju i lučenje protutijela, ali i toleranciju te supresiju. Pozitivnim se smatraju stimulatorne reakcije pri prepoznavanju idiotopa protutijela od strane paratopa receptora limfocita, a negativnim supresijske reakcije pri prepoznavanju idiotopa receptora limfocita od strane paratopa protutijela.



Slika 2.13 Paratop i idiotop protutijela koji omogućuju imunološke mreže

Temeljem kontinuiranih interakcija elemenata mreže njihove koncentracije u stalnoj su izmjeni, a mreža zadržava stanje dinamične ravnoteže. To stanje dinamičke homeostaze održavaju regulacijske aktivnosti mrežne strukture stalnim uvođenjem novih elemenata te smanjenjem i povećanjem koncentracije postojećih elemenata, a uvode se pojmovi strukture, dinamičnosti i metadinamičnosti [196]. *Struktura* opisuje povezanost elemenata idiotipske mreže i njihove interakcije neovisno o funkcionalnim posljedicama te sposobnost pamćenja mreže. *Dinamičnost* označava promjene koncentracija i afiniteta elemenata mreže te opisuje način prilagodbe mreže vlastitim promjenama i okolini. *Metadinamičnost* ili *mehanizam imunološke regrutacije (immune recruitment mechanism)* uključuje kontinuiranu proizvodnju i uključivanje novih elemenata u mrežu u ovisnosti o pogodnosti istih za funkcioniranje mreže, omogućujući tako obnavljanje strukture mreže uz eliminaciju neefikasnih elemenata.

Ova istraživanja dovode do hipoteza *druge generacija imunoloških mreža* [195] koje objašnjavaju interakcije aktiviranih limfocita i protutijela bez prisustva antigena. Hipoteze druge generacije uključuju teoriju umrežavanja klonova limfocita B idiotipskim interakcijama bez utjecaja limfocita T. Na jačinu aktivacije i dinamičnost populacija klonova limfocita utječe snaga vezivanja receptora i protutijela, a glavnu ulogu imaju protutijela zbog svoje znatno veće gibljivosti putem tjelesnih tekućina u odnosu na receptore limfocita. Kasnije su postavljene i druge slične teorije koje ne razlikuju ponašanja protutijela i receptora na limfocitima, ali glavni značaj druge generacije imunoloških mreža je u približavanju teorija klonalne selekcije i imunološke mreže [29]. Kritike nepostojanja utjecaja limfocita T na proliferaciju limfocita B dovele su i do prijedloga *treće generacije imunološke mreže* [170] koji uključuje podjelu elemenata u centralni i periferni dio imunološkog sustava te sadrži interakciju limfocita B i limfocita T.

2.2.6. Teorija opasnosti

Upitnost teorije diskriminacije vlastitog i tuđeg [21] doprinosi razvoju novih teorija koju pokušavaju objasniti imunološke fenomene tolerancije stranih organizama u tijelu kao što su bakterije u crijevima, fetus u tijelu majke, nepostojanje nekih *vlastitih* antigena u timusu kao što su proteini iz mozga i kože, stalno mijenjanje građe tijela ovisno o životnoj dobi ili autoimune bolesti. Osim već spomenutog modela samodokazivanja (*self-assertion model*) [195] koji razmatra opasnost kao rezultat interakcije vanjske stimulacije i stanja samog imunološkog sustava, 1994. godine Matzinger predlaže *teoriju opasnosti* (DT, *Danger Theory*) [129], koja pretpostavlja da imunološku reakciju kontrolira uočavanje oštećenja organizma, a ne samo otkrivanje antigenskih struktura i drugih molekularnih uzoraka mikroorganizama te da u općem smislu imunološki sustav ne reagira na *tuđe* već na *opasnost*. Ta nova, tada prilično kontroverzna teorija, koja svakako nadopunjuje problem diskriminacije *vlastitog* i *tuđeg* terminom *razlikovanja* samo *nečeg vlastitog* od samo *nečeg tuđeg*, od tada je stekla mnoge zagovornike, ali i kritičare. Matzinger smatra da se trebaju redefinirati pojmovi *vlastitog* i *tuđeg* u „ono na što imunološki sustav treba ili ne treba reagirati“.

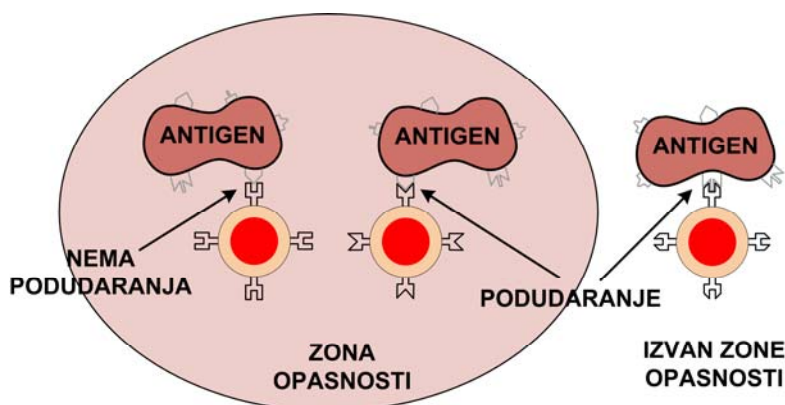
Teorija se temelji se na uvođenju endogenog *signala opasnosti* (*danger signal*) koji se javlja kao posljedica oštećenja vlastitog tkiva. U imunologiji je već poznata signalizacija kod kostimulacijskih signala za aktivaciju limfocita, a teorija opasnosti uvodi signale uznemirenosti (*distress signals*) koje šalju oštećene stanice, odnosno stanice koje su u postupku eliminacije nekim neprirodnim ili nasilnim načinom poput nekroze. Teorija pretpostavlja da stanice koje umiru šalju različitu vrstu signala ovisno od toga da li smrt nastupa temeljem apoptoze ili nekroze. Predočne stanice antigena sposobne su prepoznati te signale i regulirati imunološku reakciju slanjem ili uskraćivanjem kostimulacijskog signala.

Točna priroda signala opasnosti još uvijek nije potpuno utvrđena, no ideja pozitivne i negativne signalizacije poznata je i u klasičnoj teoriji imunološkog sustava kod citokina, koji reguliraju imunološku reakciju tako da apoptotični signali stimuliraju predočne stanice antigena na lučenje antiupalnih citokina TGF i PGE₂, a nekrotični signali stimuliraju na lučenje upalnih citokina interleukina IL-2 i interferona IFN. Na sličan način apoptoza stanice proizvodi signale koji privlače predočnu stanicu antigena, kao što je dendritična stanica, koja onda probavlja stanicu i njene proteine predočuje na svojoj površini, ali u kontekstu sigurnosti definiranim mehanizmom *periferne tolerancije*. Kod nekroze stanice uzrokovane šokom, pomanjkanjem kisika ili infekcijom patogena, kada je narušen integritet stanične membrane i sadržaj stanice degradira kaotično, njen molekularni sadržaj prelazi kroz staničnu membranu u okolno tkivo što uzrokuje nekrotične signale. Dendritične stanice tada uočavaju signale, probavljaju stanicu, probavljene molekularne uzorke predočuju na svojoj površini, ali ovaj put u kontekstu opasnosti. No, još uvijek nije jedinstveno identificiran signal opasnosti u molekularnom obliku, kao ni receptori koji ga uočavaju, iako se pretpostavlja da su to isti receptori koji prepoznaju PAMP.

Jedno objašnjenje teorije opasnosti je korištenjem dvosignalnog modela (*Two-Signal model*) [21] sa *signalom prepoznavanja* MHC/peptidnog kompleksa od strane receptora limfocita T i *kostimulacijskim signalom* opasnosti poslanim od predočne stanice antigena. Teorija opasnosti uvodi tri *limfatična zakona* (*the laws of lymphotics*) [129] po kojima se limfociti T ponašaju. *Prvi zakon* pretpostavlja u skladu s teorijom [21] da se limfocit T aktivira tek ako su poslana oba signala. Ako je poslan samo signal prepoznavanja limfocit T se eliminira, a ako je poslan samo kostimulacijski signal on se ignorira. *Drugi limfatični zakon* pretpostavlja da limfociti T mogu primiti kostimulacijski signal isključivo od predočne stanice antigena, kao što su dendritične stanice i makrofagi, a limfociti B mogu primiti kostimulacijski signal od pomagačkih limfocita T_H. Signal prepoznavanja može biti primljen

od bilo koje vrste stanica. Memorijski limfociti T koji su imali prethodni susret s antigenom mogu primiti signal od limfocita B, koji u tom slučaju služe kao predočne stanice antigena. *Treći limfatični zakon* pretpostavlja da se nakon aktivacije sve stanice vraćaju u neaktivno stanje nakon kraćeg vremenskog perioda te da izvršna faza ima ograničeno trajanje. Iznimke ovih zakona vrijede samo za nezrele limfocite koji nisu sposobni primiti kostimulacijski signal i prolaze kroz postupak negativne selekcije te za aktivirane izvršne stanice kojima nije potreban kostimulacijski signal, ali se u kratkom vremenu i deaktiviraju ili eliminiraju. Za limfocite koji prime samo signal prepoznavanja pretpostavlja se da su greškom prepoznali *vlastite* antigene te moraju biti eliminirani zbog uspostave tolerancije na *vlastito*.

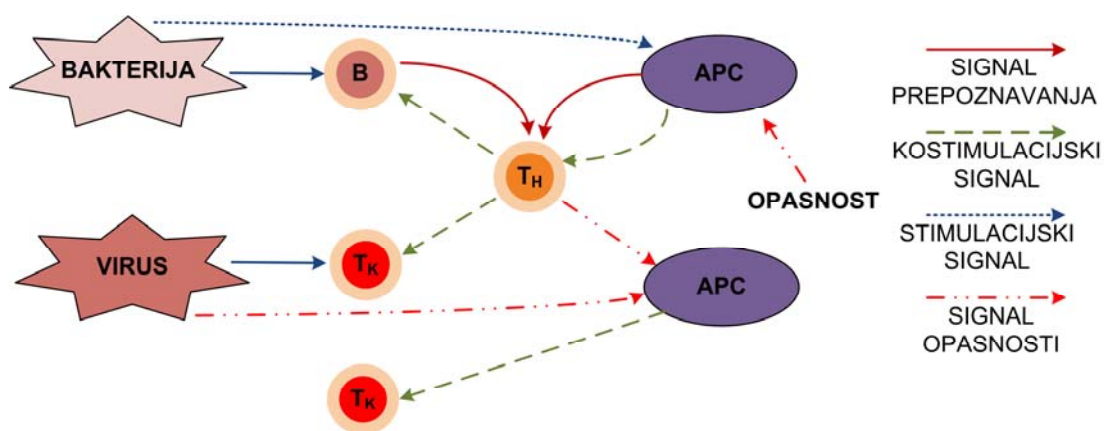
Budući da su signali lokacijski ograničeni, teorija definira *zonu opasnosti* (*danger zone*) kao okolinu u kojoj se može dogoditi stimulacija aktivnosti limfocita (Slika 2.14). Svaki limfocit koji prepozna antigen u zoni opasnosti se aktivira, a autoreaktivni procesi više nisu nužno štetni te na ovaj način postaju dio imunološke reakcije.



Slika 2.14 Model zone opasnosti po teoriji opasnosti

Imunološka reakcija prema teoriji opasnosti objašnjena je na sljedećoj slici (Slika 2.15), gdje signal prepoznavanja mogu poslati limfociti B koji su prepoznali bakterijski patogen. Kostimulacijski signal koji limfocit T_H šalje limfocitima B i izvršnim limfocitima T_K za aktivaciju imunološke reakcije, šalje

se samo ako je limfocit T_H prethodno primio signal prepoznavanja od limfocita B [21]. Smatra se da je limfocit B prepoznao antigen i signalom prepoznavanja obavijestio pomagački limfocit T_H , ali se limfocit B ne aktivira dok od limfocita T_H ne dobije potvrdu štetnosti antigena u obliku kostimulacijskog signala. Model s predočnim stanicama antigena [119] opisuje da limfocit T_H osim primitkom signala prepoznavanja od limfocita B mora dodatno biti stimuliran i slanjem signala prepoznavanja i kostimulacijskog signala od predočne stanice antigena. Smatra se da signal prepoznavanja poslan od strane predočne stanice antigena limfocitu T_H , za razliku signala prepoznavanja koji je limfocit T_H primio od limfocita B, može biti uzrokovan slučajno, prepoznavanjem bilo kojeg drugog antigena, ali zato postoji kostimulacijski signal predočne stanice antigena limfocitu T_H , koji se šalje samo ako je predočna stanica antigena probavila antigen koji je stvarno štetan. To se objašnjava uvođenjem dodatnog stimulacijskog signala prepoznavanja antigena od strane predočne stanice antigena, koji stimulira slanje kostimulacijskog signala od predočne stanice antigena prema limfocitu T_H [101]. Na postojeće procese opisane u [128] Matzinger predlaže proširenje učinkovitosti limfocita T_H [129] uvođenjem dodatnih signala opasnosti koji stimuliraju druge predočne stanice antigena nakon prepoznavanja antigena da pošalju kostimulacijske signale izvršnim limfocitima T_K i tako ih aktiviraju.



Slika 2.15 Signalizacija kod teorije opasnosti

Teorija opasnosti s idejom signalizacije uvodi veće značenje mehanizama urođenog dijela imunološkog sustava na kontrolu reakcija stečenog dijela te stvara temelj za objašnjenje zajedničke reakcije imunološkog sustava kao cjeline. Iako postoji niz otvorenih pitanja o stvarnoj prirodi signala opasnosti i receptora signala, ideja raspodijeljene tolerancije i lokalizacije imunološke reakcije na određeni dio organizma značajno su promijenile shvaćanje problema diskriminacije *tuđeg* od *vlastitog* te potaknule niz novih razmišljanja i prijedloga modela.

2.2.7. Mehanizmi urođene imunosti

Uloga urođene imunosti u prirodi može se identificirati kroz tri glavna mehanizma:

- zaštita organizma u ranoj fazi infekcije nespecifičnim prepoznavanjem patogena,
- pokretanjem stečene imunološke reakcije i
- odabirom tipa stečenog imunološkog odziva.

Već se kod ovih osnovnih mehanizama mogu uočiti razlike između funkcioniranja urođene i stečene imunosti, od same strukture elemenata, preko oblika funkcioniranja, do svih ostalih značajki samih aktivnosti imunoloških reakcija. Tako se odmah uočava da su većinski elementi mehanizama urođene imunosti stanice NK, dendritične stanice i makrofagi, za razliku od limfocita B i limfocita T kod stečene imunosti. Podrazumijeva se da postoji niz podtipova svakog navedenog elementa, što najčešće ovisi o razvoju i sazrijevanju same stanice kroz određene životne faze. Receptori stanica urođene imunosti su genetski određeni genomom stanice i svi su iste određene specifičnosti, dok su receptori limfocita somatski generirani preslagivanjem gena te iskazuju različite specifičnosti temeljene na klonalnoj razdiobi.

Već je prije spomenuto da receptori limfocita B (BCR) prepoznaju slobodne antigenske uzorke, a receptori limfocita T (TCR) prepoznaju antigene predočene od strane predočnih stanica antigena u obliku površinskih molekula MHC/peptidnih kompleksa. Kod receptora TCR postoji nekoliko tipova prepoznavanja pa se tako razlikuju prepoznavanje molekularnih uzoraka sintetiziranih unutar predočne stanice antigena kao što su virusni proteini od prepoznavanja molekularnih uzoraka izvanstaničnih antigena poput bakterija, koji postoje samo u aktiviranim limfocitima, makrofagima i dendritičnim stanicama. Receptori stanica urođene imunosti prepoznaju samo genetski predodređen skup molekularnih uzoraka, od kojih se najčešće izdvaja *rod receptora raspoznavanja uzoraka* (PRR), koji imaju glavnu ulogu u raspoznavanju molekularnih uzoraka koji se isključivo nalaze u vanjskim organizmima. Receptori PRR temeljem značajke nespecificnosti prepoznaju cijele *razrede molekularnih uzoraka pridruženih patogenima* (PAMP).

Budući da se stanice u organizmu nalaze unutar tkiva, omogućen je protok informacija među stanicama korištenjem međustanične komunikacije pomoću signala uporabom različitih molekula. Izgradnja i sekrecija citokina postoji i kod urođenog i kod stečenog dijela imunološkog sustava. Tako kod stečene imunosti postoje već prije spomenuti limfokini i interleukini koje luče limfociti, a kod urođene imunosti postoje *kemokini* koji potiču pokretnost drugih stanica i aktivaciju te faktori tkiva koji su rezultat odgovora stanica tkiva na invaziju patogena. No, osim u tipu signalizacije, razlika je u tome što se aktivacija efektor kod urođene imunosti odvija praktički trenutno, za razliku od odgođene aktivacije kod stečene imunosti.

Stanice NK, iako sadrže zajedničke pretke s limfocitima T, ne sadrže receptore TCR, već receptore koji prepoznaju stanice, koje IgG1 i IgG2 posljedično uništavaju. Aktivaciju stanica NK može uzrokovati nepostojanje *vlastitog* koje se uočava promjenama na kompleksima MHC, a upotpunjava

djelovanje citotoksičnih limfocita. Neutrofili i makrofagi sadrže urođene receptore čije prepoznavanje pokreće fagocitozu čitave stanice, sprječavajući prijelaz toksičnog materijala stanice koju proždiru u okolno tkivo. Ovisno o obliku uništenja stanice nad kojom se izvodi fagocitoza luče se različiti citokini. Tako se kod fagocitoze apoptopične stanice luče protuupalni citokini poput TGF- β , za razliku od fagocitoze nekrotičnih stanica kada se luče upalni citokini i kemokini. Posebni oblik stanica urođenog imunološkog sustava su dendritične stanice detaljnije opisane u sljedećem potpoglavlju 2.2.8.

2.2.8. Dendritične stanice

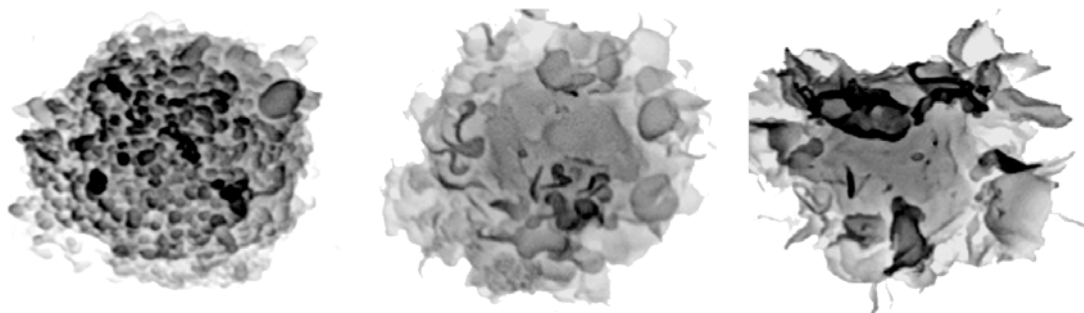
Iako je Langerhans dendritične stanice slučajno otkrio još 1868. godine, zamijenivši ih po obliku za živčane stanice, naziv su im dali Steinman i Cohn 1973. godine [102] po specifičnom obliku grana, odnosno dendrita, a njihova uloga je još donedavno bila nedovoljno istražena. Dendritične stanice se najčešće nalaze u vanjskim tkivima organizma kao što su koža, unutrašnjost nosa, pluća i crijeva te u nezrelom stanju u krvi. U prirodi postoje u obliku *mijeloidnih* dendritičnih stanica (mDC, *myeloid*) koje su slične monocitima i u obliku *plazmacitoidnih* dendritičnih stanica (pDC, *plasmocytoid*) sličnih stanicama plazme. Danas se smatra da dendritične stanice imaju vrlo važnu ulogu u kontroli stečenog imunološkog odziva, a to potvrđuje i sve veći broj istraživanja dendritičnih stanica u imunologiji zadnjih godina.

Dendritične stanice služe kao predočne stanice antigena, odnosno predočuju antigene limfocitima T. Svaki limfocit T je specifičan za određeni antigen, a dendritične stanice su u mogućnosti aktivirati naivne limfocite T koji prije nisu prepoznali nijedan antigen. Dendritične stanice posjeduju receptore iz obitelji *receptora sličnih stanicama gena Toll* (TLR, *toll-like receptors*) koji služe za prihvatanje signala okruženja, a sudjeluju u putu prijenosa i pretvorbe signala (*signal transduction pathway*) stvarajući iz ulaznog signala novi izlazni signal biokemijskim pretvorbama. Ponašanje

dendritične stanice ovisi o koncentraciji i jačini ulaznog signala te trenutnom stanju dendritične stanice.

Različite populacije dendritičnih stanica, kao što su stanice mDC i pDC, sadrže različite receptore TLR, koji pak prepoznaju različite tipove uzoraka PAMP. Sazrijevanje dendritičnih stanica ovisi o tipu stanice, ali i tipu receptora TLR koji sadrže, a posljedično zrele stanice pak luče različite polarizacijske faktore koji utječu na diferencijaciju drugih tipova stanica, kao što su limfociti T.

Osnovno stanje dendritične stanice nakon dolaska u tkivo je *nezrelo*, a stanica se ponaša slično fagocitima, odnosno prikuplja molekularne uzorke i antigene te prihvaća endogene i egzogene signale. Dendritična stanica može postojati u još dva konačna stanja, *poluzrelom* i *zrelom* stanju (Slika 2.16), kada predočuje antigenske uzorke na svojoj površini koje mogu prepoznati receptori limfocita T.



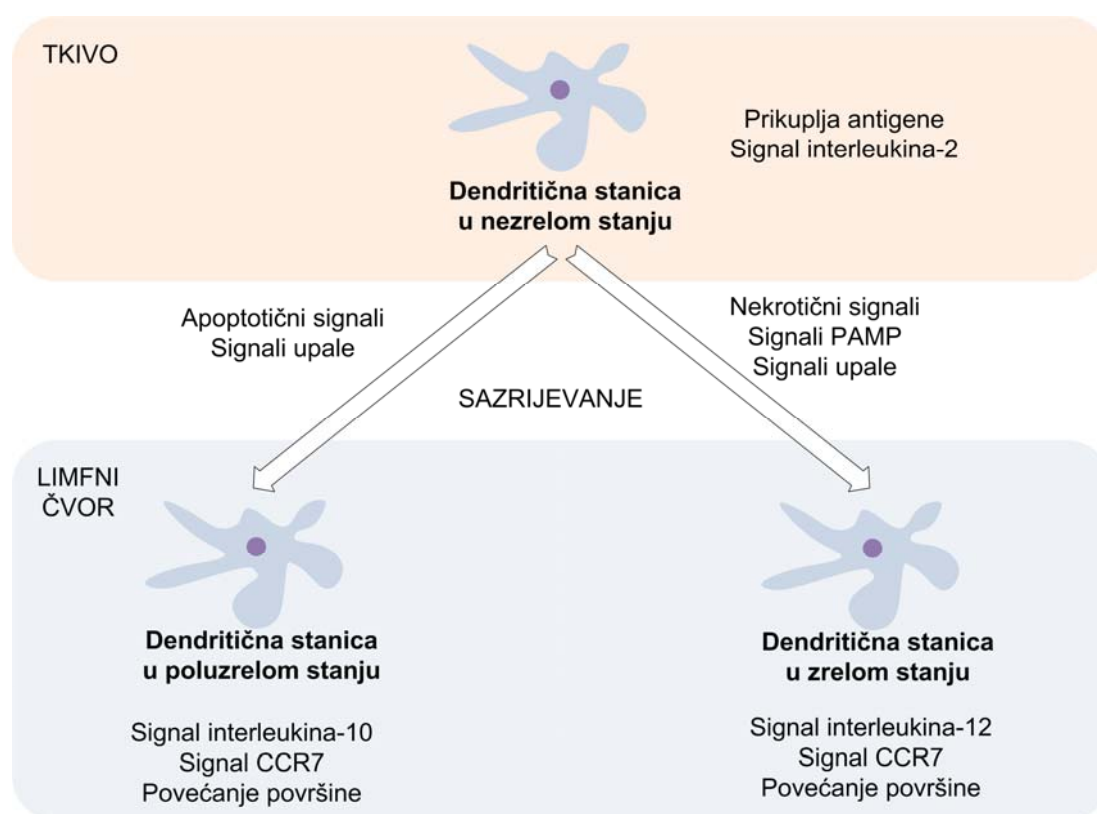
Slika 2.16 Dendritične stanice u nezrelom, poluzrelom i zrelom stanju [1]

Pojednostavnjeno, mehanizam tolerancije i aktivacije funkcionira tako da ako limfocit T prepozna antigenske uzorke predočene na površini poluzrele stanice, prepoznavanje se tolerira kao neutralno po organizam, a ako su prepoznati antigenski uzorci predočeni na površini zrele stanice, limfocit T koji prepozna antigenski uzorak potiče limfocite B na aktivaciju i proizvodnju protutijela, koja će posljedično uništiti sve patogene sa sukladnim antigenskim uzorkom.

U *nezrelom* stanju dendritične stanice [126] osim što prikupljaju ostatke molekularnih uzoraka te predočuju antigene na površini stanične membrane, sposobne su uočiti niz signala iz okolnog tkiva, kao što su *signali PAMP*, *signali opasnosti* i *signali sigurnosti* proizvedeni tijekom apoptoze te *signali upale* koji pojačavaju reakciju na prethodna tri oblika signala [165]. Odnos jačine i koncentracije primljenih signala definira proces sazrijevanja dendritične stanice i određuje njeno konačno stanje, a posljedica je lučenje citokina koji omogućuju aktivaciju imunološke reakcije ili toleranciju. Kada nezrela dendritična stanica koja predočuje antigene prihvati iz okoline signale PAMP ili signale opasnosti u većoj količini od signala sigurnosti, ona napušta tkivo i putuje u limfni čvor te sazrijeva u stanje *zrelosti*. Visoka koncentracija limfocita T u limfnim čvorovima dodatno povećava vjerojatnost prepoznavanja antigena na površini dendritične stanice. Tijekom sazrijevanja dendritična stanica razvija razgranate projekcije povećavajući tako svoju površinu i mogućnost spajanja, a time i prepoznavanja od limfocita T [138]. Dodatno, zrele dendritične stanice proizvode *kostimulatorne molekule* (CSM, *costimulatory molecules*) i citokin *interleukin-12*, koji stimulira aktivaciju limfocita T [130]. Ako nezrela dendritična stanica prihvati signale sigurnosti u većoj količini od signala PAMP ili signala opasnosti, ona prelazi u konačno stanje *poluzrelosti*. Morfološki gledano, stanje poluzrelosti je slično stanju zrelosti, ali dendritična stanica nema sposobnost aktiviranja limfocita T. Umjesto interleukina-12 i CSM, dendritična stanica u poluzrelom stanju luči citokin *interleukin-10* [203] koji potiskuje aktivaciju limfocita T. Za antigene koji su prikupljeni uz signale sigurnosti smatra se da su u sigurnom kontekstu i da na njih ne treba reagirati, sprječavajući pritom pogrešno pozitivno prepoznavanje.

Iz navedenog se može zaključiti da dendritične stanice kao predočne stanice antigena imaju glavnu ulogu u prikupljanju i predočavanju antigena elementima stečene imunološke reakcije, a tijekom procesa sazrijevanja u funkcionalne stanice reagiraju na odnos signala u okolnom tkivu. Ako se

prouče vrste signala, načelno se može govoriti o podjeli na signale koji uzrokuju potpuno sazrijevanje dendritične stanice u zrelo stanje, u kojem ona prilikom predočavanja antigena luči odgovarajuće citokine za aktivaciju limfocita T, a time i daljnjeg imunološkog odziva stečenog dijela sustava; na signale koji uzrokuju sazrijevanje stanice u konačno poluzrelo stanje u kojem se luče drugačiji citokini koji potiskuju daljnju aktivaciju imunološkog odziva; i na signale koji nemaju aktivnu ulogu u odabiru daljnjih akcija, već samo pojačavaju ostale signale. Prikaz sazrijevanja dendritičnih stanica i signala koji sudjeluju u tom procesu prikazani su na sljedećoj slici (Slika 2.17).



Slika 2.17 Prikaz sazrijevanja dendritičnih stanica pod utjecajem signala

Pitanja o potrebnoj količini potrebnih ulaznih signala, mogućnostima pohrane antigenskih uzoraka, potrebnoj količini izlaznih signala, duljini života stanice i mogućnostima interakcija s limfocitima su još nedovoljno istražena, ali imunolozi su u zadnjih nekoliko godina mnogo istraživali osnovne funkcionalnosti tako da se može sa sigurnošću utvrditi opisani mehanizam.

3. Umjetni imunološki sustavi

U ovom poglavlju bit će detaljnije objašnjeno što su složeni prilagodljivi računalni sustavi temeljeni na metaforama prirodnog imunološkog sustava kralježnjaka koji se nazivaju *umjetni imunološki sustavi* (AIS, *artificial immune systems*). Taj naziv se uvriježio u većem dijelu znanstvene zajednice, pogotovo nakon izdanja prve pregledne knjige od Dasgupte [34], no kasnije se uvode i drugi nazivi kao *imunoračunarstvo* (*immunocomputing*) kod Tarakanova, Skormina i Sokolove [180], koji se često koristi kao sinonim prethodnom nazivu [45], a označava računalni pristup implementaciji principa procesiranja proteina i imunoloških mreža u računalnim algoritmima i programima, a također se koristi i naziv *imunološki izračuni* (*immunological computation*) kod Dasgupte i Niña [44]. Postoji niz definicija umjetnih imunoloških sustava, a jedna od boljih je iz knjige De Castra i Timmisa [50], koji ih definiraju kao prilagodljive sustave inspirirane teoretskom imunologijom i prepoznatim imunološkim funkcijama, principima i modelima koji se primjenjuju na rješavanje određenog problema.

Grupaciji biologijom nadahnutih sustava osim umjetnih imunoloških sustava [149] pripadaju i mnoge druge računalne paradigme, kao što su genetski algoritmi (*genetic algorithms*), neuronske mreže (*neural networks*), kolonije (*colonies*) i sustavi rojeva (*swarm systems*), od kojih su za neke područja primjene relativno rano prepoznata u odnosu na područja primjene umjetnih imunoloških sustava. Istraživanja umjetnih imunoloških sustava i primjene u usporedbi s drugim računarskim paradigmama poput evolucijskih algoritama, sustava neizrazite logike ili neuronskih mreža tek sazrijevaju [50]. To je uzrokovalo i njihovu skromniju raširenost uporabe [18] te manje konkretnih projekata i produkata sve do pojave prvih specijaliziranih konferencija poput ICARIS-a [4], sveobuhvatnih knjiga [34, 44, 50, 99, 180] i preglednih znanstvenih članaka te znanstvenih multidisciplinarnih okupljanja poput rada na projektu nazvanom *The Danger Project* [1].

Algoritmi zasnovani na principima imunološkog sustava primjenjivi su na rješavanje različitih problema iz domene računarstva [34] kao što su izdvajanje značajki, strojno učenje, raspoznavanje uzoraka, klasifikacija, samoorganizacija i drugi.

Prve primjene izvedene su u najočitijim područjima, poput simulacija prirodnog imunološkog sustava u imunologiji te otkrivanja napada na računalne sustave. Područje primjene se kasnije širi na probleme klasifikacije i strojnog učenja, ali i mnoga druga područja, uglavnom korištenjem modela imunološke mreže. Danas se može zaključiti da umjetni imunološki sustavi nisu određena tehnika ili mehanizam, već skup često vrlo različitih principa istraživanih i razvijanih zadnjih petnaestak godina te s najčešće dosta različitim svojstvima i mogućnostima primjene. Najveći dio dosad izvedenih umjetnih imunoloških algoritama i funkcionalnih modela koristi principe negativne selekcije [63], klonalne selekcije [54] i imunološke mreže [94], a u novije doba i teorije opasnosti [8] te urođene imunosti [192].

Sadržaj ovog poglavlja motiviran je potpunim nedostatkom prikladne znanstvene literature na hrvatskom jeziku pa se pristupilo izradi cjelovitijeg pregleda područja umjetnih imunoloških sustava, koji osim općenitog pregleda područja umjetnih imunoloških sustava opisuje osnovne građevne elemente umjetnih imunoloških sustava te njihove značajke i svojstva. Predstavljene su različite mogućnosti izračuna afiniteta elemenata, najčešće korištene kod modela stečene imunosti, koje su primjenjive kod izrade predloženog modela unutar radnog okvira, a objašnjava se i izračun afiniteta kod različitih oblika heterogenih zapisa elemenata. Prikazani su najznačajniji modeli i algoritmi umjetnih imunoloških sustava: model koštane srži i model timusa, algoritam pozitivne, negativne i klonalne selekcije, modeli imunoloških mreža i modeli koji uključuju teoriju opasnosti. Dodatno, navedene su osnovne grupacije dosad prepoznatih područja primjene umjetnih imunoloških sustava u računarstvu srodnim granama.

3.1. Svojstva umjetnih imunoloških sustava

Svojstva i značajke umjetnih imunoloških sustava neizravni su razlozi zbog kojih ih je moguće odabrati za rješavanja računalnih problema i problema iz stvarnog svijeta koja se mogu predstaviti kao računalni problemi. Jedno od osnovnih svojstava umjetnih imunoloških sustava je *prilagodljivost* kroz stalnu međusobnu interakciju raznolikih komponenata koje se tijekom svog životnog vijeka i vremena života sustava konstantno prilagođavaju principom decentralizirane nearbitrirane samo-organizacije, što je naročito prisutno u modelima imunološke mreže i novijim paradigmama računalne umjetne imunologije. Sposobnost specifičnog prepoznavanja elemenata umjetnog imunološkog sustava od strane drugih elemenata rezultira činjenicom da svaka komponenta sustava u sebi sadrži djelić ukupnog znanja, a reakciju sustava u cjelini čini zbirni skup reakcija svih elemenata. Osim osnovne akcije prepoznavanja elemenata postoji niz akcija umnažanja i kloniranja, nasumičnih i planiranih mutacija značajki, predočavanja rezultata prepoznavanja drugim elementima putem raznih oblika signalizacije i interakcija između elemenata te akcije utjecaja na stanje elemenata i životni ciklus poput produžetka, skraćivanja ili eliminacije elemenata.

Iako je niz autora pokušao pobrojati svojstva umjetnih imunoloških sustava i aktivnosti koje su njihov rezultat, pokazalo se teškim pronaći sva zajednička svojstva niza raznolikih ideja i predočiti ih u jedinstvenom modelu. Postoji nekoliko pokušaja predstavljanja formalnih [177] i fizičkih modela [206] te arhitekture umjetnih imunoloških sustava [91] zasnovanih na uočenim zajedničkim svojstvima. No, predstavljanje općenitog radnog okvira (*framework*) koje bi podržalo izgradnju raznolikih modela umjetnog imunološkog sustava najčešće su ograničavali razlozi iz domene primjene. U kontekstu objedinjavanja modela predstavlja se i pojam *imunološkog inženjeringa* (IE, *immune engineering*) [49] kao proces meta-sinteze koji koristi ideje prirodnog imunološkog sustava za izgradnju računalnih alata koji

rješavaju određene kompleksne probleme. No, u većini slučajeva proces izgradnje općenitog generičkog radnog okvira počinje od osnovnih svojstava i principa teoretske imunologije koji se onda u zavisnosti od potreba i područja primjene grade u sustav sposoban riješiti konkretan problem. S obzirom da se u ovom radu naglašava i izgradnja uniformnog zajedničkog radnog okvira (*framework*) koji okuplja niz različitih modela, smatra se da se trebaju sagledati sva svojstva umjetnih imunoloških sustava koja mogu biti relevantna pri izradi bilo kojeg oblika modela, a time i cjelokupnog radnog okvira. Iz tog razloga izdvojen je niz značajki i svojstava koja omogućavaju primjenu na rješavanje raznih računarskih problema, a rezultat je cjeloviti popis svojstava umjetnih imunoloških sustava (Tablica 3.1) koji je inspiriran popisom značajka primjenjivosti funkcija imunološkog sustava u domeni računarskih problema od Dasgupte [34], uz uvažavanje svojstava koje navode de Castro i Timmis [50] te Dasgupta i Niño [44].

Tablica 3.1 Svojstva umjetnih imunoloških sustava

Svojstvo	Funkcija i objašnjenje
Raspoznavanje uzoraka (<i>pattern recognition</i>)	Sposobnost raspoznavanja i klasifikacije uzoraka - receptori limfocita prepoznaju slobodne antigenske uzorke na predočnim stanicama antigena procesom kemijskog spajanja komplementarnih molekularnih uzoraka te stimulacijske signale
Izdvajanje značajki (<i>feature extraction</i>)	Izdvajanje značajnih informacija iz ukupnih podataka pomoću filtra - predočne stanice antigena izdvajaju molekularne uzorke (peptide) antigena odstranjivanjem molekularnog šuma
Učenje (<i>learning</i>)	Sposobnost učenja iz informacija o pozitivnim prepoznavanjima i eliminacija nedovoljno korisnih receptora, potpomognuto interakcijama i signalizacijom elemenata
Pamćenje (<i>memory</i>)	Održavanje pamćenja prethodnih susreta i pohrana uspješno prepoznatih uzoraka - korištenjem memorijskih stanica
Raznolikost (<i>diversity</i>)	Stalne promjene populacija uvođenjem novih ili mutiranih elemenata uz ispitivanje njihove korisnosti Različite komponente i dijelovi sustava s različitim mehanizmima koji međusobno surađuju

Svojstvo	Funkcija i objašnjenje
Raspodijeljeno procesiranje (<i>distributed processing</i>)	Raspodijeljeno znanje i akcije temeljene na velikom broju vrlo pokretnih elemenata koji lokalizirano surađuju i djeluju Pokretne komponente sustava za pohranu znanja i za akcije
Otkrivanje anomalija (<i>anomaly detection</i>)	Otkrivanje nepoznatih uzoraka, koji se ne uklapaju u postojeće - prepoznavanje i reakcija na dosad neviđene patogene
Samoregulacija (<i>self-regulation</i>)	Inteligentna regulacija i procjena jačine akcija ovisno o jačini stimulacije Po završetku akcija procjena učinkovitosti i regulacija potiskivanjem akcija te smanjenjem broja aktivnih elemenata
Samozaštita (<i>self-protection</i>)	Zaštita cjeline sustava od pogrešnih reakcija i urušavanja populacija elemenata - imunološki sustav štiteći organizam štiti i sam sebe
Jedinstvenost (<i>uniqueness</i>)	Svaki imunološki sustav je različit i jedinstven - svaki organizam posjeduje sličan, ali različit imunološki sustav
Samosvjesnost (<i>self identity</i>)	Sustav održavanja znanja i svjesnosti o pozitivnom i negativnom - održavanje svjesnosti o <i>vlastitom</i> - raspoznavanje <i>tudjeg</i> i <i>vlastitog</i>
Zamjenjivost (<i>disposability</i>)	Pokretne komponente sustava imaju životni vijek koji ovisi o njihovoj korisnosti Kontinuirano stvaranje novih i mutiranih klonova elemenata
Autonomnost (<i>autonomy</i>)	Nepotrebna vanjska intervencija i održavanje sustava (samoodrživost) Nepostojanje mehanizma centralne arbitraže
Višeslojnost (<i>multilayermess</i>)	Veći broj razina obrane i mehanizama koji zajedno surađuju u obrani organizma Uspješna suradnja mehanizama urođene i stečene imunosti
Nesigurnost (<i>no secure layer</i>)	Svaki element i komponenta sustava može biti oštećena i eliminirana - potencijalno oštećenje stanica ili privremeno nefunkcioniranje
Dinamička promjena pokrivenosti (<i>dynamically changing coverage</i>)	Koncentracija elemenata ovisi o trenutnoj potrebi Ravnoteža koncentracija i zadržavanje ukupnog broja elemenata - povećanje broja stanica u ovisnosti o trenutnom ugrožavanju i smanjenje nakon eliminacije ugroze
Raspodijeljenost (<i>distributivity</i>)	Fizička i funkcionalna raspodijeljenost pokretnih elemenata - stanice s različitim ulogama kolaju po cijelom organizmu
Tolerancija šuma (<i>noise tolerance</i>)	Tolerancija točnosti prepoznavanja - nepostojanje nužnosti potpuno točnog prepoznavanja tolerira molekularni šum

Svojstvo	Funkcija i objašnjenje
Otpornost (<i>resilience</i>)	Sustav funkcionira bez obzira na vanjske smetnje - otpornost imunološkog sustava na vanjske smetnje - smanjena učinkovitost kod ukupne iscrpljenosti organizma
Tolerancija pogrešaka (<i>fault tolerance</i>)	Redundancija elemenata i mehanizama omogućava toleranciju pogrešaka pojedinih elemenata Temporalno ispravljanje nehotičnih pogrešaka sustava - skup raznih mehanizama omogućava reakciju i u slučaju djelomične kratkotrajne pogreške u prepoznavanju ili zakazivanja određenog mehanizma kraće vrijeme
Robusnost (<i>robustness</i>)	Izrazito velik broj redundantnih elemenata i komponenata koje se nadopunjuju i surađuju
Uzorak ponašanja lovac-lovina (<i>predator-prey pattern</i>)	Povećanje potrebe uzrokuje povećanje reakcije i obratno - povećanje faktora ugroze ima posljedicu povećanja proizvodnje izvršnih eliminacijskih elemenata - po eliminaciji infekcije broj izvršnih elemenata se vraća u prethodno ravnotežno stanje
Samoorganizacija (<i>self-organization</i>)	Sustav ovisno o koncentracijama populacija, korisnosti i drugim faktorima određuje životnih vijek i količine pojedinih elemenata - procesi sazrijevanja afiniteta i odabira stanica uzrokuju proizvodnju određenih količina izvršnih i memorijskih stanica
Integracija s drugim sustavima (<i>integration</i>)	Neovisni imunološki sustav surađuje s drugim sustavima kako bi poboljšao svoje djelovanje - suradnja s drugim sustavima (endokrini, živčani) upotpunjuje rad

Kraća objašnjenja pojedinih svojstava dana su u prethodnom popisu (Tablica 3.1), a većina autora smatra da osnovna svojstva poput raspoznavanja uzoraka, izdvajanja značajki, otkrivanja anomalija, učenja, pamćenja, raspodijeljenosti, raznolikosti, samoregulacije, tolerancije i samoorganizacije omogućavaju da se umjetni imunološki sustavi smatraju jednom od vrlo perspektivnih grana umjetne inteligencije.

3.2. Građa umjetnih imunoloških sustava

Prema definiciji [50] određeni sustav se može smatrati umjetnim imunološkim sustavom tek kada sadrži dovoljnu količinu imunoloških elemenata i mehanizama temeljenih na imunološkim reakcijama i prepoznavanju. Ova definicija navodi na zaključak da su osnovne komponente građe umjetnih imunoloških sustava s jedne strane *elementi*, što podrazumijeva nepokretne dijelove kao što su metafore limfatičnih organa i pokretne dijelove kao što su metafore pokretnih stanica i signala, a s druge strane *mehanizmi i procesi* koji se odvijaju nad tim elementima. Riječ *dovoljno* označava da se većinski mora raditi o procesima koji su proizašli iz analogija prirodnog imunološkog sustava, a ne iz drugih ideja i sustava, čak i ako su oni blisko povezani s funkcioniranjem imunološkog sustava. U slučaju kombinacija principa iz imunologije s drugim mehanizmima računalne inteligencije, najčešće iz područja biologijom inspiriranih ili evolucijskih metoda, više se ne govori o pravim umjetnim imunološkim sustavima, već o hibridima, koji uz neke druge mehanizme sadrže i određeni dio mehanizama proizašlih iz imunoloških procesa. Takvi hibridi, iako često vrlo učinkoviti, nisu predmet istraživanja opisanog u ovom radu.

Na temelju definicije iz prethodnog odlomka [50] može se zaključiti da se općenita građa umjetnih imunoloških sustava može identificirati kroz *reprezentaciju komponenata* sustava, čija se usporedba izvodi uporabom mjera sklonosti i mehanizama izvođenja, odnosno kroz *procedure i algoritme*. S obzirom da su sa stajališta imunoloških procesa najzanimljiviji osnovni pokretni elementi imunološkog sustava, kao što su antigeni, limfociti, protutijela i drugi, oni se u modelima umjetnih imunoloških sustava najčešće predstavljaju vektorima binarnih, numeričkih, simboličkih ili znakovnih vrijednosti, često ograničenih na neki skup dozvoljenih vrijednosti. Struktura podataka koji nose informacije ovisi o odabranom tipu elementa, a može biti

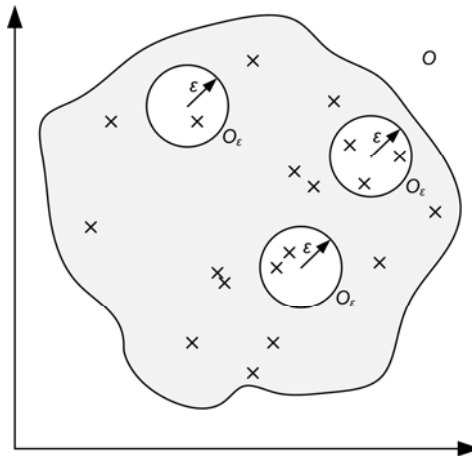
vrlo raznolika i zavisna je prvenstveno o području primjene rješavanog problema, a zatim i o prilagodbi odabranom algoritmu, odnosno mehanizmu.

Budući da se u kontekstu domene problema koji se rješava uočavaju značajke o entitetima, koje su ključne kada se entiteti žele prepoznati, odvojiti, klasificirati, odstraniti i slično, jedan od najvećih problema je odabir tih značajki i oblikovanje računalnih struktura podataka. Odabir vektora značajki mora biti takav da se primjereno predstave s jedne strane entiteti iz stvarnog svijeta domene problema, a s druge strane imunološki elementi kao što su stanice ili receptori iz analogije imunoloških procesa. O primjerenosti odabira reprezentacije elemenata raspravlja se u sljedećim poglavljima, ali s pozicije pregleda područja dosadašnji modeli ipak najčešće koriste zapise koji izravno odgovaraju *stanicama* kao što su dendritične stanice i limfociti ili dijelovima stanice, odnosno *molekularnim uzorcima*, kao što su receptori limfocita, MHC/peptidni kompleksi i protutijela, a u nekim slučajevima i još sitniji epitopi, idiotopi i paratopi, dok dio modela koristi i *signalizaciju* koja odgovara limfokinima i drugim citokinima. Često se i poopćuje, odnosno unificira smisao imunoloških metafora, stoga se u modelima strukturno ne razlikuje receptor i protutijelo ili antigen i epitop, odnosno idiotop, ali to je iz razloga uglavnom lakše implementacije prepoznavanja sličnosti dvaju struktura umjesto usporedbe komplementarnosti po principu ključa i brave.

3.2.1. Zapis elemenata

Prostor oblika (shape-space), prostor značajki ili reprezentacijski prostor uvodi jedan od prvih pokušaja kvantitativnog opisa interakcija elemenata teoretske imunologije [152] koji pretpostavlja da se osnovna funkcija imunološkog sustava temelji na prepoznavanju molekularnih uzoraka nazvanih *oblicima (shapes)*. Model se zasniva na korištenju protutijela kao receptora i antigena, a predlaže da se općeniti oblik elementa protutijela opiše kao skup od N parametara koji predstavljaju njegove značajke, kao što su duljina, širina i visina svih dijelova područja komplementarnosti, kemijske i

elektrostatičke značajke, spojevi, sile i slično. Svaki element se može predstaviti N-dimenzijским vektorom kod kojeg svaki element vektora može biti različite vrste i predstavljen je u jednoj dimenziji $m = \langle m_1, m_2, \dots, m_N \rangle$. Na ovaj se način svi elementi, u slučaju predloženog modela antigeni i protutijela, mogu prikazati na isti način, kao točke, odnosno vektori u vektorskom N-dimenzijском *prostoru oblika*, gdje je $m \in S^N$. Antigeni i protutijela se predstavljaju kao vektori značajki u prostoru obujma O unutar nekog prostora oblika (Slika 3.1). Oznake \times predstavljaju antigene, a oznake \circ protutijela s pripadnom hiperkuglom, koja predstavlja *područje prepoznavanja* obujma O_ε koje okružuje točku u prostoru oblika ograničenu polumjerom ε , odnosno pragom prepoznavanja. Ako se antigen nalazi unutar područja prepoznavanja, prepoznavanje je pozitivno i dolazi do posljedičnih akcija. Osnovna pretpostavka je da se u prostoru oblika može prebrojiti konačni broj detektora koji su sposobni prepoznati određene elemente jer se nalaze u njihovim područjima prepoznavanja.



Slika 3.1 Protutijela i antigeni kao vektori značajki u N-dimenzijском Euklidskom prostoru oblika

U najvećem broju modela umjetnih imunoloških sustava koji koriste vektore značajki oni su homogeni, no u nekim modelima zapisi elemenata ipak različito predstavljaju značajke po dimenzijama, čak se neki elementi predstavljaju u različitim vektorskim prostorima. S obzirom na prethodni zapis,

populacija stanica ili repertoar od N elemenata određene vrste predstavlja se u prostoru oblika kao N točaka.

Zapis elemenata u većini modela umjetnih imunoloških sustava izvodi se korištenjem [44, 50, 65]:

- Binarnog oblika zapisa
- Numeričkog cjelobrojnog oblika zapisa
- Numeričkog realnog oblika zapisa
- Simboličkog oblika zapisa
- Oblika zapisa definiranog konačnim skupom vrijednosti
- Kombinacije prethodno navedenih vrsta oblika zapisa

Kod *binarnog oblika zapisa* značajke poprimaju dozvoljene istinosne vrijednosti, odnosno vrijednosti 0 ili 1, a broj dimenzija jednak je duljini binarnog broja. Očigledno se kod binarnog oblika zapisa radi o binarnoj vrijednosti pojedine značajke koja ima vrlo malu semantiku podatka zbog pomanjkanja detaljnijeg značenja informacije osim prisustva ili odsustva pojedine značajke, prikazane istinom ili laži, temeljem čega se i prilikom prepoznavanja zapravo radi o usporedbi binarnih brojeva ili njihovih komplementa. No, binarni oblik zapisa se često koristi kod simulacija prirodnog imunološkog sustava i otkrivanja anomalija, a uobičajeno je da je prilagođen višekratniku duljine riječi u računalu zbog učinkovitosti procesiranja, što je pogotovo izraženo i kod ideja iskorištenja sklopovske obrade. Nešto češći oblik zapisa je *numerički cjelobrojni oblik zapisa*, koji je ograničen opsegom cijelog broja, odnosno brojem bitova određenim za zapis cijelog broja, a vrijednosti su diskretne i linearne. Prilikom korištenja sličnih mjera sklonosti iskazuje svojstva sukladna binarnom zapisu jer uvišestručuje binarni zapis, na način da je sad pojedina značajka izražena binarnim zapisom, umjesto da je cijeli vektor binarni s linearnim diskretnim vrijednostima. *Numerički realni oblik zapisa* čest je kod modela imunološke mreže, a ograničen je opsegom realnog broja, odnosno brojem bitova

određenim za zapis realnog broja. Koristi kontinuirane vrijednosti pa se često normira na vrijednosti u intervalu $[0,1]$ uz predefinjirani broj decimalnih mjesta što ga diskretizira, a istraživana je njegova primjerenost u nizu modela [172]. Oblik zapisa definiran *konačnim skupom vrijednosti* najčešće koristi vrijednosti iz neke abecede, skupa kategorija ili razreda te drugih konačnih skupova vrijednosti iz domene primjene, a katkad se naziva i *Hammingovim zapisom* jer često koristi Hammingovu udaljenost prilikom usporedbe elemenata. *Simbolički zapis* vrlo je sličan prethodnom s tom razlikom da su simboličke vrijednosti često iz beskonačnog skupa vrijednosti koji nije predefinjiran, kao što su riječi jezika ili adrese URL, pa je skup zapravo u određenom trenutku konačan, ali se stalno proširuje. Domeni problema je često najprimjereniji *kombinirani zapis* koji kombinira dobre strane svih prethodnih zapisa, ali je i teže izvediv u računalnom okruženju.

Većina modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na principima stečene imunosti uglavnom koristi metafore stanica limfocita, odnosno njihovih dijelova, receptora i protutijela te sukladnih antigena, a tek neke implementacije predočavaju citokine i stanice koje sadrže MHC/peptidne komplekse, odnosno predočne stanice antigena. Iako se antigeni i protutijela koriste kod imunoloških mreža i teoretski mogu sadržavati veći skup epitopa, odnosno idiotopa, a samim time i više vektora značajki, apstrakcijom se antigeni i protutijela u modelima umjetnih imunoloških sustava najčešće predstavljaju kao monospecifični elementi predočeni samo jednim epitopom ili idiotopom te potencijalno koncentracijom. Na taj način se pojednostavnjuju modeli koji postaju izvedivi, a svojstva koja se odnose na epitop se zapravo predočuju kao svojstva cijelog receptora, kod limfocita B često i kao svojstva cijele stanice. Na isti način se u većini slučajeva i stanice limfocita T predstavljaju kao monospecifični elementi samo s jednim vektorom značajki, no oni često sadrže i niz aktivnih značajki stanja stanice kao što su trenutni status i faza u životnom ciklusu, korisnost prepoznavanja određenog protutijela te trenutni stupanj stimulacije.

3.3. Mjere afiniteta

Između elemenata prirodnog imunološkog sustava, kao što su receptori, protutijela i antigeni, postoji određena mjeriva vjerojatnost međusobnog prepoznavanja i spajanja koju se naziva *afinitetom*. Afinitet kao mjeriva veličina primjenjuje se kod modela umjetnih imunoloških sustava na principu ocjene mjere sukladnosti ili sličnosti dvaju elemenata. U slučaju usporedbe sukladnosti elemenata u obliku prostora najčešće se ocjenjuje udaljenost elemenata, odnosno njihova različitost, što nije u potpunosti analogno podudarnosti ili komplementarnosti elemenata u prirodi na principu ključa i brave, ali je dovoljno blisko osnovnoj ideji. U praksi se receptor ili protutijelo najčešće zamjenjuje detektorom, koji predstavlja podskup oblika prostora u obliku N-dimenzijske hiperkugle s definiranim centrom, polumjerom i obujmom. Područja prepoznavanja detektora predstavljaju se kao hiperkugle obujma O_ε (Slika 3.1), a prepoznavanje antigena se zasniva na ocjeni da li se vektor značajki antigena nalazi unutar prostora hiperkugle određenog detektora. Polumjer hiperkugle ε , odnosno prag prepoznavanja detektora označava razinu podudaranja koju je potrebno prijeći da bi se dogodilo pozitivno podudaranje, a još se naziva i *pragom križne reaktivnosti* (*cross-reactivity threshold*). Primjetno je da prag križne reaktivnosti određuje razinu specifičnosti detektora i veličinu područja prepoznavanja.

Kod korištenja ideje prostora prepoznavanja, ocjena prepoznavanja se zasniva na udaljenosti dvaju elemenata s jednakim brojem značajki u istom N-dimenzijском prostoru, koju još nazivamo i *mjerom afiniteta* (*affinity measure*), odnosno *mjerom udaljenosti* (*distance measure*). Mjera afiniteta se kod istovrsnih elemenata poput idiotopa i paratopa protutijela određuje ocjenom udaljenosti vektora značajki pridruženih detektorima elemenata, odnosno udaljenosti točaka u N-dimenzijском prostoru. Kod raznovrsnih elemenata, kao što su antigeni i protutijela, ocjenjuje se udaljenost epitopa od detektora. Formulom se *afinitet* (*affinity*) ili *stupanj sklonosti* (*degree of*

match) definira kao preslikavanje iz Kartezijevog produkta prostora oblika, odnosno N -dimenzijskih prostora definiranih značajkama vektora, u skup pozitivnih realnih brojeva, $S^N \times S^N \rightarrow \mathcal{R}^+$. Izračun stupnja sklonosti ovisi o načinu predstavljanja elemenata u sustavu i obliku zapisa njihovih značajki, a proporcionalan je stupnju podudarnosti, odnosno komplementarnosti elemenata. Usporedba dva vektora značajki kako bi se ocijenila njihova podudarnost uvodi pojam *podudaranja* (*match*), dok je afinitet zapravo posljedica i rezultat usporedbe podudaranja.

Bitno je za napomenuti da se matematički razlikuju pojmovi udaljenosti ili različitosti od mjere ili metrike i sličnosti [57]. Pod udaljenošću (*distance*) ili različitošću (*dissimilarity*) se podrazumijeva funkcija $d: X \times X \rightarrow \mathbb{R}$ nad skupom X koja sadrži svojstva ne-negativnosti $d(x, y) \geq 0$, simetričnosti $d(x, y) = d(y, x)$ i refleksivnosti $d(x, x) = 0$. Topološki gledano, ako je udaljenost $d(x, y) = 0$, dvije točke između kojih mjerimo udaljenost zapravo lokacijski predstavljaju istu točku, odnosno $x = y$. Mjera ili metrika (*metric*) je također funkcija $d: X \times X \rightarrow \mathbb{R}$ nad skupom X slična udaljenosti, ali osim svojstava ne-negativnosti i simetričnosti umjesto refleksivnosti izražava svojstvo identiteta neprimjetnosti (*identity of indiscernibles*) koje govori da je $d(x, y) = 0$ ako i samo ako je $x = y$ te osim toga uvodi svojstvo nejednakosti trokuta (*triangle inequality*) $d(x, y) \leq d(x, z) + d(z, y)$. I sličnost (*similarity*) je funkcija $s: X \times X \rightarrow \mathbb{R}$ nad skupom X slična udaljenosti koja uz svojstva ne-negativnosti i simetričnosti izražava da ako je $s(x, y) \leq s(x, x)$ za $x, y \in X$ s jednakošću ako i samo ako je $x = y$. U općem slučaju udaljenost d se iz sličnosti s dobiva uporabom ograde broja 1, odnosno primjerice $d = 1 - s$, $d = \frac{1-s}{s}$, $d = \sqrt{1-s}$ itd. Za potrebe ovog istraživanja naglašava se da je udaljenost zapravo obrnuto proporcionalna afinitetu, a sličnost proporcionalna afinitetu, no korištenje određene mjere udaljenosti ili sličnosti ovisi o samom algoritmu i metodi usporedbe elemenata.

3.3.1. Izračun afiniteta kod binarnog oblika zapisa

Kod binarnog oblika zapisa vektora značajki promatranje se može svesti na oblik zapisa s najmanjom mogućom abecedom od dva znaka, kao što je Hammingov oblik zapisa simbolima 0 i 1. Izračun stupnja sklonosti je vrlo jednostavan i računalno učinkovit, ali kao što je prije spomenuto, zapis ima malu semantičku vrijednost. Izračun se zasniva na korištenju *Hammingove udaljenosti (Hamming distance)* s konačnom abecedom od dva simbola 0 i 1 u binarnom Hammingovom prostoru oblika. Stupanj sklonosti se izračunava kao broj istih ili komplementarnih bitova slijedno po položajima bitova, što se najčešće implementira uporabom operacija *ekskluzivnog ili negacije*, uz definiciju prepoznavanja prelaskom vrijednosti praga podudaranja.

Hammingovu udaljenost [57, 85] dva vektora x i y u općem smislu kod abeceda s proizvoljnim brojem znakova definiramo kao

$$D_H(x, y) = \sum_{i=1}^N \delta_i, \text{ gdje } \delta_i = \begin{cases} 1 & \text{ako su znakovi na položaju } i \text{ isti} \\ 0 & \text{ako su znakovi na položaju } i \text{ različiti} \end{cases} \quad (3.1)$$

Analogno prirodnom modelu vezivanja protutijela i antigena u bilo kojem položaju molekula, moguće je koristiti alternativni izračun rotiranjem jednog niza kroz sve moguće položaje za i mjesta korištenjem funkcije i zbrojem svih izračunatih Hammingovih udaljenosti kao

$$D(x, y) = \sum_{i=1}^N D_H(x, \text{rot}(y, i)) \quad (3.2)$$

Biološkom modelu vezivanja protutijela i antigena u bilo kojem položaju odgovara *metoda podudaranja r-dodirnih bitova (RCB, r-contiguous bits matching)* [150], koja promatra podudaranje simbola dvaju nizova iste duljine u barem r susjednih lokacija od bilo kojeg položaja u nizu. Prepoznavanje se izvodi dijeljenjem nizova u $p = l - r + 1$ prozora, gdje l označava duljinu niza, a definira se kao pozitivno ako postoji prozor p određene veličine r u kojem

se projekcije oba niza podudaraju. Mjera afiniteta određuje se najvećom duljinom prozora za koji postoji podudaranje značajki. Iako se metoda može poopćiti na bilo kakve simbole, najčešće se koristi za binarne nizove [63]. Često korištenje ove metode u ranim modelima nema primjerenu argumentiranost i logičnost osim fizičke analogije s prirodnim imunološkim procesom prepoznavanja [65]. Budući da značajke u vektoru mogu biti nezavisne te njihov položaj, susjednost i poredak u vektoru može biti slučajan, ova metoda može biti neprimjerena za općenite modele kod kojih vektori značajki ne iskazuju potrebu za usporedbom susjednih značajki.

Modifikacija metode podudaranja r -dodirnih bitova dovela je do razvoja pravila podudarajućih r -grumena (*r-chunks matching rule*) ili r -dodirnih uzoraka (*r-contiguous templates*) [16] koje koristi logičke ocjene podudaranja za pronalaženje pojedinih obrazaca ponavljanja simbola na određenom mjestu u nizu. Ovo pravilo ne mjeri sličnost, odnosno udaljenost dva niza i ne može dati ocjenu afiniteta, a temelji se na rastavljanju detektorskog niza duljine l na manje dijelove, odnosno grumene duljine r . Istraživanje mogućnosti primjene pravila podudarajućih r -grumena izvedeno je na umjetnom imunološkom sustavu LISYS za otkrivanje mrežnih napada [16].

Osim pravila r -grumena mogu se koristiti i pravilo višestrukih dodirnih bitova ili podnizovi N -grama višestrukih duljina. Pravilo *višestrukih dodirnih bitova* (*multiple contiguous bit rule*) [96] koristi područja komplementarnosti i definira mjeru udaljenosti niza bitova D_{MCBR}

$$D_{MCBR} = D_H + \sum_i 2^{l_i} , \quad (3.3)$$

gdje je D_H Hammingova udaljenost, l_i duljina područja komplementarnosti i s dva ili više slijedna komplementarna bita. Pravilo višestrukih dodirnih bitova primijenjeno je na memoriju kod rasuđivanja temeljenog na slučajevima [96], dok su *N -grami višestrukih duljina* (*multiple-length N -grams*) [127] korišteni u računalnoj sigurnosti [92] kod sistemskih poziva operacijskog sustava.

Mjeru Rogersa i Tanimota [154, 174] zasnovanu na *Jaccardovom koeficijentu sličnosti* [100], čija se selektivnost nalazi negdje između Hammingove udaljenosti i metode *r*-dodirnih bitova, također je moguće koristiti za izračun udaljenosti dva niza bitova, a definira se kao

$$D_{RT}(x, y) = \frac{p}{p+2 \cdot r}, \quad (3.4)$$

gdje je *p* broj podudarnih bitova na istim položajima, a *r* broj različitih bitova na istim položajima u oba niza *x* i *y*. Mjera Rogersa i Tanimota uspješno je primijenjena na podatke agentskog antivirusnog imunološkog sustava [86].

Na sličan način, usporedbom bitova na istim položajima u oba niza *x* i *y*, definira se i nekoliko sljedećih mjera udaljenosti koje se mogu koristiti kao mjere afiniteta kod modela umjetnih imunoloških sustava [44], a koje se razlikuju po svojoj snazi diskriminacije [207].

Tako postoji *mjera Russela i Raa* [155] definirana kao

$$D_{RR}(x, y) = \frac{p_1}{n}, \quad (3.5)$$

gdje je *p₁* broj podudarnih bitova s vrijednosti 1 na istim položajima, a *n* ukupni broj bitova.

Mjera Jaccarda i Needhama definira se kao

$$D_{JN}(x, y) = \frac{p_1}{n-p_0}, \quad (3.6)$$

gdje je *p₁* broj podudarnih bitova s vrijednosti 1 na istim položajima, *p₀* broj podudarnih bitova s vrijednošću 0 na istim položajima, a *n* ukupni broj bitova.

Slična je i *Kulczynskijeva mjera* [57] koja se definira kao

$$D_K(x, y) = \frac{p_1}{r+1}, \quad (3.7)$$

gdje je p_1 broj podudarnih bitova s vrijednosti 1 na istim položajima, a r broj različitih bitova na istim položajima.

Još se koristi i *mjera Sokala i Michenera (Rand mjera)* [57, 164] koja se definira kao

$$D_{SM}(x, y) = \frac{p}{n}, \quad (3.8)$$

gdje je p broj podudarnih bitova na istim položajima, a n ukupni broj bitova.

Yuleova Q mjera [57, 205] definira se kao

$$D_{YQ}(x, y) = \frac{p_1 \cdot p_0 - r_1 \cdot r_0}{p_1 \cdot p_0 + r_1 \cdot r_0}, \quad (3.9)$$

gdje je p_1 broj podudarnih bitova s vrijednosti 1 na istim položajima, p_0 broj podudarnih bitova s vrijednosti 0 na istim položajima, r_1 broj podudarnih bitova s vrijednosti 1 u vektoru x i vrijednosti 0 u vektoru y na istim položajima, a r_0 broj podudarnih bitova s vrijednosti 0 u vektoru x i vrijednosti 1 u vektoru y na istim položajima.

3.3.2. Izračun afiniteta kod numeričkog oblika zapisa

Numeričke cjelobrojne značajke vektora možemo promatrati kao posebni slučaj Hammingovog zapisa s beskonačnom abecedom koja sadrži sve cijele brojeve pa za razliku od realnih vrijednosti značajki neće biti posebno razmatrane. Mjere sličnosti zasnovane na podudaranju biokemijskih i fizičkih struktura također se zasnivaju na numeričkom cjelobrojnom obliku zapisa koji generira *krajolik (landscape)* te se često koriste u kombinaciji s posmačnim prozorima.

Kod vektora značajki sastavljenih od realnih brojeva za mjeru udaljenosti se kod većine modela umjetnih imunoloških sustava najčešće koristi *Euklidska udaljenost* [57] definirana kao

$$D_E(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - y_i)^2} = \|x - y\| , \quad (3.10)$$

gdje su x i y vektori značajki elemenata usporedbe, a N broj dimenzija vektora, pri čemu su x_i , odnosno y_i , značajke vektora na i -toj poziciji vektora x , odnosno y . Euklidska mjera se praktički koristi u većini modela umjetnih imunoloških sustava s numeričkim oblikom zapisa elemenata, a praksa često izostavlja korjenovanje jer je mjera primjerena i bez operacije korjenovanja. Jedna od modifikacija Euklidske udaljenosti [44] uključuje množenje svake dimenzije težinskim faktorom. Druga modifikacija je parcijalna Euklidska udaljenost [84] koja se definira samo nad nekim značajkama vektora, odnosno nad potprostorom s manje dimenzija.

Neka istraživanja tvrde da korištenje Euklidske udaljenosti nije uvijek opravdano [65] i predlažu [50] alternativno korištenje *udaljenosti Manhattan*, odnosno *udaljenosti gradskih blokova (city block distance)* [57]

$$D_M(x, y) = \sum_{i=1}^N |x_i - y_i| , \quad (3.11)$$

gdje su x_i , odnosno y_i , značajke vektora na i -toj poziciji vektora x , odnosno y . Udaljenost Manhattan se smatra učinkovitijom zbog pomanjkanja operacija korjenovanja i kvadriranja što omogućava jednostavniju i učinkovitiju sklopovsku implementaciju pogotovo kod paralelnog procesiranja te manju osjetljivost na pogreške u zapisu pojedine značajke vektora [65].

Ovisno u ulaznim podacima kod Euklidske udaljenosti često postoji potreba za normiranjem na interval $[0,1]$ dijeljenjem s intervalom mogućih vrijednosti, s obzirom da značajka s vrijednostima koje znatno iskaču iz vrijednosti intervala može nadjačati udaljenosti drugih vektora. Alternativno je moguće izvesti dijeljenje sa standardnom devijacijom, redukciju dimenzija ili brisanje određenog broja najvećih i najmanjih vektora.

Alternativno, moguće je koristiti Čebiševljevu mjeru udaljenosti [57] iskazanu kao

$$D_{Ch}(x, y) = \lim_{p \rightarrow \infty} (\sum_{i=1}^N |x_i - y_i|^p)^{1/p} = \max_{i=1}^N |x_i - y_i|, \quad (3.12)$$

gdje su x_i , odnosno y_i , značajke vektora na i -toj poziciji vektora x , odnosno y .

Poznato je da se Euklidska udaljenost, udaljenost Manhattan i Čebiševljeva udaljenost mogu poopćiti kao *Minkowskyjeva udaljenost* [57]

$$D_{Minkowsky}(x, y) = (\sum_{i=1}^N |x_i - y_i|^p)^{1/p}, \quad (3.13)$$

gdje su x_i , odnosno y_i , značajke vektora na i -toj poziciji vektora x , odnosno y , uz $p = 2$ za Euklidsku udaljenost, $p = 1$ za udaljenost Manhattan i $p = \infty$ za Čebiševljevu udaljenost.

Često se koristi i *kosinusna udaljenost* [57] između dva vektora kao mjera sličnosti korištenjem kosinusne sličnosti (Orchini sličnosti)

$$D_{cos}(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^N x_i \cdot y_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^N x_i^2 \cdot \sum_{i=1}^N y_i^2}}, \quad (3.14)$$

a neki modeli koriste i *mjeru udaljenosti Canberra* [121] iskazanu kao

$$D_C(x, y) = \sum_{i=1}^N \left| \frac{x_i - y_i}{x_i + y_i} \right|, \quad (3.15)$$

gdje su opet x_i , odnosno y_i , značajke vektora na i -toj poziciji vektora x , odnosno y .

3.3.3. Izračun afiniteta kod simboličkog oblika zapisa

Budući da se simbolični oblik zapis podataka koristi na način da se simboli, kategorije, klase, razredi i drugi oblici oznaka prilagođavaju domeni primjene rješavanog problema, mjere afiniteta su također prilagođene domeni primjene i većina ih je preuzeta iz drugih sustava i primjena.

Kod simboličkog oblika zapisa pomoću znakovnih nizova jedna od osnovnih mjera je *udaljenost izmjena (edit distance)* [124], odnosno *Levenshteinova udaljenost* [208] između dva niza koja se definira kao minimalni broj transformacija niza potreban da bi oba niza bila identična, a gdje su moguće transformacije niza zamjena, umetanje i brisanje jednostrukog znaka. Ova mjera se može smatrati generalizacijom Hammingove udaljenosti za nizove iste duljine samo s transformacijom zamjene. Levenshteinovoj udaljenosti je vrlo slična *Damerau–Levenshtein udaljenost* [33], samo što je dodatno uključena i četvrta akcija transponiranja niza, a koja se često koristi za usporedbu DNA. Korištenjem Levenshteinove udaljenosti izrađen je *Hirschbergov algoritam* [90] koji se koristi za pronalazak broja operacija poravnavanja nizova, kao i *algoritam Needlemana i Wunscha* [142], koji se koristi za poravnavanje proteina i sekvenci nukleotida.

Osim Levenshteinove udaljenosti moguće je korištenje i *Jarove mjere udaljenosti* [103], koja se definira kao

$$D_J(x, y) = \frac{1}{3} \left(\frac{m}{|s_1|} + \frac{m}{|s_2|} + \frac{m-t}{m} \right), \quad (3.16)$$

gdje je m broj znakova koji se podudaraju, a t broj potrebnih transpozicija.

Za potrebe mjerenja udaljenosti značajki predstavljenih kategorijama može se koristiti *korelacijska sličnost* [66], *Pearsonova korelacija* ili *Pearsonov koeficijent korelacije momenta produkta (Pearson product-moment correlation linear coefficient)*, koji u intervalu $[-1, 1]$ izražava linearnu zavisnost dva vektora, a definira se kao

$$D_P(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{j=1}^N (x_j - \bar{x})^2 \cdot \sum_{j=1}^N (y_j - \bar{y})^2}}, \quad (3.17)$$

gdje su x_i vrijednost i -te značajke vektora x , y_i vrijednost i -te značajke vektora y , \bar{x} srednja vrijednost svih značajki vektora x , a \bar{y} srednja vrijednost svih

značajki vektora y . Ova se mjera koristi u preporučiteljskom sustavu za filmove [26] gdje se pojedini korisnik opisuje vektorom ocjena filmova, a svaka ocjena sadrži identifikator filma i diskretnu numeričku ocjenu sa šest mogućih vrijednosti. Mjeri se udaljenost profila dva korisnika koja služi za stimulaciju u idiotipskoj imunološkoj mreži. Kasnije implementacije istog sustava [9, 27] koriste *težinsku Kappa* i *Kendallovu τ mjeru udaljenosti*.

Težinski Kappa (Weighted Kappa) algoritam [13] mjeru udaljenosti zasniiva na izračunu *Cohenovog κ koeficijenta* korelacije [28] jednadžbom

$$\kappa = \frac{p_o(w) - p_e(w)}{1 - p_e(w)}, \quad (3.18)$$

gdje je $p_o(w)$ težinsko promatrano proporcionalno podudaranje dva vektora, a $p_e(w)$ težinsko očekivano slučajno proporcionalno podudaranje dva vektora, koja se definiraju kao

$$p_o(w) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^g w_{ij} n_{ij} \quad i \quad (3.19)$$

$$p_e(w) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^g w_{ij} r_i c_j \quad (3.20)$$

gdje je g broj kategorija, n broj promatranih vektora, w_{ij} težina, n_{ij} frekvencija pojavljivanja, $r_i = \sum_{j=1}^g n_{ij}$ redci ukupne tablice frekvencija, a $c_j = \sum_{i=1}^g n_{ij}$ stupci ukupne tablice frekvencija. U konkretnom slučaju preporučiteljskog sustava [27] $p_o(w)$ predstavlja promatrane frekvencije podudaranja, a $p_e(w)$ očekivane slučajne frekvencije podudaranja. Težinske promatrane frekvencije podudaranja $p_o(w)$ računaju se kao za ukupni broj kategorija g , broj promatranih vektora n , frekvencija ponavljanja podatka za dva uspoređena korisnika po i -toj i j -toj ocjeni n_{ij} i težinu te frekvencije w_{ij} . Budući da su i i j cijeli brojevi, ocjene sustava diskretno konstantno rastu te se mogu izraziti težine w_{ij} , koje predstavljaju sličnost dvije ocjene kao

$$w_{ij} = 1 - \frac{|i-j|}{g-1}, \quad (3.21)$$

gdje je primjetno da se težina povećava što je razlika između i i j manja te da se najveća težina dobiva uz $i = j$.

Kendalova τ mjera ili *Kendalova korelacija ranga* (*Kendall Rank Correlation*) [143] je još jedna metoda izračuna afiniteta korištenjem koeficijenta korelacije, a predstavljena je jednadžbom

$$D_{KT} = 1 - \frac{2}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{i-1} \text{sign}(x_i - x_j) \text{sign}(y_i - y_j), \quad (3.22)$$

gdje je n broj promatranih vektora, x_i i x_j ocjene prvog objekta od i -tog i j -tog korisnika, y_i i y_j ocjene drugog objekta od i -tog i j -tog korisnika, a $\text{sign}()$ je funkcija predznaka koja vraća -1, 0 ili 1 ako je argument manji, jednak ili veći od nule. Oblik zapisa Kendallove τ mjere pomoću Kendall τ korelacijskog koeficijenta može se prikazati kao

$$\hat{\tau} = \frac{2S}{n(n-1)}, \quad S = C - D, \quad -1 \leq \hat{\tau} \leq 1 \quad (3.23)$$

i uvodi *Kendallov S* kao razliku broja usklađenih i neusklađenih parova, gdje je C ukupan zbroj usklađenih (*concordant*) parova, D ukupan zbroj neusklađenih (*discordant*) parova, a n broj promatranih vektora. U slučajevima korištenja [9, 27] uspoređuju se parovi ocjena dva promatrana objekta, odnosno filma x i y za dva korisnika i i j , te ako su razlike ocjena prvog $x_j - x_i$ i drugog objekta $y_j - y_i$ istog predznaka kažemo da se *usklađeni*, a ako su različitog predznaka kažemo da su *neusklađeni*, uz zanemarivanje svih usporedbi u kojima je jedna razlika jednaka nuli.

Mjera vrijednosti razlika (VDM, *Value Difference Metric*) [166] također se predlaže za uporabu kao mjera udaljenosti [65]. Pojednostavljena inačica VDM mjere definira se korištenjem uvjetne vjerojatnosti $P(c|x_i)$ da pojedina značajka x_i pripada razredu simbola c

$$P(c|x_i) = \frac{N_{i,x,c}}{N_{i,x}}, \quad (3.24)$$

gdje je $N_{i,x}$ broj objekata u skupu za učenje koji poprimaju vrijednost x_i za i -tu značajku, $N_{i,x,c}$ broj objekata u skupu za učenje koji poprimaju vrijednost x_i za i -tu značajku i pripadaju razredu c . Ukupna udaljenost dvaju vektora po mjeri VDM definira se kao

$$D_{VDM}(x, y) = \sum_{i=1}^N w(x_i) \cdot d_{VDM}(x_i, y_i), \quad (3.25)$$

gdje je $w(x_i)$ težina i -te značajke vektora x , a $d_{VDM}(x_i, y_i)$ udaljenost i -te značajke vektora x i y koje se definiraju kao

$$d_{VDM}(x_i, y_i) = \sum_{c \in C} |P(c|x_i) - P(c|y_i)|^q, \quad (3.26)$$

$$w(x_i) = \sqrt{\sum_{c \in C} |P(c|x_i) - P(c|y_i)|^q}, \quad (3.27)$$

gdje je C je skup svih razreda, c razred iz skupa svih razreda, q je konstanta, najčešće 1 ili 2, $P(c|x_i)$ uvjetna vjerojatnost da i -ta značajka vrijednosti x_i pripada razredu c . Mjera VDM se često normira, ali ima i određene nedostatke pa je primjena na kontinuirane značajke moguća tek primjenom postupaka diskretizacije, a postoje i problemi kod vrijednosti koje nisu bile uočene u skupu za učenje.

U preporučiteljskom sustavu za stranice Weba [43] postoji mali stupanj ocjena istih stranica, ali se stranice klasificiraju te korisnički profil sadrži vektor značajki adresa URL. Mjera udaljenosti profila korisnika se temelji na izračunu udaljenosti klasa stranica Weba u koje su stranice prethodno bile klasificirane korištenjem javno dostupnih klasifikacijskih podataka stablaste strukture (DMOZ).

Moguće je korištenje i drugih specifično dizajniranih metoda udaljenosti kategoričkih značajki pogotovo kada je potrebno odrediti sličnost dvaju različitih vrijednosti značajke temeljem sličnosti njihovih kategorija.

3.3.4. Izračun afiniteta heterogenih oblika zapisa

Kada se koristi kombinirani ili heterogeni oblik zapisa vektora značajki, odnosno značajke su iz različitih domena i zapisane na različite načine, potrebno je koristiti neku mjeru za kombinirane značajke.

Najpoznatija je *heterogena Euklidsko-preklapajuća mjera* (HEOM, *Heterogeneous Euclidean-Overlap Metric*) [204] koja se koristi kod vektora značajki s raznovrsnim značajkama izraženih kontinuiranim vrijednostima, linearnim diskretnim vrijednostima i nominalnim ili simboličkim vrijednostima. Mjera HEOM najčešće koristi normiranu Manhattan udaljenost za linearne značajke, a preklapajuće mjere (*overlap metrics*) za simboličke značajke. Ukupna udaljenost dva vektora značajki D_{HEOM} se računa iz udaljenosti značajki u pojedinim dimenzijama slično kao kod [6, 68] i Euklidske udaljenosti na sljedeći način

$$D_{HEOM}(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^N d_{HEOM}(x_i, y_i)^2}, \quad (3.28)$$

gdje je N broj dimenzija, a $d_{HEOM}(x_i, y_i)$ udaljenost i -te značajke vektora x i y , koja se definira po pojedinoj i -toj značajki kao

$$d_{HEOM}(x_i, y_i) = \begin{cases} 1 & \text{ako su } x \text{ i } y \text{ nepoznati} \\ d_{OVERLAP}(x_i, y_i) & \text{ako su kategorije ili simboli,} \\ d_{M_N}(x_i, y_i) & \text{ako su vrijednosti linearne} \end{cases} \quad (3.29)$$

koja je u slučaju simboličke značajke izražena funkcijom $d_{OVERLAP}(x_i, y_i)$, slučaju linearne vrijednosti funkcijom $d_{M_N}(x_i, y_i)$, a u slučaju da je vrijednost pojedine značajke nepoznata ili neusporediva poprima maksimalnu vrijednost 1. Vraćena vrijednost je normirana na interval $[0, 1]$. Funkcija $d_{OVERLAP}(x_i, y_i)$ definira se slično Hammingovoj udaljenosti kao

$$d_{OVERLAP}(x_i, y_i) = \begin{cases} 1, & x_i = y_i \\ 0, & x_i \neq y_i \end{cases}, \quad (3.30)$$

a funkcija normirane udaljenosti Manhattan $d_{M_N}(x_i, y_i)$ se definira kao

$$d_{M_N}(x_i, y_i) = \frac{|x_i - y_i|}{r_i}, \quad (3.31)$$

gdje r_i označava interval svih mogućih vrijednosti i -te značajke u skupu za učenje.

Često se koristi i *heterogena mjera vrijednosti razlika* (HVDM, *Heterogeneous Value Difference Metric*) [204] zasnovana na mjeri VDM, a koja je za skup svih značajki definirana isto kao mjera HEOM

$$D_{HVDM}(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^N d_{HVDM}(x_i, y_i)^2}, \quad (3.32)$$

gdje je N broj dimenzija, a $d_{HVDM}(x_i, y_i)$ udaljenost i -te značajke vektora x i y , koja se definira po pojedinoj i -toj značajki kao

$$d_{HVDM}(x_i, y_i) = \begin{cases} 1 & \text{ako su } x \text{ i } y \text{ nepoznati} \\ d_{VDM_N}(x_i, y_i) & \text{ako su kategorije ili simboli,} \\ d_{M_N}(x_i, y_i) & \text{ako su vrijednosti linearne} \end{cases} \quad (3.33)$$

gdje je $d_{VDM_N}(x_i, y_i)$ normirana mjera VDM za simboličke vrijednosti i -te značajke, a $d_{M_N}(x_i, y_i)$ normirana mjera Manhattan za linearne numeričke vrijednosti i -te značajke. Isti izvor [204] navodi i niz drugih inačica mjere VDM kao što su *diskretizirana mjera VDM* (DVDM, *Discretized VDM*), *uokvirena mjera VDM* (WVDM, *Windowed VDM*) i *interpolirana mjera VDM* (IVDM, *Interpolated VDM*).

Najpoznatije mjere udaljenosti preuzete iz bioloških modela, kao što je *imunološka udaljenost* [5], nisu izravno primjenjive kao mjere afiniteta na umjetne imunološke sustave jer se zasnivaju na mjerama koje se izračunavaju na temelju usporedbe koncentracija stanica potrebnih za imunološku reakciju poput indeksa različitosti (*index of dissimilarity*).

3.4. Osnovni modeli i algoritmi umjetnih imunoloških sustava

U ovom potpoglavlju bit će prikazani najosnovniji modeli umjetnih imunoloških sustava i prateći algoritmi na kojima se temelje. Bitno je napomenuti da algoritmi umjetnih imunoloških sustava nikad nisu doslovna preslika mehanizama imunološkog sustava kralježnjaka, već su zbog ograničenosti simulacijske platforme, resursa i načina rješavanja problema iz domene primjene prilagođeni izvedivim modelima koji se mogu računalno simulirati. Jedina iznimka su modeli računalne imunologije koji se ne prilagođavaju ograničenjima, a koji nisu predmet ovog istraživanja pa se neće detaljnije opisivati. Kod svih modela se zbog ograničenja računalnih platformi koriste samo određene komponente ili njihove krnje metafore te pojednostavljene inačice mehanizama prirodnog imunološkog sustava. Iako je danas imunologija znatno napredovala, još uvijek se ne poznaje dobar dio detalja imunoloških mehanizama, već se i u medicini najčešće zaključuje na principu odziva na pobudu, odnosno eksperimentima na modelu *crne kutije*.

U prepoznatim imunološkim principima uočeni su temeljni mehanizmi koji tvore četiri osnovna modela umjetnih imunoloških sustava [50]. Tako *model koštane srži* i *model timusa* imaju glavnu ulogu u generiranju elemenata umjetnog imunološkog sustava, dok se *populacijski ili selekcijski model* temeljen na mehanizmu negativne selekcije limfocita T i algoritmu klonalne selekcije te *model imunološke mreže* temeljen na interakciji antigena, limfocita B i protutijela u skladu s Jerneovom hipotezom idiotipske mreže, koriste u modeliranju ponašanja elemenata umjetnog imunološkog sustava [167]. Podrazumijeva se da su osnovne komponente navedenih modela sami algoritmi, od kojih se posebno izdvajaju *algoritam pozitivne selekcije*, *algoritam negativne selekcije*, *algoritam klonalne selekcije* i *algoritam imunoloških mreža*. Neki autori rade podjelu algoritama prema njihovim glavnim elementima [44], pa tako u *algoritme temeljene na*

limfocitima T svrstavaju razne oblike diskriminacije *vlastitog* i *tuđeg* zasnovane na algoritmima pozitivne i negativne selekcije, a u *algoritme temeljene na limfocitima B* svrstavaju algoritam klonalne selekcije i algoritme imunoloških mreža. Svi navedeni osnovni modeli i prateći algoritmi te teorijska i matematička osnova detaljno su opisani u sljedećim potpoglavljima.

3.4.1. Model koštane srži i model timusa

Kod prirodnog imunološkog sustava koštana srž, odnosno moždina je mjesto unutar dugih kostiju u kojem se proizvode sve krvne stanice (Slika 2.1). U kontekstu izgradnje umjetnih imunoloških sustava, u koštanoj srži se prvenstveno istražuju procesi nad imunološkim stanicama, kao što su limfociti, stanice NK, granulociti i druge stanice, a koji osim proizvodnje stanica uključuju i sazrijevanje određenih vrsta stanica, primjerice limfocita B te procesiranje antigena. Jedan dio imunoloških stanica ne sazrijeva potpuno u koštanoj srži, već se proces sazrijevanja dovršava u timusu i centrima zametaka u procesima diferencijacije limfocita T.

U općem smislu *model koštane srži* predstavlja metaforu za proizvodnju stanica i receptora umjetnih imunoloških sustava pa se tako može izvesti jednostavan algoritam [50] koji generira nizove značajki, odnosno vektora u N-dimenzijskih prostoru korištenjem generatora pseudo-slučajnih vrijednosti uz poštivanje vrste svake značajke. Kod generiranja vektora s numeričkim realnim oblikom zapisa potrebno je odrediti interval vrijednosti, a u slučaju Hammingovog ili simboličkog oblika zapisa i način odabira značajki iz abecede ili skupa vrijednosti, tako da mehanizam generiranja vektora oponaša konstrukciju stanica, receptora, protutijela ili antigena iz biblioteka gena, najčešće korištenjem permutacija uz poštivanje potencijalne zavisnosti značajki.

S obzirom da timus ima važnu ulogu u sazrijevanju limfocita T postupcima diferencijacije uporabom pozitivne i negativne selekcije koje

onemogućavaju beskorisne i samoreaktivne elemente, *model timusa* se zasniva na istim principima te najčešće uključuje algoritme pozitivne i negativne selekcije. Slično kao kod modela koštane srži, moguće je korištenje različitih mehanizama generiranja inicijalne populacije od produkcije svih mogućih vektora značajki, preko korištenja pseudo-slučajnog odabira vrijednosti, do korištenja algoritama za proizvodnju detektora ovisno o veličini završnog skupa stanica, kao što su iscrpljujući, linearno-vremenski i pohlepni generacijski algoritmi [32] i različite strategije prilagodbe [43].

3.4.2. Algoritam pozitivne selekcije

Proces pozitivne selekcije u prirodnom imunološkom sustavu omogućava sazrijevanje limfocita koji su nakon prolaska kroz proces pozitivne selekcije, ovisno o tipu, sposobni prepoznati antigene izravno ili neizravno putem MHC/peptidnih kompleksa, kao što je opisano u potpoglavlju 2.2.3. Mehanizam se zasniva na stvaranju skupa detektora koji su sposobni prepoznati *vlastito*, najčešće korištenjem skupa za učenje. Detektor definira svoju okolinu ili susjedstvo uporabom hiperkugle ili nekih naprednijih metoda poput definiranja grozda (*cluster*), a prisustvo ispitne točke u hiperkugli ili blizini grozda definira prepoznavanje.

Algoritam se prvi puta spominje u obliku staničnog automata [162], a u većini implementacija uočavaju se tri osnovna koraka [50]:

1. Inicijalizacija (*initialization*)
2. Izračun afiniteta (*affinity evaluation*)
3. Generiranje konačne populacije (*generation of the available repertoire*)

Korak *inicijalizacije* podrazumijeva proizvodnju populacije nezrelih stanica, najčešće odabirom slučajnih vrijednosti značajki, dok se u sljedećem koraku *određuje afinitet* svih elemenata populacije u odnosu na skup za učenje na temelju kojeg se izvodi odabir korisnih elemenata antigena. Zadnji

korak *generiranja konačne populacije* sadrži donošenje odluke za svaki element pa ako je afinitet elementa početne populacije u odnosu na barem jedan element skupa za učenje veći od praga križne reaktivnosti, onda je element pozitivno odabran u konačnu populaciju korisnih elemenata, a inače se element eliminira kao beskoristan (Slika 3.2).



Slika 3.2 Prikaz algoritma pozitivne selekcije

Algoritam pozitivne selekcije može se zapisati pseudokodom:

```

method PositiveSelection( N, Ag, crt, n ) {
  j = 0
  A = ∅
  while j <= n {
    ab = random( N, 1 )           // 1.
    for each ag of Ag {
      aff = affinity( ab, ag )    // 2.
      if aff >= crt {             // 3.
        insert( Ab, ab )
      }
    }
    j = j + 1
  }
  return Ab
}
  
```

gdje je funkcija `random(N, n)` generira n slučajnih vektora s N značajki, funkcija `affinity(a, b)` određuje afinitet elementa a prema elementu b , funkcija `insert(A, a)` skupu A dodaje element, odnosno vektor značajki a ili skup elemenata a , N je broj značajki u vektoru značajki, odnosno broj dimenzija prostora oblika, Ag skup vektora značajki antigena i MHC/peptidnih kompleksa, `crt` prag križne reaktivnosti, n broj potrebnih elemenata

konačnog repertoara, a A_b skup vektora značajki protutijela konačnog repertoara. Odabir algoritma pozitivne selekcije ovisi o vrsti i sadržaju te količini podataka koji se procesiraju, kao i o pretpostavci brojnosti elemenata koji predstavljaju *vlastito* ili *tuđe*.

3.4.3. Algoritam negativne selekcije

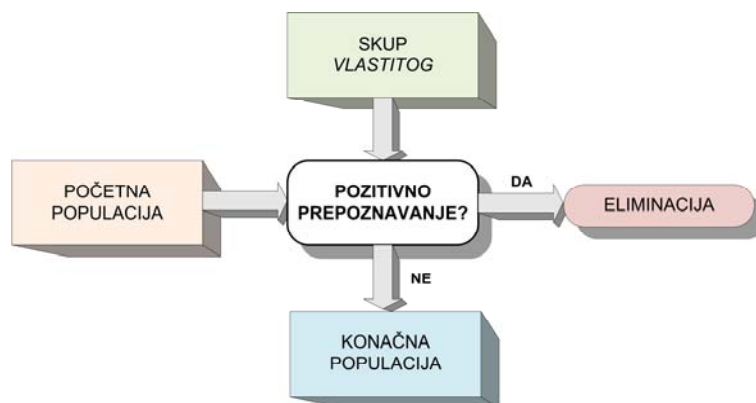
U prirodnom imunološkom procesu kod sazrijevanja limfocita, proces negativne selekcije slijedi nakon procesa pozitivne selekcije. Osnovna uloga negativne selekcije [106] je eliminacija limfocita čiji receptori imaju sposobnost spajanja s *vlastitim* peptidima prisutnim u molekulama MHC kao što je opisano u potpoglavlju 2.2.4. Prva implementacija algoritma negativne selekcije [63] bila je primijenjena na računalnu sigurnost. Iako se kasnije pojavljuju mnoge varijacije izvornog algoritma, osnovna ideja identifikacije prostora *tuđeg* pomoću skupa detektora nije se mijenjala. Dva osnovna svojstva negativne selekcije su da je ciljni skup detektora komplement skupa *vlastitog* te da se diskriminacija *vlastitog* i *tuđeg* izvodi na temelju uzoraka iz skupa *vlastitog*.

Algoritam sadrži tri osnovna koraka koji se ponavljaju po potrebi:

1. Inicijalizacija (*initialization*)
2. Izračun afiniteta (*affinity evaluation*)
3. Generiranje konačne populacije (*generation of the available repertoire*)

Prvi korak *inicijalizacije* sukladan je istom koraku kod pozitivne selekcije i također uključuje proizvodnju populacije stanica upitne korisnosti, a često se koristi odabir slučajnih vrijednosti značajki vektora. U drugom koraku se *određuje afinitet* svih elemenata repertoara u odnosu na skup *vlastitog* kako bi se otkrilo koji elementi su samoreaktivni, odnosno reagiraju i na stimulaciju kada to ne bi smjeli. *Generiranje konačne populacije* uključuje odabir samo

onih elemenata koji sigurno neće reagirati na *vlastito*. Ako je afinitet elementa početne populacije s barem jednim elementom skupa *vlastitih* peptida veći od praga križne reaktivnosti, onda je taj element odabran za eliminaciju, a inače se prebacuje u konačnu populaciju korisnih elemenata (Slika 3.3).



Slika 3.3 Prikaz algoritma negativne selekcije

Algoritam negativne selekcije zapisan pseudokodom može se predstaviti kao:

```

method NegativeSelection( N, Ag, crt, n ) {
  j = 0
  Ab = ∅
  while j <= n {
    ab = random( N, 1 )           // 1.
    for each ag of Ag {
      aff = affinity( ab, ag )   // 2.
      if aff <= crt {           // 3.
        insert( Ab, ab )
      }
    }
    j = j + 1
  }
  return Ab
}
  
```

gdje su funkcije i argumenti definirani na isti način kao kod pozitivne selekcije (potpoglavlje 3.4.2), a jedina razlika je u uvjetu usporedbe izračunatog afiniteta elementa i vrijednosti praga križne reaktivnosti.

Podrazumijeva se da algoritmi pozitivne i negativne selekcije mogu koristiti različite oblike zapisa elemenata, odnosno vektora značajki, različite

mjere afiniteta u postupku prepoznavanja, kao i da definicije *tuđeg* i *vlastitog* ne prate nužno metafore *korisnog* i *štetnog*, budući da to ovisi o konkretnoj domeni primjene. Generiranje početne populacije izvornog algoritma [63] predlaže produkciju elemenata zasnovanu na pseudo-slučajnom odabiru vrijednosti koja se pokazala računalno zahtjevana jer broj ispravnih detektora raste eksponencijalno s rastom definicije *vlastitog*. Na temelju metode podudaranja r-dodirnih bitova [150] osmišljen je algoritam za linearno-vremensko generiranje detektora [32] koji se izvodi u dvije faze, prebrojavanjem ponavljanja i generiranjem nizova te pohlepni algoritam generiranja detektora [32] koji locira udaljene vektore kako bi se izbjeglo preklapanje, a koji je kasnije proširen za veće abecede [163] te se i danas detaljnije istražuje [171]. Usporedbom svojstava pozitivne i negativne karakterizacije [39] zaključeno je da u općem slučaju pozitivna selekcija daje točnije rezultate, ali i koristi više resursa i vremena.

3.4.4. Model i algoritam klonalne selekcije

Teorija klonalne selekcije [23], kao što je prije objašnjeno u potpoglavlju 2.2.2, primjenjuje se na mehanizme s limfocitima B i limfocitima T, no tijekom proliferacije limfocita B događa se i proces somatske hipermutacije koji uključuje sazrijevanje afiniteta pa je taj proces nešto kompleksniji. Proces u svojoj osnovi, osim procesa sazrijevanja afiniteta, sadrži značajke memorijskog skupa elemenata, proces proliferacije kroz odabir i kloniranje stimuliranih elemenata, uništenje ili smanjivanje broja destimuliranih elemenata te zaključno generiranje konačne populacije. Prva poznata implementacija *algoritma klonalne selekcije* je De Castro i von Zubenov algoritam CSA [54], kasnije zvan CLONALG [50], koji je prvo primijenjen na raspoznavanje uzoraka i optimiranje višemodalnih funkcija [47].

Osnovni koraci generičkog oblika algoritma klonalne selekcije su:

1. Inicijalizacija (*initialization*)
2. Ciklus antigenskog predstavljanja (*antigenic presentation*)

- 2.1. Izračun afiniteta (*affinity evaluation*)
- 2.2. Klonalni odabir i ekspanzija (*clonal selection and expansion*)
- 2.3. Sazrijevanje afiniteta (*affinity maturation*)
- 2.4. Metadinamičnost (*metadynamics*)

Prvo se izvodi *inicijalizacija* koja služi za stvaranje inicijalne populacije elemenata, gdje se nakon toga za svaki element u koraku *antigeniskog predstavljanja* izračunava afinitet za svaki antigenski uzorak. U koraku *klonalnog odabira i ekspanzije* odabiru se elementi s najvećim afinitetom te se kloniraju u količini proporcionalnoj afinitetu. Klonovi zatim mutiraju u koraku *sazrijevanja afiniteta* u mjeri obrnuto proporcionalnoj afinitetu te se odabiru elementi s najvećim afinitetom, koji se pohranjuju u memorijski skup. Dodatni korak *metadinamičnosti* služi za eliminaciju nedovoljno korisnih klonova s razinom afiniteta ispod određenog praga te za uvođenje novih elemenata u populaciju, najčešće slučajno generiranih. Ciklus antigeniskog predstavljanja se ponavlja dok se ne ispuni uvjet zaustavljanja ili za određeni broj iteracija. Kod memorijskog skupa je prisutan proces pohlepnog pretraživanja (*greedy search*), koji omogućuje zamjenu postojećih elemenata novima samo ako imaju veći afinitet od postojećih.

Općeniti zapis generičkog algoritma klonalne selekcije zapisan pseudokodom može se predstaviti na sljedeći način:

```
method ClonalSelection( N, Ag, n, it, n1, n2 ) {
    j = 0
    CL = ∅
    CML = ∅
    M = ∅
    Ab = random( N , n ) // 1.
    while j < it {
        for each ag of Ag { // 2.
            for each ab of Ab {
                aff( ab ) = affinity( ab, ag ) // 2.1.
            }
            Ab1 = selectBest( Ab, aff, n1 ) // 2.2.
            for each ab1 from Ab1 {
                C = clone( ab1, aff( ab1 ) )
                insert( CL, C )
            }
            for each cl of CL {
```

```

        CM = hypermut( c1, aff( c1 ) )           // 2.3.
        insert( CML, CM )
    }
    for each cm of CML {
        aff( cm ) = affinity( cm, ag )
    }
    ab_best = selectBest( CML, aff, 1 )
    insert( M, ab_best )
    Ab_rand = random( L, n2 )
    Ab = selectBest( Ab, aff, n - n2 )
    insert( Ab, Ab_rand )                       // 2.4.
}
j = j + 1
}
return M
}

```

gdje su funkcije `random()`, `affinity()` i `insert()` te argumenti L , A_g , A_b i n definirani na isti način kao kod algoritma pozitivne i negativne selekcije (potpoglavlja 3.4.2 i 3.4.3), a dodatno se definiraju it broj iteracija, n_1 broj elemenata s visokim afinitetom odabranim za kloniranje, n_2 broj elemenata s niskim afinitetom odabranim za eliminaciju, odnosno zamjenu s novim elementima, funkcija `selectBest(A, f, n)` u skupu A koja odabire n najboljih elemenata u ovisnosti o funkciji f , funkcija `clone(m, f)` koja klonira element m u ovisnosti o funkciji f i vraća skup klonova i funkciju `hypermut(m, f)` koja mutira element m u ovisnosti o funkciji f .

Kloniranje ili proliferacija te somatska hipermutacija u procesu sazrijevanja ovisne su o afinitetu elemenata pa se definira *stupanj proliferacije (proliferation rate)* koji je proporcionalan afinitetu i *stupanj mutacije (mutation rate)* koji je obrnuto proporcionalan afinitetu. Odabir stanica koje se kloniraju može se izvoditi korištenjem evolucijskih mehanizama odabira kao što su *elitistički odabir* kada se odabire određeni broj najboljih elemenata, *odabir temeljen na rang* (*rank-based selection*), *dvoklasni odabir (bi-classist selection)* kada se odabire određeni postotak najboljih i najgorih elemenata uz slučajan odabir iz ostatka populacije i *turnirski odabir (tournament selection)* kada se iterativnim slučajnim odabirom uzima određeni broj elemenata i određuje najbolji, a mogu se

koristiti i vjerojatnosni algoritmi poput *ruleta*. Kod mutacije koja služi održavanju raznolikosti populacije elemenata i povećanju ukupnog afiniteta populacije prema određenoj antigenskoj stimulaciji, također je moguće korištenje raznih mehanizama. Kod Hammingovog oblika zapisa najčešće se koriste *slučajna mutacija* kada se odabire jedno ili više mjesta u nizu značajki, čija se trenutna vrijednost, odnosno simbol, zamjenjuje s nekim drugim slučajno odabranim simbolom iz iste abecede i *inverzna mutacija* kada se odabire jedan ili više parova značajki koja međusobno zamjenjuju mjesta, odnosno simbole na tim mjestima, što omogućava mutaciju i na nizovima koji ne sadrže ponavljanje simbola. Kod vektora koji sadrže heterogene značajke mutacija se događa unutar skupa mogućih vrijednosti svake pojedine značajke te se najviše koriste *indukcijska mutacija* koja kod numeričkog realnog oblika zapisa omogućava mutaciju dodavanjem slučajnog broja uz poštivanje donje i gornje granice intervala mogućih vrijednosti značajke, *uniformna mutacija* koja mutira vektor odabirom vrijednosti jedne značajke koju zamjenjuje sa slučajnom varijablom uniformno distribuiranom na interval dozvoljenih vrijednosti i *Gaussova mutacija* koja mutira vektor značajki x prema jednadžbi

$$x' = x + \alpha(D)N(0, \sigma), \quad (3.34)$$

gdje je $\alpha(D)$ funkcija mutacije proporcionalna afinitetu D , poput inverzne eksponencijalne funkcije afiniteta, a $N(0, \sigma)$ vektor nezavisne Gaussove slučajne varijable s očekivanjem nula i standardnom devijacijom σ .

3.4.5. Modeli i algoritmi imunoloških mreža

Modeli imunoloških mreža temeljeni na Jerneovoj idiotipskoj hipotezi imunološke mreže [104] uvode pojam dinamike mreže, koja održava stanje dinamičke ravnoteže koncentracija svojih elemenata u ovisnosti o interakcijama internih elemenata i vanjskih pobuda. Od prvih *kontinuiranih modela* koji su koristili binarne oblike zapisa elemenata, preko modela koji

koriste samo određene metafore limfocita, s vremenom se došlo i do *druge generacije imunoloških mreža* koje opisuju mogućnost spojivosti elemenata te posljedične promjene koncentracija pojedinih elemenata i dinamiku mreže u cjelini, a uskoro i do *treće generacije* koja istražuje interakciju limfocita B i limfocita T, kao i raspodijeljenost sustava na centralni i periferni dio. Usporedo s time razvijaju se *diskretni modeli* koji također počinju s jednostavnijim reprezentacijama limfocita u binarnom obliku zapisa, koje se kasnije unaprjeđuju u numerički realni oblik te nastaju prvi izvedbeni modeli općenitih područja primjene. Uvode se termini umjetnih lopti prepoznavanja, novi oblici upravljanja elementima poput mehanizama alokacije resursa, a primjenjuju se i različite mjere usporedbe i kompatibilnosti elemenata, od mjera stimulacije do mjera afiniteta. To sve dovodi do specijalizacije određenih modela za konkretne primjene, ali i poopćavanja modela usporedbom niza prethodno izvedenih modela i uočavanjem zajedničkih značajki. Najvažniji modeli imunoloških mreža su navedeni u sljedećim potpoglavljima.

3.4.5.1. Kontinuirani modeli imunoloških mreža

Kontinuirani modeli imunoloških mreža zasnivaju se na skupu diferencijalnih jednadžbi kao matematičke osnove pionirskog Jerneovog modela [104]. Diferencijalne jednadžbe opisuju dinamiku i koncentracije populacija protutijela i antigena mrežnog modela tijekom imunološke reakcije. Naglasak se ne stavlja na strukturu mreže, već na koncentracije antigena i protutijela. Općenito se smatra da promjena koncentracije specifičnih protutijela ovisi o internoj dinamici mreže protutijela i dinamici antigenske stimulacije. Na sličan način, promjena koncentracija specifičnih antigena ovisi o namjernoj eliminaciji antigena te prirodnom nastanku i smrti antigena, pa se u općem smislu, prema [44], promjena koncentracije elemenata može zapisati kao

$$\Delta x_i = \text{interne interakcije} - \text{gušenje protutijela} + \text{upravljanje antigenima}, \quad (3.35)$$

gdje *interne interakcije* podrazumijevaju prirodnu dinamiku mreže kao rezultat interakcija samih protutijela, *gušenje protutijela* označava smanjenje koncentracije u odsustvu antigenske stimulacije, a *upravljanje antigenima* označava rezultat antigenskih stimulacija imunološke reakcije.

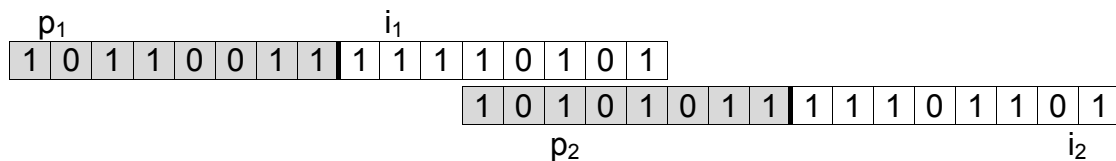
Osnovni Jerneov model idiotipske mreže izveden je uporabom limfocita [202] koji se razlikuju po tipu označenim s i te receptorima, odnosno protutijelima, koja se često poistovjećuju s limfocitima zbog pojednostavljenja modela. Svi elementi modela su u stalnoj interakciji s drugim elementima, pa se tako može opisati dinamička mreža stanica s pobudnim interakcijama u cilju produkcije mutiranih klonova, i inhibicijskim interakcijama u cilju eliminacije nesposobnih stanica koje nedovoljno dobro prepoznaju antigene. Jednadžba promjene koncentracije elemenata tipa i može se zapisati kao

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i \sum_{j=1}^N f(E_j, K_j, t) - x_i \sum_{j=1}^N g(I_j, K_j, t) + k_1 - k_2 x_i, \quad (3.36)$$

gdje prva suma označava ukupnu stimulaciju limfocita tipa i uzrokovanu pobudnim signalima drugih limfocita, druga suma označava ukupni efekt destimulacije limfocita tipa i uzrokovan inhibicijskim interakcijama drugih limfocita, treći član označava promjenu ulaska novih limfocita tipa i u populaciju, a četvrti član promjenu izlaska limfocita tipa i iz populacije. Konkretnije, funkcija f je mjera pobudnih signala idiotipova skupa E_j , određena konstantom K_j pridruženoj mjeri afiniteta između idiotipova skupa E_j i limfocita tipa i u vremenu t . Analogno, funkcija g je mjera inhibicijskih signala ostalih limfocita s idiotipovima skupa I_j , određena konstantom K_j pridruženoj mjeri afiniteta između idiotipova skupa I_j i limfocita tipa i u vremenu t . Pribrojnik k_1 označava mjeru promjene kojom novi limfociti ulaze u skup, a k_2 mjeru promjene kojom limfociti tipa i umiru ili napuštaju skup.

Diferencijalna jednačba potrebna je za svaki tip limfocita i ne uključuje antigene.

Prvi model imunološke mreže od Farmera, Packarda i Perelsona [59] zasniva se na binarnom zapisu vektora značajki i nizu diferencijalnih jednačbi koje opisuju dinamiku komponenata imunološke mreže. Svi elementi su predstavljeni binarnim oblikom zapisa različitih duljina u Hammingovom prostoru oblika na način da se nizovi sastoje od dva dijela, paratopskog i idiotopskog dijela. Prepoznavanje dva protutijela izvodi se usporedbom paratopskog dijela prvog protutijela i idiotopskog dijela drugog protutijela, analogno usporedbi paratopa protutijela i epitopa antigena. Nizovi se mogu komplementarno podudarati u više položaja (Slika 3.4) pa elementi protutijela mogu međusobno reagirati na više različitih načina i mjera afiniteta mora uzeti u obzir sve oblike posmaka niza.



Slika 3.4 Podudaranje binarnog oblika zapisa paratopa i idiotopa dva protutijela

Sljedeća jednačba služi za izračun afiniteta kroz interakcije svih komponenata sustava, bez razlikovanja receptora limfocita B i slobodnih protutijela te se izražava matricom podudarnih specifičnosti $m_{i,j}$ (*matrix of matching specificities*) dva protutijela i i j

$$m_{i,j} = \sum_k G \left(\left(\sum_n e_i(n+k) \oplus p_j(n) \right) - \varepsilon + 1 \right), \quad (3.37)$$

gdje $e_i(n+k)$ označava n -ti bit, uz posmak za k mjesta, i -tog idiotopa (epitopa), $p_j(n)$ označava n -ti bit j -tog paratopa, operacija \oplus odgovara Hammingovoj udaljenosti $e_i(n+k)$ i $p_j(n)$, a ε odgovara pragu križne reaktivnosti. Kada se podudaranje dogodi u više od jednog poravnavanja, neovisno o različitim duljinama nizova, jačine svih podudaranja se zbrajaju. Funkcija G izražava jakost potencijalne reakcije idiotopa i paratopa tako da je

$G(x) = x$ za $x > 0$, a inače je 0. Za modeliranje dinamike mreže mogu se koristiti diferencijalne jednačbe, uz pretpostavku da postoji N tipova protutijela s koncentracijama c_1, \dots, c_N i M tipova antigena s koncentracijama y_1, \dots, y_M , te se promjena koncentracije protutijela može izraziti kao

$$\frac{dx_i}{dt} = c \left[\sum_{j=1}^N m_{i,j} x_i x_j - k_1 \sum_{j=1}^N m_{i,j} x_i x_j + \sum_{j=1}^M m_{j,i} x_i y_j \right] - k_2 x_i, \quad (3.38)$$

gdje prvi izraz predstavlja stimulaciju paratopa protutijela tipa i idiotopom protutijela tipa j , drugi izraz predstavlja supresiju kada je idiotop protutijela tipa i prepoznat paratopom tipa j , treći predstavlja stimulaciju koncentracije y antigena tipa j , a četvrti predstavlja prirodnu smrt stanica. Parametar k je konstanta koja ovisi o broju kolizija u jedinici vremena i produkciji protutijela stimuliranih kolizijom, a k_1 predstavlja nejednakost stimulacije i supresije, dok je k_2 mjera prirodne smrti stanica. Promjena koncentracije antigena, koja je naknadno predstavljena u [58], opisuje eliminaciju antigena u sustavu

$$\frac{dy_i}{dt} = -k_3 \sum_{j=1}^M m_{j,i} x_j y_i. \quad (3.39)$$

Model je metadinamičan u smislu dinamičnih populacija ostvarenih promjenom elemenata primjenom operatora križanja, inverzija i mutacija na nizove bitova te brisanjem elemenata iz sustava kod prijelaza donje granice koncentracije. Mehanizmi proizvodnje novih protutijela omogućavaju reakciju na dosad neprepoznate antigene, a protutijela koja nisu prepoznala antigene u određenom vremenu, kao i prepoznati antigeni, eliminiraju se iz sustava.

Neki kasniji modeli, kao što je Parisijev model idiotipske mreže [148], pokušavaju pronaći općeniti funkcionalni opis sustava, ali se temelje samo na interakcijama internih elemenata imunološkog sustava bez prisustva antigena. Tek se pojavom *druge generacije imunoloških mreža*, predvođene modelom Varele i Coutinha [195], uvode tri osnovne značajke imunoloških mreža [196]: *struktura*, *dinamičnost* i *metadinamičnost*, koje detaljnije opisuju interakcije aktiviranih limfocita i protutijela bez prisustva antigena.

Kontinuirane interakcije elemenata mreže uzrokuju dinamičku ravnotežu koncentracije populacija, koja se dodatno regulira stalnim uvođenjem novih elemenata, a čija se korisnost ispituje te eliminacijom postojećih nedovoljno učinkovitih ili samoreaktivnih elemenata, opisanih mehanizmom imunološke regrutacije i metadinamičnosti. Struktura mreže predodžuje mogućnosti interakcija elemenata i uzorke spojivosti, a dinamičnost označava promjene u međusobnom afinitetu elemenata mreže te opisuje posljedične promjene koncentracija i način prilagodbe mreže.

Na limfocitima postoje receptori koji sadrže idiotipove, a rezultat sazrijevanja limfocita B su slobodna protutijela koja isto sadrže idiotipove. Vjerojatnost produkcije ovisi o stupnju spojivosti danog idiotipa s trenutnom mrežnom konfiguracijom. Osjetljivost mreže i -tog idiotipa označava se s σ_i i može se izraziti kao

$$\sigma_i(t) = \sum_{j=1}^N m_{ij} f_j(t) , \quad (3.40)$$

gdje je u populaciji s N različitih tipova elemenata svaki idiotip tipa i slobodan u količini $f_i(t)$, a m_{ij} označava afinitet između idiotipa tipa i i idiotipa tipa j . Promjena koncentracije slobodnih protutijela može se opisati kao

$$\frac{df_i(t)}{dt} = k_1 b_i(t) matur(\sigma_i(t)) + k_2 f_i(t) \sigma_i(t) - k_3 f_i(t) , \quad (3.41)$$

gdje su k_1 , k_2 i k_3 konstante, $b_i(t)$ broj idiotipova receptora vezanih uz stanicu limfocita, a $matur()$ je funkcija sazrijevanja limfocita. Na sličan način opisuje se i promjena koncentracije molekula vezanih uz limfocite B

$$\frac{db_i(t)}{dt} = k_4 b_i(t) prol(\sigma_i(t)) + meta[i] - k_3 b_i(t) , \quad (3.42)$$

gdje je $prol()$ funkcija proliferacije, koja je zapravo ista funkcija sazrijevanja pomaknuta za određenu koncentraciju, a $meta[]$ označava metadinamiku, odnosno regrutaciju stanica iz skupa trenutno neaktivnih u aktivnu konfiguraciju mreže. Funkcije sazrijevanja i proliferacije su zvonolikog oblika

kako bi nedostatne ili prevelike interakcije receptora dovele do promjene statusa stanice u neaktivno, odnosno označavaju malodoznu i velikodoznu toleranciju mreže, kao što je prikazano u potpoglavlju 2.2.4 (Slika 2.12).

Modeliranje imunoloških mreža druge generacije pripada već u vrlo kompleksne probleme, budući da se koriste značajke poput učenja, memorije, samotolerancije, različitosti populacije stanica te interakcija s okolinom i vlastitim elementima. Modele u općenitom obliku može se opisati općim oblikom mrežnog modela od Perelsona [151]

$$VP = St - Su + NE - DE , \quad (3.43)$$

gdje VP označava varijaciju populacije, St mrežnu stimulaciju, Su mrežnu supresiju, NE dolazak novih elemenata, a DE smrt nestimuliranih elemenata. Primjetno je da se komponente mrežne stimulacije i supresije odnose na dinamiku, a dolazak novih elemenata i smrt postojećih uvodi metadinamiku imunološke mreže.

Iako je nepobitan glavni značaj druge generacije imunoloških mreža u prvom približavanju dotad suprotstavljenih teorija klonalne selekcije i imunološke mreže [29], s obzirom da hipoteze druge generacije ne uključuju utjecaj limfocita T na umrežavanje limfocita B idiotipskim interakcijama, dolazi do prijedloga *treće generacije imunoloških mreža* [170] koje sadrže interakciju limfocita B i limfocita T te dodatno uključuju podjelu elemenata u procese centralnog i perifernog dijela imunološkog sustava.

Model idiotipske mreže Stewarta i Carneira [170] opisuje dinamiku kao

$$\frac{dz_i}{dt} = -k_1 z_i + k_2 \alpha(\pi_i, \eta_i, z_i) + \xi_i , \quad (3.44)$$

gdje su k_1 konstanta prirodne smrti limfocita T, z_i koncentracija klonova limfocita T, $\alpha()$ funkcija aktiviranih limfocita T izračunata na temelju uzбудnih

signala π_i i inhibicijskih signala η_i , a ξ_i timična produkcija klonova limfocita T tipa i . Promjena koncentracije molekula vezanih uz limfocite B je

$$\frac{db_i}{dt} = -k_3\beta(\sigma_i, \tau_i, b_i) - k_4b_i + \xi_i, \quad (3.45)$$

gdje je $\beta()$ funkcija aktiviranih klonova limfocita B, izračunata na temelju induksijskih signala σ_i i aktiviranih limfocita T, a k_4 konstanta prirodne smrti limfocita B. Na sličan način opisana je i promjena koncentracije slobodnih protutijela

$$\frac{df_i}{dt} = k_5\beta(\sigma_i, \tau_i, b_i) - (k_6 + k_7\sigma_i)f_i, \quad (3.46)$$

gdje je k_5 konstanta rasta količine protutijela, $\beta()$ funkcija aktiviranih klonova limfocita B ista kao u (3.45), k_6 konstanta smanjivanja protutijela koje proizvode klonovi tipa i , a k_7 konstanta uklanjanja protutijela.

3.4.5.2. Diskretni modeli imunoloških mreža

Diskretni modeli imunoloških mreža najčešće sadrže diferencijalne jednadžbe s jednom nezavisnom varijablom te katkad nije moguće pronaći jedinstveno analitičko rješenje. Stoga su diskretni modeli uglavnom razvijani za rješavanje konkretnih unaprijed poznatih problema te se temelje na iterativnim procedurama nad diferencijalnim jednadžbama. Promjene strukture elemenata i implementacije izračuna afiniteta su jednostavnije kod diskretnih modela. Osim toga, kod diskretnih modela usmjerenih na rješavanje konkretnih problema, kao što su raspoznavanje uzoraka i grupiranje, naglasak se više stavlja na interakcije s antigenima, a manje na interakcije samih elemenata mreže. Izvedeni modeli su često dovoljno generički da mogu služiti i za rješavanje drugih problema, iako im je najčešće osnovna namjena ekstrakcija informacija iz skupa ulaznih uzoraka, a kao elemente imunološke mreže koriste limfocite B i protutijela, dok se za predstavljanje ulaznih uzoraka najčešće koriste antigeni.

Prvi diskretni model imunološke mreže od Hunta i Cookea [95] sadrži elemente u obliku binarnih nizova zasnovane na metaforama limfocita B i izračun afiniteta korištenjem Hammingove udaljenosti. Na temelju tog modela, uporabom vektora značajki u numeričkom realnom obliku zapisa i Euklidske udaljenosti za izračun afiniteta, Timmis, Neal i Hunt kasnije razvijaju imunološku mrežu *AINE* [190], čiji model uključuje koncept mrežne granice afiniteta koji kontrolira gustoću spojeva protutijela na temelju jačine veze. Vrijednosti mjera afiniteta su normalizirane pa ako je afinitet ispod razine granice, onda se koristi originalna mjera sličnosti, a inače najniža vrijednost afiniteta dva protutijela. Razina stimulacije sl se opisuje kao

$$sl(x_i) = 1 + \left[\sum_{j=1}^N (1 - m(x_i x_j)) - \sum_{j=1}^N m(x_i x_j) + \sum_{j=1}^n m(x_i y_j) \right], \quad (3.47)$$

gdje ako je $sl(x_i) > \theta$, onda je $x_i = x_i + k(sl)$, a inače $x_i = x_i$. Prva dva pribrojnika označavaju inhibicijske i uzbudne signale kod interakcija protutijela, a zadnji pribrojnik označava antigensku stimulaciju protutijela.

Na temelju modela *AINE*, Timmis i Neal kasnije razvijaju algoritam *RLAIS* (*Resource Limited Artificial Immune System*) [188, 189], koji sadrži elemente zasnovane na limfocitima B predstavljenim vektorima značajki numeričkog realnog oblika zapisa u Euklidskom prostoru oblika. Primijećeno je da neki autori preglednih radova poput [169] i knjiga [44, 50], od kojih je jedan i sam Timmis, ovaj sustav katkad nazivaju *RAIN* (*Resource limited Artificial Immune Network*). Protutijela se inicijaliziraju slučajnim odabirom dijelova ulaznih uzoraka, odnosno antigena, a razina stimulacije i brojnosti resursa se inicijalno postavljaju na nulte vrijednosti. Kod predstavljanja antigenских uzoraka elementima mreže postavlja se razina stimulacije s_i

$$s_i = \sum_{j=1}^M (1 - D_{i,j}) + \sum_{k=1}^n (1 - D_{i,k}) + \sum_{k=1}^n D_{i,k}, \quad (3.48)$$

gdje je M broj antigena, n broj spojenih limfocita B, $D_{i,j}$ Euklidska udaljenost antigena j i i -tog limfocita B, a $D_{i,k}$ Euklidska udaljenost stanice i i k -tog

limfocita B s kojim je povezan. Prvi pribrojnik odgovara afinitetu limfocita B prema antigenima i drugim limfocitima B te je obrnuto proporcionalan udaljenosti. Razina stimulacije određuje koje se stanice odabiru za klonalnu ekspanziju, a koje se izbacuju iz sustava.

Za upravljanje populacijom limfocita B koristi se mehanizam alokacije resursa, tako da je svakom limfocitu B pridružen određeni broj resursa u odnosu na razinu stimulacije, a on se natječe za čim veći broj resursa. Ako vrijednost broja pridruženih resursa naraste iznad maksimalnog dozvoljenog broja, tada se limfocit B kojem je pridružen najmanji broj resursa izbacuje iz sustava, a postupak se ponavlja dok se broj pridruženih resursa ne smanji ispod maksimalnog dozvoljenog broja. Neke stanice se odabiru za klonalnu ekspanziju, a vjerojatnost kloniranja i broj produciranih klonova određen je opet razinom stimulacije. Protutijela mutiraju u mjeri obrnuto proporcionalnoj razini stimulacije limfocita B, a naknadno se za mutirane klonove izračunava afinitet prema svim drugim elementima. Koraci se ponavljaju za određeni broj iteracija ili dok koncentracija limfocita B ne postane stalna.

Algoritam RLAIIS može se opisati sljedećim koracima:

1. Inicijalizacija (*initialization*)
2. Antigensko predstavljanje (*antigenic presentation*)
 - 2.1. Klonalni odabir (*clonal selection*) i mrežne interakcije
 - 2.2. Metadinamičnost (*metadynamics*)
 - 2.3. Klonalna ekspanzija (*clonal expansion*)
 - 2.4. Somatska hipermutacija (*somatic hypermutation*)
 - 2.5. Konstrukcija mreže

U koraku inicijalizacije stvara se inicijalna mreža iz podskupa antigena te se u koraku antigenskog predstavljanja elementi mreže predstavljaju svakom antigenskom uzorku. Određuje se razina stimulacije i elementi s preniskom razinom stimulacije se eliminiraju mehanizmima alokacije resursa. Nakon toga se u koraku klonalne ekspanzije odabiru najviše stimulirane

stanice koje se kloniraju u mjeri proporcionalnoj razini stimulacije te se naknadno mutiraju u mjeri obrnuto proporcionalnoj razini stimulacije. Na kraju se odabiru mutirani klonovi od koji se konstruira mreža, a postupak se od koraka 2. ponavlja dok se ne ispuni uvjet zaustavljanja.

Jedna od novih ideja modela RLAIS je koncept *umjetnih lopti prepoznavanja* (ARB, *Artificial Recognition Ball*) koje predstavljaju veći broj identičnih limfocita B i bazen resursa s centraliziranom kontrolom te proces natjecanja umjetnih lopti prepoznavanja za te resurse iz bazena. Na temelju modela RLAIS, nastao je i model samo-stabilizirajućeg umjetnog imunološkog sustava SSAIS (*Self-stabilizing artificial immune system*) [140], kao i sustav meta-stabilnih memorija [141].

Otprilike istovremeno s razvojem modela RLAIS, de Castro i Von Zuben predstavljaju algoritam i model učenja imunološke mreže *aiNet* (*Artificial Immune NETWORK*) [51], koji umjesto koncepta stimulacije koristi afinitet, određene ideje iz teorije klonalne selekcije, a elementi su metafore protutijela predstavljene vektorom značajki u Euklidskom prostoru oblika.

Osnovni algoritam aiNet sadrži sljedeće korake:

1. Inicijalizacija (*initialization*)
2. Antigensko predstavljanje (*antigenic presentation*)
 - 2.1. Klonalni odabir (*clonal selection*) i klonalna ekspanzija (*clonal expansion*)
 - 2.2. Sazrijevanje afiniteta (*affinity maturation*)
 - 2.3. Metadinamičnost (*metadynamics*)
 - 2.4. Klonalne interakcije (*clonal interactions*)
 - 2.5. Klonalna supresija (*clonal suppression*)
 - 2.6. Konstrukcija mreže (*network construction*)
3. Mrežne interakcije (*network interactions*)
 - 3.1. Mrežna supresija (*network suppression*)
 - 3.2. Raznolikost (*diversity*)

U prvom koraku stvara se inicijalna populacija protutijela generirana slučajnim odabirom, a elementi se u koraku antigenskog predstavljanja predstavljaju antigenskim uzorcima i izračunava se njihov afinitet. Protutijela s visokim afinitetom se odabiru u koraku klonalnog odabira i reproduciraju proporcionalno afinitetu u koraku klonalne ekspanzije. U koraku sazrijevanja afiniteta klonovi mutiraju u mjeri obrnuto proporcionalnoj antigenskom afinitetu, a klonovi s visokim afinitetom pohranjuju se u *klonalnu memoriju* (*clonal memory*). U koraku metadinamičnosti eliminiraju se klonovi s razinom afiniteta prema antigenu ispod određenog praga, a u koraku klonalnih interakcija izračunava se afinitet između svih klonova u klonalnoj memoriji. Nakon toga slijedi korak klonalne supresije u kojem se eliminiraju klonovi čiji je međusobni afinitet ispod određene granice. Na kraju antigenskog predstavljanja događa se konstrukcija mreže odabirom preostalih klonova iz klonalne memorije i umetanjem u mrežu. U koraku mrežnih interakcija određuju se sličnosti svakog para protutijela u mreži, a u koraku mrežne supresije eliminiraju se protutijela čiji je međusobni afinitet ispod određene granice. Na kraju se u koraku raznolikosti događa produkcija novih slučajno odabranih protutijela, koja se uvode u mrežu te se ciklus od koraka 2. ponavlja do uvjeta zaustavljanja ili za određeni broj iteracija.

Algoritam aiNet se može zapisati pseudokodom na sljedeći način:

```

method aiNet ( N, Ag, n, it, n1, n2, n3,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ) {
  j = 0
  a = 0
  CL =  $\emptyset$ 
  CML =  $\emptyset$ 
  Ab = random( N , n ) // 1.
  while j < it {
    for each ag of Ag { // 2.
      for each ab of Ab {
        aff( ab ) = affinity( ab, ag ) // 2.1.
      }
      Ab1 = selectBest( Ab, aff, n1 ) // 2.2.
      for each ab1 from Ab1 {
        C = clone( ab1, aff( ab1 ) )
        insert( CL, C )
      }
      for each cl of CL {
        CM = hypermut( cl, aff( cl ) )
      }
    }
  }
}

```

```

        insert( CML, CM )
    }
    for each cm of CML {
        aff( cm ) = affinity( cm, ag )
    }
    M = selectBest( CML, aff, n2 )
    M = selectAbove( M, aff,  $\alpha$  ) // 2.3.
    for each m of M {
        for each mx of M\m {
            a = affinity( m, mx ) // 2.4.
            if a <  $\beta$  { // 2.5.
                remove ( M, m )
            }
        }
    }
    insert( Ab, M ) // 2.6.
    for each ab of Ab {
        for each abx of Ab\ab {
            a = affinity( m, mx ) // 3.
            if a <  $\gamma$  { // 3.1.
                remove ( M, m )
            }
        }
    }
    Ab_rand = random( N, n3 ) // 3.2.
    insert( Ab, Ab_rand )
}
j = j + 1
}
return Ab
}

```

gdje su funkcije `random()`, `affinity()`, `insert()`, `selectBest()`, `clone()` i `hypermut()` te argumenti N , Ag , n , it , i $n1$ definirani na isti način kao kod algoritma klonalne selekcije (potpoglavlje 3.4.4) uz dodatne argumente $n2$ kao broj elemenata s visokim afinitetom odabranim za memorijski skup, $n3$ broj elemenata koji će slučajnim generiranjem biti uvedeni, α prag križne reaktivnosti metadinamičnosti, β prag klonalne supresije, γ prag mrežne supresije te funkcije `selectAbove(A, f, a)` koja u skupu A odabire sve elemente čija je vrijednost funkcije f iznad vrijednosti a i `remove(A, m)` koja eliminira element m iz skupa A .

Iz navedenog je vidljivo da modeli RLAIIS i aiNet dijele niz istih principa, a razlike su u obliku zapisa elemenata, korištenju kontrolnog mehanizma odabira te strategijama upravljanja populacijama. Kod modela RLAIIS osnovni element je limfocit B koji osim vektora značajki sadrži razinu stimulacije i

indikator alokacije resursa. Kod modela aiNet osnovni element je protutijelo, koje umjesto razine stimulacije sadrži informaciju o afinitetu prema antigenu i ostalim protutijelima. Razina stimulacije se kod modela RLAIS određuje diferencijalnom jednačbom koja uzima u obzir antigensku stimulaciju i mrežne interakcije, a izračun afiniteta kod modela aiNet je mjera antigenskog prepoznavanja i stupnja interakcije s ostalim protutijelima, koja se ne izračunava u jednom koraku. Model RLAIS koristi mehanizam alokacije resursa za upravljanje populacijom, dok model aiNet-a ovisno o afinitetu upravlja populacijom ovisno o međusobnoj sličnosti samih elemenata. Model RLAIS topološki prikazuje antigenske uzorke, što omogućava prepoznavanje grupe i međusobne povezanosti elemenata, dok model aiNet sadrži reducirani diskretni skup protutijela koji prati prostornu distribuciju antigena, a za prikaz rezultata oba modela mogu koristiti tehnike hijerarhijskog grafičkog grupnog prikaza poput dendrograma i razapinjućih stabala. Oba algoritma originalno koriste vektore značajki s numeričkim realnim oblikom zapisa u Euklidskom prostoru oblika, no moguće ih je implementirati i u ostalim prostorima oblika.

Model aiNet je kasnije prilagođen za rješavanje optimizacijskih problema i nazvan *opt-aiNet* [46]. Grozdovi limfocita B definiraju ciljnu funkciju [48], gdje središte grozda odgovara lokalnom optimumu funkcije fitnessa. Limfociti B predstavljeni su vektorima numeričkog realnog oblika zapisa značajki u Euklidskom prostoru oblika. Algoritam modela *opt-aiNet* sadrži sljedeće korake:

1. Inicijalizacija (*initialization*)
2. Dinamika imunološke mreže (*immune network dynamics*)
 - 2.1. Izračun fitnessa limfocita B (*B cell fitness computation*)
 - 2.2. Klonalna ekspanzija (*clonal expansion*)
 - 2.3. Somatska mutacija (*somatic mutation*)
 - 2.4. Ponovno vrednovanje fitnessa (*fitness re-evaluation*)
 - 2.5. Klonalni odabir (*clonal selection*)

- 2.6. Izračun prosječnog fitnesa (*compute average fitness*)
- 2.7. Mrežna supresija (*network suppression*)
- 2.8. Diferencijacija memorijskih stanica (*memory cell differentiation*)
- 2.9. Metadinamika (*metadynamics*)

U koraku inicijalizacije stvara se inicijalna populacija limfocita B generirana slučajnim odabirom, a onda se do uvjeta zaustavljanja ili za određeni broj iteracija ponavljaju koraci dinamike imunološke mreže. Prvo se za sve limfocite B izvodi izračun fitnesa te normalizacija vektora. Nakon toga se u koraku klonalne ekspanzije za sve limfocite B generiraju klonovi koji se u koraku somatske mutacije mutiraju u mjeri proporcionalnoj fitnesu pretka klona i dodaju u populaciju. Fitnes svih stanica se ponovno izračunava, a u koraku klonalne selekcije stanice s najvišim fitnesom se odabiru, dok se stanice s najnižim fitnesom odbacuju. Nakon toga se izračunava prosječna vrijednost fitnesa i izvodi mrežna supresija, kada se eliminiraju limfociti B čiji je afinitet ispod granice. Na kraju se još izvodi diferencijacija memorijskih stanica i uvođenje novih slučajnim odabirom stvorenih stanica u mrežu. Model *opt-aiNet* se kasnije još dosta istraživao te se pojavljuju i inačice *IPD opt-aiNet* [12] zasnovana na iteriranoj dilemi zatvorenika i *dopt-aiNet* [146] za optimizacije višemodalnih funkcija u dinamičkom okruženju.

U sklopu istraživanja i komparativne analize mrežnih modela [69] predlaže se i opći algoritam umjetne imunološke mreže *GAIN (General Artificial Immune Network)* koji je predstavljen sljedećim koracima:

1. Inicijalizacija (*initialization*)
 - 1.1. Pridruživanje inicijalnog skupa limfocita B
 - 1.2. Inicijalizacija strukture mreže
2. Korak ponavljanja do uvjeta
 - 2.1. Antigensko predstavljanje (*antigenic presentation*)
 - 2.1.1. Izračun afiniteta $f_{affinity}(a, b) \forall a \in A, b \in B$
 - 2.1.2. Izračun stimulacija $f_{stimulation}^A(b, a) \forall a \in A, b \in B$

2.2. Interakcije limfocita B (*B-cell interaction*)

2.2.1. Izračun $f_{stimulation}^B(b', b)$ i $f_{suppression}^B(b', b) \forall b', b \in B$

2.3. Sazrijevanje afiniteta (*affinity maturation*)

2.3.1. Izračun afiniteta $F(b)$

2.3.2. Kloniranje u količini $f_{cloning}(b)$ i mutiranje klonova

2.3.3. Izračun stimulacije novih limfocita B

2.4. Metadinamika (*metadynamics*)

2.4.1. Osvježavanje strukture mreže

U prvom koraku algoritma GAIN stvara se inicijalni skup limfocita B, za čije se elemente izračunava stimulacija u odnosu na antigene kao $f_{stimulation}^A: A \times B \rightarrow \mathfrak{R}$, a u nekim modelima stimulacija je funkcija afiniteta

$$f_{stimulation}^A(a, b) = g(f_{affinity}(a, b)) , \quad (3.49)$$

gdje je $f_{affinity}: B \cup A \times A \cup B \rightarrow \mathfrak{R}$ mjera sličnosti i komplementarnosti elemenata u prostoru oblika, a g izračunava količinu stimulacije antigena s danim afinitetom na limfocit B. U koraku interakcija limfocita B izračunava se stimulacija i supresija kao $f_{stimulation}^B: B \times B \rightarrow \mathfrak{R}$ i $f_{suppression}^B: B \times B \rightarrow \mathfrak{R}$. Posljedično, u koraku 2.3.1. sazrijevanja afiniteta izračunava se ukupna stimulacija $F: B \rightarrow \mathfrak{R}$ zbrajanjem svih efekata antigena i mreže kao

$$F(b) = \sum_{a \in A, b' \in B, b' \neq b} f_{stimulation}^A(a, b) + f_{stimulation}^B(b', b) + f_{suppression}^B(b', b), \quad (3.50)$$

Nakon toga se kreiraju klonovi u mjeri određenom funkcijom $f_{cloning}(b)$ koji posljedično mutiraju te se za sve nove limfocite B izračunava stimulacija. U koraku metadinamike ponovno se uspostavljaju veze između elemenata mreže te se konačno osvježava struktura mreže.

3.4.6. Modeli s teorijom opasnosti

Dosad navedeni modeli umjetnih imunoloških sustava osmišljeni na osnovu tradicionalnih imunoloških principa poput pozitivne, negativne i klonalne selekcije te imunološke mreže sadrže neke nedostatke i nesavršenosti koje dovode do raznih problema, primjerice autoreaktivnosti temeljem pogrešne detekcije negativne selekcije ili nemogućnosti točne diskriminacije *vlastitog* i *tuđeg* zbog promjene *vlastitog* u vremenu, što posljedično dovodi do potencijalno neučinkovitih memorijskih elemenata. Kako bi se izbjegle spomenute i neke druge mane tradicionalnih principa, umjetni imunološki sustav se može nadograditi mehanizmima iz *teorije opasnosti*, objašnjene u potpoglavlju 2.2.6, koji rješavaju navedene, ali i neke druge probleme poput potrebne tolerancije na *neopasno tuđe*.

Mehanizmi teorije opasnosti poštuju određene principe oblikovanja opisane u konceptualnom članku od Aickelina i Cayzera [8]. Tako bi model umjetnog imunološkog sustava nužno trebao sadržavati elemente stanica APC koje predočavaju antigene i proizvode signale opasnosti, a aktivacija imunološke reakcije bi se trebala potaknuti prisutnošću određenih signala, umjesto prepoznavanja *tuđeg*. U teoriji opasnosti *signal opasnosti* ne mora označavati nužno opasnost već može predstavljati bilo kakav oblik stimulacije te se može promatrati u pozitivnom ili negativnom aspektu. I *zona opasnosti* se može promatrati na alternativne načine, primjerice temporalno, što nadopunjuje tradicionalni prostorni pogled. Pažnja se mora obratiti i na način propagacije signala jer namjerna eliminacija elemenata ne uzrokuje nužno slanje signala opasnosti, a prepoznavanje signala ovisi o koncentraciji poslanog signala, ali i načinu primitka signala od strane elementa receptora stanice primatelja. U navedenom radu se razmatraju i primjene mehanizama teorije opasnosti na već izgrađene modele i konkretne probleme pa se tako predlažu određene promjene u sustavima iz domena računalne sigurnosti i dubinske analize podataka opisanim u potpoglavlju 3.5. Tako se u

sigurnosnim sustavima predlaže signalizacija na temelju opasnih događaja koja ublažava problem maskiranih napada, dok lokalizacija izvora signala može pomoći predvidjeti potencijalne buduće napade i učinkovitije određivanje protuakcija. Naredni rad iste grupe autora [7] razrađuje problematiku izgradnje sustava za otkrivanje napada (*Intrusion Detection System*) uvodeći dvije vrste signala. Tako se razlikuju apoptotični signali detekcije uzorka *tuđeg*, koji nužno ne predstavljaju napad, ali mogu označavati potencijalne buduće sigurnosne napade, i nekrotični signali koji su jasne indikacije nepravilnosti rada sustava kao vrlo vjerojatne posljedice napada. Međudnos svih vrsta spomenutih signala i praćenje njihovih pojavljivanja određuje rad umjetnog imunološkog sustava zaduženog za otkrivanje napada na računalni sustav.

Značenje signala može se proširiti i na druge potencijalne značajke poput zanimljivosti ili bitnosti, što se koristilo u domenama dubinske analize podataka, klasifikacije i uočavanja anomalija, koje su detaljnije obrađene u potpoglavlju 4.4. Prijedlozi uključuju poboljšanje nekih postojećih sustava poput sustava za predviđanje korisničkog interesa za filmove [40] te primjenu signala opasnosti kao signala korisničkog interesa za određeni entitet u sustavu. Također, zona opasnosti i ocjena bliskosti dva entiteta se može temeljiti na logičkoj, vremenskoj i prostornoj udaljenosti te se može izraziti kao kombinacija navedenih vrsta udaljenosti.

3.5. Područja primjene umjetnih imunoloških sustava

U ovom potpoglavlju prikazano je trenutno stanje područja umjetnih imunoloških sustava i pregled najznačajnijih domena primjene, kao i pregled važnijih, dosad izvedenih, umjetnih imunoloških sustava za konkretne primjene. Nakon što su postojeća istraživanja svrstana u jedno od područja primjene prema podjeli navedenoj niže u tekstu, dodatno su izdvojene primjene teorije opasnosti kao nadogradnja konvencionalnih algoritama umjetnih imunoloških sustava temeljena na signalizaciji, kao i primjene novijih paradigmi nastalih na kombinaciji ideja imunoloških principa urođene imunosti i teorije opasnosti jer su one od posebnog značaja za ovo istraživanje. Zbog ograničenja prostora predstavljeni su samo najpoznatiji predstavnici izvedenih modela i sustava, a naglašeni su oni čiji se principi koriste u istraživanju izrade koncepta modela i radnog okvira, kao i područja u kojima postoje implementirane konkretne primjene modela ili simulacije istih. Zbog velike količine postojećih modela, isti se u ovom radu ne mogu detaljno usporediti po svim njihovim značajkama, ali se definitivno može uočiti trend razvoja područja umjetnih imunoloških sustava.

Iako su teoretski radovi iz područja umjetnih imunoloških sustava većinom potaknuti pionirskim radom Farmera i drugih [59] iz 1986. godine, primjena se prvi put spominje tek polovicom 90-tih godina, kada se održava i prva radionica na temu imunoloških sustava 1996. godine te je izdan prvi pregled područja [98] s 18 referenci. Do prijelaza tisućljeća izdaju se deseci novih radova i održava se nekoliko radionica iz područja umjetnih imunoloških sustava, a tek početkom novog tisućljeća brojnost radova doseže brojku od stotinjak. U prvoj relevantnoj knjizi iz područja 1999. godine od Dasgupte [34] uviđa se ubrzani razvoj područja, a drugi dio tehničkog izvještaja de Castra i Von Zubena [53] sadrži 83 reference primjene umjetnih imunoloških sustava te tadašnja verzija tehničkog izvještaja bibliografije područja [42] sadrži skoro 300 referenci od kojih se 120 može smatrati

opisom modela umjetnih imunoloških sustava. Prva međunarodna konferencija ICARIS (*International Conferences on Artificial Immune Systems*) [4] specijalizirana za ovo područje pokrenuta je 2002. godine, a knjiga de Castra i Timmisa [50] iz iste godine sadrži više od 200 referenci modela umjetnih imunoloških sustava. Zadnja verzija Dasguptine bibliografije [35] s kraja 2007. godine navodi 730 referenci, a izrađena je i bibliografija magistarskih i doktorskih radova [22] iz područja.

Kako je ovaj rad ograničen prostorom detaljnije će biti prikazana područja koja su se jače razvila i imaju veću primjenu ili su problematikom bliskija novijim paradigmama, a ostala područja će biti spomenuta s najpoznatijim referencama, dok se nekim područjima, poput hibrida umjetnih imunoloških sustava, ovo istraživanje ne bavi pa nisu niti prikazana. Niz preglednih članaka [40, 67, 183] također daje dobar uvid u područja primjene.

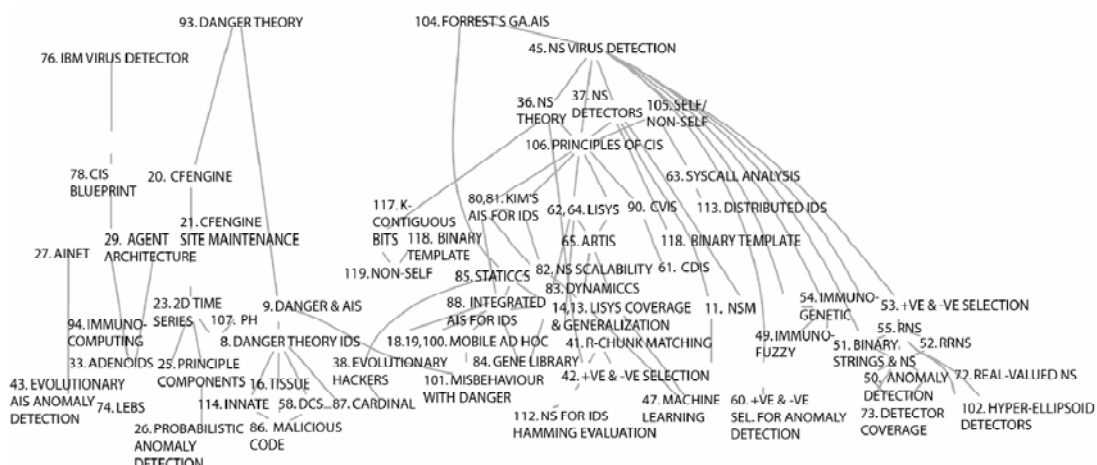
Osnovne primjene umjetnih imunoloških sustava dijele se na sljedeća područja i potpodručja, koristeći kao temelj povijesnu kronologiju radova, redosljed raširenosti primjene, a i druge postojeće podjele primjena [50, 89]:

- Otkrivanje anomalija i računalna sigurnost
 - Otkrivanje pogrešaka
 - Računalna i mrežna sigurnost
 - Otkrivanje virusa i neželjene pošte
- Strojno učenje
 - Grupiranja i klasifikacija
 - Robotika
 - Raspoznavanje uzoraka
 - Automatika, kontrola i planiranje
- Ostala neraspodijeljena područja
 - Računalna imunologija i bio-informatika
 - Dubinska analiza podataka i Weba
 - Optimizacije

Područja prikazana u ovoj podjeli se do neke mjere preklapaju jer se ne može u potpunosti razgraničiti određena područja pa se tako, primjerice, otkrivanje anomalija koristi i u računalnoj sigurnosti, ali i kod klasifikacija.

3.5.1. Otkrivanje anomalija i računalna sigurnost

Područje *mrežne i računalne sigurnosti* te *otkrivanje sigurnosnih upada* u sustave sigurno se može smatrati jednim od najraširenijih područja primjene umjetnih imunoloških sustava, a postoje i detaljni pregledi [10, 113], dok su u disertaciji [110] prikazani osnovni zahtjevi za učinkoviti mrežni sustav otkrivanja upada. Već rani radovi [36, 109] predlažu općenita okruženja za razvoj sustava otkrivanja upada, tako da se primjena na računalnu sigurnost sigurno može smatrati jednim od najstarijih, ali i najučinkovitijih primjena umjetnih imunoloških sustava, što je i logično s obzirom na analogiju prilagodljivog sustava obrane kod računala i kod živih organizama. Najpoznatija područja primjene kreću se od zaštite od računalnih virusa [61, 63, 109], preko nadgledanja ponašanja programa i uočavanja neuobičajenih aktivnosti [62, 92], zaštite od mrežnih napada [111, 112], sve do zaštite od neželjene elektroničke pošte [145] korištenjem inteligentnih anti-spam algoritama, koji se temelje na prepoznavanju mutacija elektroničkih poruka slično kao kod računalnih virusa. Prema [113] (Slika 3.5), radovi iz računalne sigurnosti povijesno se dijele na tri područja: *metode zasnovane na konvencionalnim algoritmima* većinom proizašle iz ranih radova na antivirusnom području u IBM-ovom istraživačkom centru, *metode zasnovane na negativnoj selekciji* proizašle iz [61, 63], kao što su sustav LISYS zasnovan na arhitekturi ARTIS [91], računalni antivirusni imunološki sustav CVIS i njihovi nasljednici [87, 120] te *metode temeljene na teoriji opasnosti* detaljnije obrađene u potpoglavlju 3.4.6.



Slika 3.5 Filogenetsko stablo primjene umjetnih imunoloških sustava na otkrivanje sigurnosnih upada iz [113]

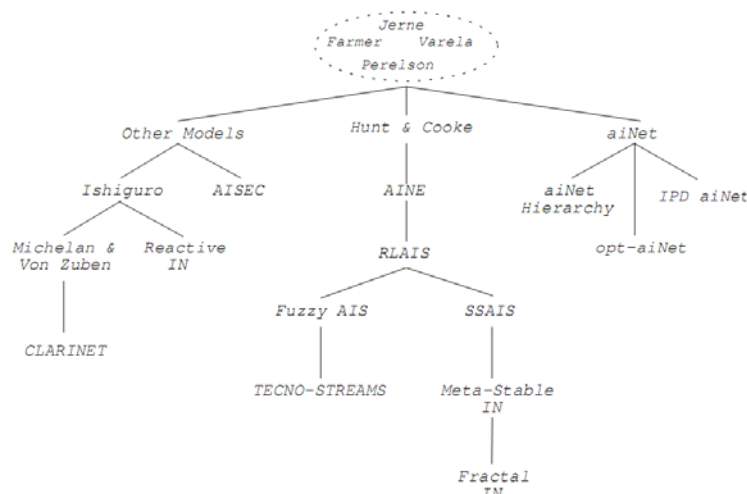
Drugi dio ovog područja temelji se na metodama prepoznavanja i otkrivanja anomalija u podacima, najčešće nad grupama mjerenja, što uključuje poddiscipline poput diskriminantne analize, procjene pogreške, izdvajanja značajki, gramatičkog zaključivanja, analiza slika, raspoznavanja znakova, raspoznavanja govora i identifikacijskih mehanizama. Primjene su vrlo raznolike što potvrđuju i radovi o raspoznavanju spektra reaktanata u kemijskoj analizi [37], analizi i segmentaciji slika, predviđanju infekcija zaraznih bolesti [179] i razne druge analize medicinskih podataka. Jedno od vrlo plodnih područja je i otkrivanje anomalija u vremenskim podacima koje se zasniva na otkrivanju novih ili neočekivanih uzoraka u vremenu [38], pogotovo kod računalnog sklopovlja ili programske podrške. Primjena je očigledna u kontekstu ponašanja određenog programa, sustava ili mreže, a zasniva se na principu raspoznavanja uzoraka. Tako primjene postoje u ranom otkrivanju potencijalnih kvarova sklopovlja [20] u području *imunotronike (immunotronics)* [194] ili imunološke elektronike (*immunological electronics*), odnosno elektroničkog sklopovlja inspiriranog prirodnim imunološkim sustavima, koje se koristi kod otkrivanja fluktuacija temperature u rashladnim sustavima [181], otkrivanja kvarova u avionima [41] i samouslužnim bankovnim uređajima [15]. Dijagnostika pogrešaka programske podrške i sklopovlja se proširuje i na raspodijeljene sustave

poput mreža senzora [97] i čvorova mobilnih ad-hoc mreža, gdje se može utjecati na prilagodljivost bežične mreže senzora [31] kao i na usmjeravanje u mreži s bežičnim čvorovima [122, 156, 157].

3.5.2. Strojno učenje, klasifikacije i raspoznavanja uzoraka

Primjene u domeni *strojnog učenja* su se razvile nešto kasnije od primjena u računalnoj sigurnosti, ali s obzirom da je područje vrlo općenito i uključuje razne oblike metoda *raspoznavanja uzoraka*, konceptualnog učenja, nadziranog i nenadziranog učenja, grupiranja (klasteriranja) i klasifikacija podataka, s vremenom se znatno proširilo i evoluiralo. Najranije primjene su bile u području nenadziranog učenja [94, 95] za identifikaciju grozdova srodnih podataka, a nakon toga u područjima nadziranog učenja u sustavima s klasifikatorima ograničenih resursa, grupiranja i filtriranja neoznačenih skupova numeričkih podataka imunološkom mrežom [55], konceptualnog učenja i prilagodljivosti inteligentnih sustava. Temeljem značajki raspoznavanja uzoraka može se smatrati da se radovi iz preklapajućeg područja otkrivanja anomalija, kao što su već spomenuti [37, 179], također mogu pridružiti i ovom području. Algoritmi za identifikaciju grozdova podataka uglavnom se temelje na imunološkoj mreži, a najpoznatije implementacije uključuju imunološku mrežu za analizu podataka aiNet [51], umjetni imunološki sustav za analizu podataka kod ograničenih resursa RLAIS [188, 189], zvan i RAIN (objašnjeno u potpoglavlju 3.4.5.2), i njegove modifikacije kao što je MRLAIS [175], klasifikacijski umjetni imunološki sustav za raspoznavanje korištenjem nadziranog učenja kod ograničenih resursa AIRS [197, 201] te samo-stabilizirajući umjetni imunološki sustav SSAIS [140]. Imunološka mreža aiNet kombinira principe klonalne selekcije i sazrijevanja afiniteta s modelom imunološke mreže, a za prikaz elemenata koristi vektore realnih vrijednosti. Sustav AIRS, inicijalno postavljen kao nasljednik metoda korištenih u algoritmu CSA i mrežnom sustavu AINE [184], tijekom osam godina prošao je kroz mnoge analize i posljedične poboljšanja, a

predstavljani su i drugačiji načini uporabe. Jedan od pokušaja komparativne analize modela umjetnih imunoloških mreža [69] predstavlja opći algoritam umjetne imunološke mreže GAIN, predstavljen u potpoglavlju 3.4.5.2, a i zanimljiv prikaz evolucije umjetnih imunoloških mreža u obliku genealoškog stabla (Slika 3.6).



Slika 3.6 Genealoško stablo modela umjetnih imunoloških mreža iz [69]

U području strojnog učenja predlažu se i sklopovske implementacije imunoloških mehanizama, kao što je *ImmunoChip* [178], čija je programska emulacija evaluirana na problemu detekcije balističkih situacija u atmosferi. U usporedbi s drugim oblicima rješenja strojnog učenja, nove inačice modela temeljenih na algoritmu klonalne selekcije i imunološkim mrežama nisu donijele neke značajnije razlike u učinkovitosti. No, uporabom dodatnih značajki i imunoloških metafora izvedeno je niz istraživanja koja su pokazala određene pozitivne pomake, poput veće skalabilnosti u domeni nenadziranog dinamičkog učenja [139], raspodijeljenosti kod istraživanja raspodijeljene inačice sustava AIRS [198] te paralelizama kod algoritma CLONALG [199] i paralelne inačice sustava AIRS [200].

U području *robotike* postoji više smjerova iskorištavanja umjetnih imunoloških sustava, koji se načelno mogu podijeliti na područje kolektivnog upravljanja grupom robota i prilagodljivo upravljanje pojedinačnim robotom.

Često se zasnivaju na imunološkoj mreži [97], a jedan od prvih primjera je raspodijeljeni autonomni robotski sustav DARS [123] koji odlučuje o ponašanju u zavisnosti o okruženju i ponašanju drugih robota u zoni interesa, no postoji i niz primjena na ponašanje pojedinog robota u odnosu na statično ili dinamično okruženje i funkciju koju ispunjava poput hodanja ili traženja nekog objekta. Rad [88] opisuje umjetni imunološki sustav kao temelj arhitekture robota koji razvijaju nove, prethodno nepoznate vještine.

Domena *automatike* također sadrži primjere umjetnih imunoloških sustava u procesima adaptivne, sekvencijalne i povratne kontrole, primjenjivih u proizvodnim sustavima kao što je proizvodnja poluvodiča, prilagodljivom planiranju zadataka i toka poslova [136], procesnom planiranju raspodjele toka poslova na strojevima s fiksnim vremenima procesiranja, a i planiranju funkcioniranja programske podrške i sklopovlja računalnih sustava.

3.5.3. Ostala neraspodijeljena područja

Pod ostala područja pripadaju sva ona područja koja je teško klasificirati pod uobičajene primjene. Jedna od najlogičnijih primjena je i sama *računalna imunologija*, odnosno područja *bio-informatike* i *imuno-informatike*, gdje se sva saznanja iz umjetnih imunoloških sustava koriste u proučavanju bioloških sustava i procesa u medicini, molekularnoj biologiji i drugim srodnim granama znanosti. U ovom području se uglavnom izvode modeli iz teoretske imunologije kako bi se dokazalo funkcioniranje određenih imunoloških procesa u organizmu. Prva računalna simulacija imunološke mreže [59] Farmera, Packarda i Perelsona smatra se pionirskim radom čitavog područja jer je ispitala osnovnu teoriju imunološke mreže [104] i utjecala na niz radova iz drugih područja primjene. Područje primjene je od tada znatno evoluiralo i razvio se veliki broj novih modela, od kojih mnogi danas služe u edukativne i znanstvene svrhe. Ovo područje koristi i druge metode iz područja strojnog učenja jer se često radi o problemima grupiranja (klasteriranja). Jedan od poznatijih radova je stohastički model imunološkog sustava [117], koji ne

koristi imunološku mrežu, ali koristi niz imunoloških mehanizama i različite komponente sustava. Danas je vrlo poznat projekt računalnog modela imunološkog sustava čovjeka korištenjem grid tehnologije nazvan *ImmunoGrid* [3], a prisutan je i niz radova na temu istraživanja genetskog kodiranja molekula protutijela i evolucije biblioteka protutijela, kao i novorazvijene primjene na području ekologije za istraživanje ponašanja ekosustava temeljem analogija s imunološkim procesima organizma.

Primjene iz područja *dubinske analize podataka*, koje uključuju i druga područja kao što su strojno učenje, klasifikacije i otkrivanje anomalija, pokrivaju vrlo širok spektar primjena od klasičnih rudarenja podataka (*data mining*), do rudarenja Weba, ali i različitih neočiglednih primjena kao što su otkrivanje prijevvara u financijskim sustavima, otkrivanje disjunktnih pravila, otkrivanje potencijalnih kupaca, filtriranje podataka, računalom podržani kooperativni rad i obrada informacija. S obzirom da postoji vrlo dobar pregled korištenja umjetnih imunoloških sustava u području dubinske analize podataka [64], područje neće biti dublje analizirano, ali zanimljivo je da je jedna od prvih umjetnih imunoloških mreža AINE [184] korištena za analizu podataka koristila vektore realnih vrijednosti za prikaz elemenata i imala primjenu baš u području dubinske analize podataka [118].

Umjetni imunološki sustavi načelno nisu predodređeni za traženje jedinstvenog optimalnog rješenja, što je najčešći cilj optimizacija, ali su primjenjivi u području numeričkih i kombinatornih optimizacija samo što ih je potrebno prilagoditi konkretnom problemu. U području optimizacija razvija se niz primjena temeljenih na imunološkim principima kao što je algoritam klonalne selekcije CLONALG [54], imunološka mreža za optimizacije opt-AINet [185], algoritam temeljen na limfocitima B [186] i optimizacijski imunološki algoritam opt-IA [30]. Primjena navedenih algoritama i sustava prikazana je u nizu radova koji uključuju optimiranje numeričkih funkcija [19], višeciljne optimizacije, ogradne optimizacije, kombinatorne i vremenski

nezavisne optimizacije te optimiranje višemodalnih funkcija, a koji nude niz rješenja u području upravljanja rutama, planiranja zadataka, optimiranja skladišta, kao i rješenja problema trgovačkog putnika. Klonalni algoritam i algoritam s limfocitima B primijenjeni su i kod optimizacija dinamičkih funkcija [108], što je analogno zadaći prirodnog imunološkog sustava čovjeka.

Od ostalih primjena ističe se i *koordinacija značajki prilagodljivih sustava* uočena kod strukturne i parametarske prilagodbe rada poslužitelja OpenWebServer [173] i prilagodbe sustava za neutralizaciju buke.

3.5.4. Područja primjene temeljena na teoriji opasnosti

Prve primjene modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na teoriji opasnosti opisali su Aickelin i Cayzer u [8], a počele su u domeni računalne sigurnosti [7] uz primjenu signalizacije, konkretno metafora apoptotičnih signala kod otkrivanja potencijalnih napada i nekrotičnih signala kao jasne posljedice napada. U isto vrijeme razvijaju se primjene iz područja dubinske analize podataka sjedišta Weba [160], gdje su predstavljeni koncepti prilagodljivog poštanskog sandučića i mehanizmi analize zapisa nadgledanja sjedišta, odnosno trgovine Weba te ideja prilagodbe strukture dokumenata posjećenosti sjedišta Weba. U navedenim primjerima koriste se algoritmi kontinuirane prilagodbe, a teorija opasnosti je predstavljena kroz signalizaciju temeljenu na signalima prepoznavanja poruka i kostimulacijskim signalima korisničkih akcija. Izvorom opasnosti smatra se velik broj nepročitanih poruka, a zona opasnosti je skup novopristiglih poruka. Na temelju navedenih istraživanja predstavlja se sustav automatske klasifikacije elektroničke pošte i algoritam dinamičkog nadziranog učenja za filtriranje AISEC [159]. Iako se u radu eksplicitno ne spominje teorija opasnosti, postoje jasne naznake korištenja iste [161], kao što su stimulacijski signali raspoznavanja neželjene pošte, kostimulacijski signali korisničkog odziva i potvrde adekvatne klasifikacije te dvije zone opasnosti, za raspoznavanje i za klasifikaciju. Na temelju ideja o korištenju umjetnih imunoloških sustava za

usmjeravanje u mreži bežičnih čvorova [122] razvijaju se prijedlozi nadogradnje teorijom opasnosti u smislu da signal opasnosti predstavlja nepostojanje isporuke paketa [156, 157].

Na temelju prijedloga korištenja imunološke mreže kao preporučiteljskog sustava [26] i istraživanja idiotopskih interakcija [24] te kombiniranjem principa teorije opasnosti i ideja algoritma AISEC, izrađen je i konceptualni prijedlog preporučiteljskog sustava [134] koji klasificira objekte prema značajkama koreliranim s implicitnim i eksplicitnim interesom korisnika. Na temelju koncepta [135] predložen je algoritam RECAIS i posljedični model preporučiteljskog sustava [133] testiran na preporuci sadržaja vijesti portala [132]. Također, na temelju algoritma AISEC i istraživanja prevencije pada samouslužnih bankovnih uređaja [15], predstavljena je metoda zasnovana na imunološki inspiriranom algoritmu za otkrivanje grešaka sustava samouslužnih bankovnih uređaja [56]. Predstavljeno okruženje za prilagodljivo otkrivanje pogrešaka primjenjivo je na lokalnoj razini pojedinog uređaja, ali predlaže se i izgradnja mrežnog sustava, koji bi trebao biti potpomognut odlukom o korištenju pojedinih detektora izvedenih na lokalnoj razini. Prilagodljivo otkrivanje pogrešaka zasniva se na osvježavanju inače statičnog skupa detektora stanjima koja bi mogla pretpostavljati pojavu pogreške uređaja, a skup detektora se osvježava tijekom kontinuiranog praćenja rada modula izdavanja novaca na samouslužnom bankovnom uređaju prilikom pojave slijeda sumnjivih operativnih stanja. U kontekstu teorije opasnosti, postoje samo kostimulacijski signali klasifikacije slijeda stanja. Osnovni cilj ovakvih tipova sustava je rana pretpostavka kvara uređaja, što se može promatrati kao povećanje prosječnog vremena do kvara (MTTF) i smanjenje prosječnog vremena popravka (MTTR), a slične principe predlaže i rad o otkrivanju pogrešaka u telefonskoj mreži [153].

4. Algoritmi novih imunoloških paradigmi

U ovom poglavlju opisani su algoritmi i modeli iz kojih se crpi dio ideja koje su posljedično primijenjene na novorazvijeni model umjetnog imunološkog sustava prikazan kasnije u disertaciji. Svi ovi algoritmi razvijeni su u posljednjih nekoliko godina i većina ih pripada grupi algoritama novijih imunoloških paradigmi koje su rezultat nedavnih istraživanja mehanizama funkcioniranja urođene imunosti te interakcija urođene i stečene imunosti u imunologiji, a posljedično i računarstvu. Tako su ovdje predstavljena tri relevantna algoritma: algoritam RECAIS, algoritam TLR i algoritam dendritičnih stanica.

Prvo je prikazan algoritam RECAIS i na njemu temeljen umjetni imunološki sustav koji kombinira mehanizme stečene imunosti s idejama signalizacije iz teorije opasnosti uporabom određenih principa detaljnije objašnjenih u ovom poglavlju, a prisutnih i kod algoritma klonalne selekcije, algoritma imunološke mreže te algoritma mehanizma stečene imunosti korištenog za klasifikaciju elektroničke pošte. Algoritam RECAIS primijenjen je na preporuke sadržaja kao model preporučiteljskog sustava [132].

Zatim je prikazan algoritam TLR zasnovan na interakcijama dendritičnih stanica i limfocita T korištenjem signalizacije. S obzirom da su mehanizmi dendritičnih stanica dio funkcija urođene imunosti, a mehanizmi limfocita pripadaju u stečenu imunost, algoritam TLR je jedan od prvih algoritama koji prikazuje ideju objedinjavanja principa urođene i stečene imunosti. Kombiniranje principa urođene i stečene imunosti izvedeno je uporabom različitih oblika i stanja elemenata kao metafora dendritičnih stanica i limfocita T koji komuniciraju i utječu jedni na druge korištenjem signala, na način da mehanizmi urođenog dijela upravljaju ponašanjem stečenog dijela umjetnog imunološkog sustava. Algoritam TLR primijenjen je na otkrivanje anomalija u sistemskim pozivima računalnog sustava u cilju otkrivanja

sigurnosnih upada, a koristi podatke predočene u obliku antigena, dok je stanje okruženja predočeno u obliku signala.

Zadnje je prikazan algoritam dendritičnih stanica koji prikazuje principe i mehanizme urođene imunosti primjenom novootkrivenih interakcija dendritičnih stanica u tri stanja zrelosti te četiri tipa ulaznih i tri tipa izlaznih signala. Kod algoritma dendritičnih stanica ne koriste se mehanizmi stečene imunosti, ali su detaljno razrađeni mehanizmi urođene imunosti i signalizacije koja se posljedično koristi kod procesa raspoznavanja, diferencijacije i umnažanja elemenata sustava koji se mogu kombinirati s mehanizmima stečene imunosti.

Algoritam RECAIS, algoritam TLR i algoritam dendritičnih stanica detaljnije su opisani jer služe kao osnova izgradnje modela u radnom okviru za razvoj umjetnih imunoloških sustava temeljenih na kombinaciji principa urođene i stečene imunosti koji koriste određene ideje iz sva tri algoritma. Konkretno, koriste se principi stečene imunosti i signalizacije iz algoritma RECAIS, principi urođene imunosti i signalizacije iz algoritma dendritičnih stanica te kombinacije mehanizama urođene i stečene imunosti korištenjem signalizacije iz algoritma TLR. Na kraju su ukratko prikazane primjene navedenih algoritama koje su se razvile u posljednjih nekoliko godina.

4.1. Algoritam RECAIS

U ovom potpoglavlju prikazan je umjetni imunološki algoritam RECAIS (*RECommender Artificial Immune System*) kasnije primijenjen na model preporučiteljskog sustava za vijesti portala FER-a. *Preporučiteljski sustavi* (*recommender systems*) u općem slučaju predviđaju ocjene određenih objekata za koje bi korisnik mogao biti zainteresiran korištenjem dodatnih informacija o objektu preporuke i korisniku te tako pomažu pri odabiru, a najčešće se to koristi kod sustava koji generiraju liste preporuka objekata kao što su proizvodi u maloprodaji. U svojoj osnovi takvi sustavi sadržavaju funkcije preporuke, predviđanja i mišljenja zajednice ili grupe korisnika (*community opinion*) [158]. Korisničke informacije prikupljaju se od korisnika implicitnim i eksplicitnim metodama te se najčešće pohranjuju u strukturi zvanoj korisnički profil. Usporedbom prikupljenih podataka s pohranjenim podacima u sustavu izračunavaju se ocjene i liste preporuka. Eksplicitne metode uključuju ocjenjivanje (*rating*), rangiranje (*ranking*) i druge izravne načine koji uključuju zamolbu korisniku da određenom akcijom pridijeli objektu razinu važnosti, a implicitne metode se zasnivaju na praćenju akcija korisnika u sustavu nad kojim je identificiran ili autoriziran. Tako je moguće promatrati iskazivanje interesa korisnika za određene objekte temeljem akcija pregleda ili korištenja (slušanja, gledanja, ispisivanja), kupovine i sličnih aktivnosti. Preporučiteljski sustavi su alternativni pristup pretraživačkim algoritmima, budući da omogućavaju pronalaženje objekata koje standardnim oblikovanjem izraza pretraživanja ne bismo uspjeli pronaći zbog nedovoljnog transparentnog oblika zapisa znanja ili uočavanja sličnosti objekata, a najčešći objekti koji se preporučuju su filmovi, muzika, knjige, vijesti ili stranice Weba. U ovom potpoglavlju objašnjeni su osnovni mehanizmi preporučiteljskog sustava izgrađenog na temelju algoritma RECAIS.

4.1.1. Osnovni procesi algoritma RECAIS

U svojoj osnovi izgrađeni algoritam RECAIS koristi određene principe i ideje predstavljene kod algoritma klonalne selekcije CLONALG [52] i algoritma imunološke mreže aiNet [56] te mehanizme preuzete iz algoritma AISEC za klasifikaciju poruka elektroničke pošte [89]. Ovdje se također koriste značajke koje određuju stupanj proliferacije, odnosno kloniranja stanica, kao i stupanj mutacije, koje su proporcionalne, odnosno obrnuto proporcionalne afinitetu stanice koja je prepoznala antigen.

Osnovna namjena sustava temeljenog na algoritmu RECAIS je pružiti korisniku preporuke vijesti, a mehanizam sustava određuje stupanj adekvatnosti, odnosno interesantnosti konkretnog članka ili vijesti za konkretnog korisnika. To znači da se svaki novopristigli članak ili vijest promatra kao objekt koji se uspoređuje s postojećim interesima korisnika. U slučaju podudaranja vektora objekta s vektorom interesa, sustav zaključuje o adekvatnosti objekta da bude preporučeno korisniku. Stupanj podudaranja, odnosno afinitet dvaju vektora, proporcionalan je konačnom stupnju adekvatnosti preporuke, odnosno nekoj mjerljivoj ocjeni prema kojoj se slaže niz preporuka za krajnjeg korisnika. Dodatno, može se definirati potrebna razina podudaranja kao prag križne reaktivnosti ispod koje se objekt smatra nedovoljno zanimljivim te se korisniku uopće ne nudi preporuka tog objekta.

Svaki objekt koji se preporučuje transformira se u vektor značajki, a korisnički interesi se također pohranjuju u obliku vektora značajki, kako bi se mogla izvršiti usporedba, odnosno mjerenje afiniteta. Najočiglednija metafora vektora značajki je antigenska prezentacija te se značajke objekta prikazuju kao pojedini antigen kojeg sustav može prepoznati. Analogno se zaključuje da je protutijelo najpodobnija prezentacija vektora značajki interesa korisnika. Generalizacijom principa umjetnih imunoloških sustava, protutijelo se može poistovjetiti sa stanicom nositeljem, odnosno limfocitom, a u ovom slučaju prikladnije je bilo odabrati stanice limfocite B od limfocita T. Funkcija afiniteta

računa se kao mjera sličnosti antigena i limfocita, odnosno na principu podudarnosti, za razliku od realnog raspoznavanja antigena od protutijela na principu ključa i brave. Afinitet se računa korištenjem jedne od predstavljenih mjera udaljenosti vektora, a moguće ju je zamijeniti podobnijom. Sljedeća tablica prikazuje preslikavanje osnovnih pojmova iz domene umjetnih imunoloških sustava na entitete iz područja izgrađenog sustava.

Tablica 4.1 Preslikavanje imunoloških pojmova na sustav RECAIS

Umjetni imunološki sustav	Sustav RECAIS
<i>Vlastito ili korisno</i>	Nezanimljiv sadržaj objekta
<i>Tuđe ili štetno</i>	Zanimljiv sadržaj objekta
Antigen	Izdvojene značajke objekta
Limfocit B	Izdvojene značajke interesa korisnika
Skup slobodnih (naivnih) limfocita	Skup slučajnih vektora značajki objekta podložnih kloniranju i mutaciji
Skup memorijskih limfocita	Skup vektora značajki sadržaja objekta zanimljivog korisniku
Funkcija afiniteta, mjera udaljenosti	Sličnost vektora značajki sadržaja objekta

4.1.1.1. Priprema ulaznih podataka

Inicijalna faza rada modela preporučiteljskog sustava uključuje transformacije ulaznih podataka, odnosno podataka o preporukama, u oblik vektora značajki koji predstavlja antigen, odnosno limfocit. Osnovna metoda transformacije ulaznih podataka je ekstrakcija značajki, a nad podacima se uočavaju zakonitosti te se metodama uniformiranja podataka izrađuje zapis koji najbolje opisuje sve karakteristike promatranih objekata. Sustav je testiran s vektorima značajki s numeričkim realnim oblikom zapisa te podacima vijesti preuzetih s portala FER-a, a za konkretno istraživanje preuzet je 6881 zapis vijesti u 91 kategoriji. Portalski sustav FER-a za upravljanje sadržajima *Weba Quilt CMS* [2], kao dio sustava *e-Campus*, razvijen je na Fakultetu elektrotehnike i računarstva Sveučilišta u Zagrebu i trenutno je u funkciji već osam godina kao osnovni oblik komunikacije između

fakultetskog osoblja i studenata, a u svojoj komercijalnoj inačici zaživio je i u mnogim drugim institucijama. Jedna od značajnijih funkcija portala FER-a je kategorizirano prikazivanje vijesti na stranicama portala.

Za potrebe izgrađenog preporučiteljskog sustava ulazni podaci su obrađeni tako da su izbačeni svi duplikati vijesti i vijesti praznog sadržaja, obrisane sve oznake HTML, specijalni znakovi i druge oznake iz teksta naslova i sadržaja vijesti te je svaka vijest koja se nalazi u više kategorija zapisana samo jednom s popisom svih kategorija u kojima se pojavljuje. Rezultat obrade je 4775 zapisa vijesti u 91 prepoznatoj kategoriji, a za svaku vijest je izvedena ekstrakcija ključnih riječi iz naslova i sažetka preuzimanjem svih riječi u izvornom obliku s izuzetkom stop riječi. Navedena metoda odabira ključnih riječi korištena je prvenstveno zbog svoje jednostavnosti, a uporaba drugih metoda koje koriste frekvenciju pojmova u obrađivanom sadržaju vijesti i ukupnom skupu svih sadržaja, mogla bi dati nešto bolje rezultate, ali se time povećava kompleksnost što nije bila ideja istraživanja. Svaka vijest predstavljena je identifikatorom, odnosno jedinstvenim identifikacijskim brojem, a zapis sadrži ključne riječi iz naslova i sažetka, popis kategorija kojima pripada te ime i prezime autora vijesti.

Tablica 4.2 Podaci vijesti korišteni za izradu vektora značajki

Podatak u vektoru značajki	Objašnjenje
ID	Jedinstveni identifikacijski broj vijesti
Ključne riječi naslova	Ključne riječi preuzete iz naslova
Ključne riječi sažetka	Ključne riječi preuzete iz sažetka
Popis kategorija	Sve kategorije u kojima se vijest pojavila
Autor	Ime i prezime autora

4.1.1.2. Stadiji rada i skupovi elemenata

Algoritam RECAIS je zasnovan na dvije faze ili stadija: stadiju učenja i radnom stadiju. U stadiju učenja sustav još nije u mogućnosti davati preporuke, već je omogućeno samo praćenje aktivnosti korisnika. Inicijalno

svi novopristigli članci imaju istu predefiniranu ocjenu zanimljivosti, a sustav inicijalno ne prikazuje listu preporuka, već listu svih vijesti, složenih po kategorijama ili nekoj drugoj odabranoj značajki. Nakon završetka stadija učenja sustav ulazi u radni stadij kada je u mogućnosti istovremeno davati preporuke, ali i nastaviti s kontinuiranom prilagodbom znanja koje pristiže u obliku korisničkih akcija. Iskaz zanimanja za određeni sadržaj korisnik može izvesti na nekoliko načina, a ovdje navodimo dva implementirana: čitanje sadržaja iskazano pregledom određene vijesti kroz određeni vremenski period i ispis sadržaja iskazan odabirom opcije pregleda korištenog za ispis u pregledniku Web.

Potencijalne pogrešne interpretacije akcija korisnika poput nehotečajnog čitanja nezanimljive vijesti ili produžetak akcije čitanja zbog slučajne pauze, mogu sustavu pružiti krivu informaciju o stavu korisnika. Dio inicijalne konfiguracije definira vremenska kašnjenja kod iskazivanja interesa, a sustav implementira praćenje učestalosti korištenja usluge bilježenjem korisničkih sjednica, što rješava problem pogrešnih zaključaka na temelju nekorištenja usluge kroz određeno vrijeme. Algoritam je izveden tako da svaka pojedina akcija utječe na ukupno znanje sustava o korisniku, ali ne omogućava znatnije trenutne promjene znanja. Učestalo ponavljanje određenih akcija kroz vrijeme mijenja znanje sustava o interesima korisnika, što govori o robusnosti algoritma.

Sustav koristi skup slobodnih limfocita kao trenutni radni skup vrijednosti i skup memorijskih limfocita za dugotrajno pamćenje i pohranu znanja o korisničkim interesima. Memorijski skup se relativno sporo mijenja u vremenu, a elementi odumiru tek pojavom novih sposobnijih elemenata koji bolje odgovaraju korisničkom interesu. Skup slobodnih limfocita sadrži relativno brz mehanizam zamjene elemenata te postupke kloniranja, mutacije i umetanja slučajno odabranih novih elemenata. Ovaj pristup omogućuje sigurnu pohranu znanja u memorijskom skupu bez naglih promjena i

intenzivnije promjene samo nad slobodnim skupom. Memorijski skup sadrži samo sposobne elemente sa širim područjem pokrivanja i minimalnim preklapanjem područja, koji se s vremenom polagano zamjenjuju boljima.

Za usporedbu antigenskog oblika vektora značajki vijesti i limfocitnog oblika vektora značajki korisničkog interesa koristi se funkcija afiniteta temeljena na mjeri udaljenosti po grupama nezavisnih značajki, implementirana korištenjem usporedbe ključnih riječi, uzimajući u obzir duljinu kraćeg niza kao najveću vrijednost ukupnog stupnja podudaranja. Mjera udaljenosti je obrnuto proporcionalna funkciji afiniteta jer je afinitet to veći što je veća sličnost.

4.1.2. Metode algoritma RECAIS

Algoritam RECAIS sadrži niz metoda koje se izvode u odgovarajućim trenucima i stadijima rada algoritma. U sljedećim potpoglavljima opisane su metoda ocjenjivanje vijesti koja transformira ulaznu vijest u oblik pogodan za obradu u sustavu, metoda odgovora na korisničke akcije koja izvodi prilagodbu znanja sustava akcijama korisnika te metode kloniranja i mutacije korištene kod umnožavanja i izmjene elemenata sustava.

4.1.2.1. Metoda ocjenjivanja vijesti

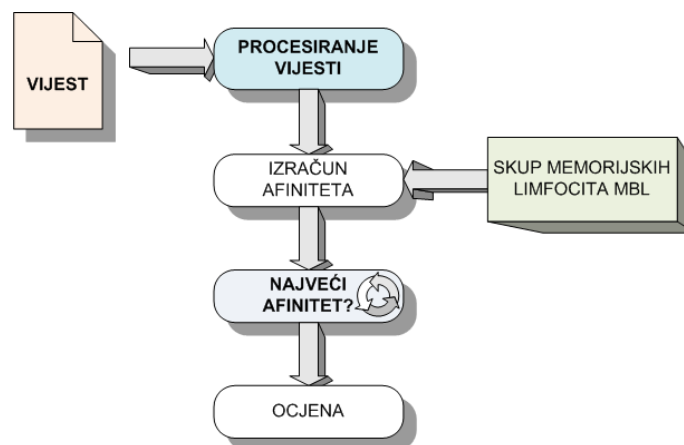
Novopristigla vijest se obrađuje korištenjem metode `new_article()`, tako da se prvo poziva metoda `process()` koja izdvoji značajke i transformira vijest u oblik pogodan za obradu, odnosno jedinstveni vektor značajki antigenskog oblika. Zatim se postavlja inicijalna vrijednost ocjene vijesti `article.rate`, a petljom po svim članovima memorijskog skupa protutijela MBL pozivom metode `affinity()` izračunava se afinitet, odnosno sličnost protutijela `mbl` i antigena `ag`. Ako je afinitet veći od praga ε i veći od trenutnog umnoška vrijednosti ocjene vijesti `article.rate` i korektivnog faktora `c_rate` koji izjednačava ljestvicu ocjena s afinitetom, postavlja se

nova vrijednost ocjene `article.rate` kao umnožak vrijednosti afiniteta i faktora `c_rate`.

Metoda `new_article()` može se predstaviti grafički (Slika 4.1) i pseudokodom:

```
method new_article( article, MBL, ε, c_rate ) {
  ag = process( article )
  article.rate = 0
  for each mbl of MBL {
    aff( mbl ) = affinity ( mbl, ag )
    if aff( mbl ) > ε {
      if aff( mbl ) > article.rate * c_rate {
        article.rate = aff( mbl ) * c_rate
      }
    }
  }
  return article.rate
}
```

gdje funkcija `process(o)` ekstrahira značajke objekta `o` i transformira ih u vektor značajki, funkcija `affinity(a, b)` određuje afinitet elementa `a` prema elementu `b`, `article` predstavlja ulazni objekt vijesti, `article.rate` ocjenu vijesti, `MBL` memorijski skup vektora značajki protutijela korisniku zanimljivih vijesti, `ε` prag zanimljivosti vijesti te `c_rate` korektivni faktor skaliranja afiniteta.



Slika 4.1 Ocjenjivanje vijesti kod algoritma RECAIS

4.1.2.2. Metoda odgovora na korisničke akcije

Metoda `new_article()` ocjenjuje vijesti ali se učenje i prilagodba znanja sustava izvodi tek nakon iskaza interesa korisnika za određenu vijest, kao potvrda zanimljivosti sadržaja. Kontinuiranim praćenjem korisničkih akcija koje imaju smisao kostimulacijskog signala pokreće se proces prilagodbe. Korisniku se daje predefinirani period vremena, podesiv u ovisnosti o opterećenju i frekvenciji korištenja, u kojem korisnik može nad sadržajem izvesti akciju, što pokreće metodu odgovora na korisničku akciju. Akcije zanimanja koje uključuju pregled i ispis sadržaja te pomanjkanje istih u predefiniranom periodu vremena, nad vijesti predstavljenom antigenskim oblikom vektora značajki pokreću metodu `action()`. Korisnički profil definiran skupom slobodnih limfocita BL i skupom memorijskih limfocita MBL , prilagođava se na temelju izdvojene informacije iz obrađivane vijesti. Metoda `action()` ne mijenja izravno listu preporuka, već relativno sporo mijenja oba skupa u ovisnosti o korisničkim akcijama, što kontinuirano mijenja znanje sustava.

Glavni koraci metode odgovora na korisničke akcije su:

1. Antigensko predstavljanje
 - 1.1. Izračun afiniteta slobodnog skupa
 - 1.2. Izračun afiniteta memorijskog skupa
2. Klasifikacija zanimljivog sadržaja na temelju korisničke akcije
 - 2.1. Stimulacija slobodnog skupa
 - 2.2. Klonalna selekcija
 - 2.3. Klonalna ekspanzija
 - 2.4. Hipermutacija i sazrijevanje afiniteta
 - 2.5. Konstrukcija slobodnog skupa
 - 2.6. Odabir najboljih elemenata iz oba skupa
 - 2.7. Usporedba najboljih elemenata
 - 2.7.1. Rekonstrukcija memorijskog skupa

2.7.2. Destimulacija memorijskog skupa

3. Klasifikacija nezanimljivog sadržaja na temelju korisničke akcije
 - 3.1. Supresija slobodnog skupa
 - 3.2. Supresija memorijskog skupa
4. Destimulacija slobodnog skupa
5. Eliminacija elemenata u slobodnom skupu
6. Eliminacija elemenata u memorijskom skupu
7. Raznolikost

U prvom koraku algoritma RECAIS antigen se predstavlja slobodnom i memorijskom skupu te se izračunava afinitet usporedbom vektora značajki. Ocjenom afiniteta povezuje se znanje o sličnosti objekta s postojećim znanjem o korisniku zanimljivim značajkama. Nakon toga algoritam na temelju korisničke akcije zanimanja ili pomanjkanja istog za određeni sadržaj grana daljnje korake u smjeru stimulacije sustava s pozitivnim proširenjem znanja ili supresije zbog pogrešne procjene sustava o zanimljivosti sadržaja.

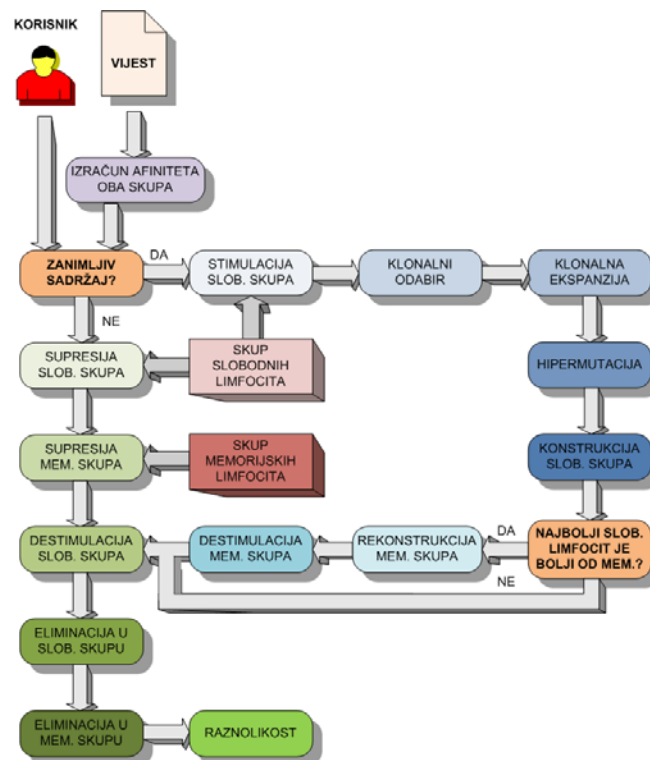
Iskaz zanimanja korisnika pokreće korak stimulacije skupa slobodnih limfocita kako bi elementi s visokim afinitetom prema objektu vijesti, odnosno čiji je afinitet iznad određenog praga, bili nagrađeni povećanjem stimulacijske razine i produljenjem životnog vijeka. Nakon toga se odabiru najbolji elementi slobodnog skupa s najvećim afinitetom prema vijesti, a za to se koristi elitistički odabir, iako se mogu primijeniti i drugi oblici odabira. U koraku klonalne ekspanzije odabrani elementi se umnožavaju u mjeri proporcionalnoj afinitetu, tako da su najbližiji elementi najviše puta klonirani. U koraku hipermutacije svi klonovi mutiraju nasumičnim promjenama kako bi potencijalno dobili još bolje elemente. Za potrebe inicijalnih eksperimenata s realnim oblicima značajki koristila se indukcijska mutacija, no u konačnoj verziji algoritma koristi se slučajna mutacija. Jačina mutacije je obrnuto proporcionalna afinitetu jer elementi s visokim afinitetom već odražavaju dobro odabrane značajke. Postupak je donekle sličan rekombinaciji gena jer

se na promjene ne smije utjecati algoritamski već one trebaju biti dovoljno stohastičke da proizvedu potencijalno bolje elemente u smislu evolucijskog napretka, ali i lošije elemente koji se odbacuju. U koraku konstrukcije slobodnog skupa mutirani klonovi se umeću u slobodni skup, a nakon toga se odabire najbolji element iz oba skupa, kako bi se otkrilo postojanje novog elementa potencijalno boljeg od svih postojećih u memorijskom skupu. U slučaju da takav element postoji, on se umeće u memorijski skup kao trenutno najbolji element za promatrani antigen. Nakon toga se memorijski skup pretražuje za elemente slične novom elementu, odnosno čija je sličnost iznad određenog praga i ako se pronađu takvi elementi previše slični novom elementu destimuliraju se kako bi s vremenom izumrli. Na taj način sustav ne sadrži redundanciju u znanju jer novi element u svojoj zoni prepoznavanja preuzima njihovu ulogu, a učinkovitost prepoznavanja je veća.

Pomanjkanje iskaza interesa korisnika za preporučeni objekt, pretpostavlja pogrešnu ocjenu sustava što rezultira ispravkom znanja sustava supresijom elemenata slobodnog i memorijskog skupa koji dobro prepoznaju objekt i imaju visoki afinitet prema elementu. Vrijednost praga supresije treba pomno odabrati kako nehotično pomanjkanje interesa korisnika ne bi bilo pogrešno protumačeno i uzrokovalo supresiju korisnih elemenata. U algoritmu se koristi metoda promjene znanja kod supresije eliminacijom elemenata, a alternativa je smanjenje stimulacijske razine elemenata i prirodno izumiranje.

Po završetku akcija temeljenih na potencijalnom iskazivanju korisničkog interesa slijede akcije destimuliranja, eliminacije i uvođenja raznolikosti. Destimulacija se izvodi samo nad slobodnim skupom smanjivanjem stimulacijske razine svim članovima, što je analogno prirodnom starenju, a nije primjenjiva na memorijski skup koji stari dodavanjem novih i boljih članova. Eliminacija elemenata u sustavu koji su ostarjeli izvodi se nad oba skupa jednostavnim uklanjanjem elemenata s najnižom stimulacijskom

razinom, kako bi se brojnost populacije održala u određenim granicama i spriječilo zagušenje resursa. U zadnjem koraku se novi slučajno generirani elementi umeću u skup slobodnih limfocita kako bi se osigurala raznolikost populacije uz potencijalnu mogućnost slučajnog dobivanja još korisnijih elemenata populacije (*serendipity*). Slijed koraka metode odgovora na korisničke akcije može se prikazati sljedećim dijagramom:



Slika 4.2 Kontinuirana adaptacija korisničkim akcijama algoritma RECAIS

Metoda `action()` koja implementira metodu odgovora na korisničke akcije prikazana je sljedećim pseudokodom:

```
method action ( user_action, ag, BL, MBL, cFB, cMBLSL,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , N, n,
r, cC, cM, cMN ) {
  CL =  $\emptyset$ , CM =  $\emptyset$ 
  for each mbl of MBL {
    aff( mbl ) = affinity( mbl, ag ) // 1.
    // 1.1.
  }
  for each bl of BL {
    aff( bl ) = affinity( bl, ag ) // 1.2.
  }
  if user_action { // 2.
    for each bl of BL {
```

```

        if aff( bl ) >  $\alpha$  { // 2.1.
            bl.stim = bl.stim + 1
        }
    }
    B = selectBest( BL, aff, cFB ) // 2.2.
    for each b from B {
        C = clone( b, aff( b ), r, cC ) // 2.3.
        insert( CL, C )
    }
    for each cl of CL { // 2.4.
        cm = hypermut( cl, aff( cl ), r, cM, cMN )
        aff( cm ) = affinity( cm, ag )
        insert( CM, cm ) // 2.5.
    }
    insert( BL, CM )
    best_bl = selectBest( BL, aff, 1 ) // 2.6.
    best_mbl = selectBest( MBL, aff, 1 )
    if aff( best_bl ) > aff( best_mbl ) { // 2.7.
        new_mbl = best_bl
        new_mbl.stim = cMBLSL
        insert( MBL, new_mbl ) // 2.7.1.
        for each mbl of MBL { // 2.7.2.
            if affinity( mbl, new_mbl ) >  $\beta$  {
                mbl.stim = mbl.stim - 1
            }
        }
    }
} else { // 3.
    for each bl of BL {
        if aff( bl ) >  $\gamma$  { // 3.1.
            remove( BL, bl )
        }
    }
    for each mbl of MBL {
        if aff( mbl ) >  $\delta$  { // 3.2.
            remove( MBL, mbl )
        }
    }
}
for each bl of BL { // 4.
    bl.stim = bl.stim - 1
    if bl.stim = 0 { // 5.
        remove( BL, bl )
    }
}
for each mbl of MBL { // 6.
    if mbl.stim = 0 {
        remove( MBL, mbl )
    }
}
BR = random( N, n ) // 7.
insert( BL, BR )
}

```

gdje je funkcija $\text{affinity}(a, b)$ izračunava afinitet elementa a prema elementu b , funkcija $\text{selectBest}(A, f, n)$ u skupu A odabire n najboljih elemenata u ovisnosti o funkciji f , funkcija $\text{clone}(m, f, r, cC)$ vraća

skup klonova elementa m u ovisnosti o normiranoj funkciji f raspona r i faktoru kloniranja c_C , funkcija `hypermut(m, f, r, c_M, c_{MN})` vraća mutirani element m u ovisnosti o normiranoj funkciji f raspona r , faktoru broja značajki koje se mutiraju c_{MN} i faktoru mutacije c_M , funkcija `insert(A, a)` skupu A dodaje element a ili skup elemenata a , funkcija `remove(A, m)` eliminira element m iz skupa A , `user_action` je logička vrijednost iskazanog korisničkog interesa, `ag` antigenska prezentacija značajki objekta, `BL` skup slobodnih stanica vektora značajki protutijela, `MBL` memorijski skup elemenata vektora značajki protutijela koje predstavljaju korisniku zanimljive vijesti, `c_{FB}` broj elemenata odabira najboljih elemenata iz skupa `BL`, `c_{MBLSL}` inicijalna vrijednost razine stimulacije, α prag odabira najboljih elemenata iz skupa `BL` određenih za stimulaciju, β prag odabira najslabijih postojećih elemenata iz skupa `MBL` određenih za destimulaciju, γ prag supresije slobodnih elemenata iz skupa `BL`, δ prag supresije memorijskih elemenata iz skupa `MBL`, N broj značajki u vektoru značajki, odnosno broj dimenzija prostora oblika, n broj slučajnim odabirom stvorenih elemenata, r raspon funkcije afiniteta, c_C faktor kloniranja, c_M faktor mutacije, c_{MN} cjelobrojni faktor broja značajki koje se mutiraju, `bl.stim` razina stimulacije elementa iz skupa `BL` te `mbl.stim` razina stimulacije elementa iz skupa `MBL`.

4.1.2.3. Metode kloniranja i mutacije

Metoda kloniranja i mutacije koriste se za stvaranje mutiranih klonova na način da se metoda `clone()` koristi za stvaranje istovjetnih klonova originalnog elementa u ovisnosti o funkciji afiniteta i faktoru kloniranja, a metoda `hypermut()` mutira element ovisno o funkciji afiniteta, faktoru broja značajki koje se mutiraju i faktoru mutacije. Broj elemenata klonova koji se vraćaju u sustav proporcionalan je afinitetu elementa koji se klonira u odnosu na element usporedbe i obrnuto proporcionalan udaljenosti elemenata, a dobiva se množenjem normirane funkcije afiniteta faktorom kloniranja. Jačina

mutacije pojedine značajke je proporcionalna afinitetu, a dobiva se množenjem funkcije afiniteta faktorom mutacije.

Pseudokod metode `clone()` može se zapisati kao:

```
method clone ( m, f, r, cC ) {  
    C = ∅  
    fn = norm( f, r )  
    n = round( fn * cC )  
    for i = 1 to n {  
        insert( C, m )  
    }  
    return C  
}
```

gdje funkcija `norm(x, r)` normira vrijednost x u ovisnosti u rasponu vrijednosti r , funkcija `round(x)` zaokružuje vrijednost argumenta x na cjelobrojnu vrijednost, funkcija `insert(A, a)` dodaje element a ili skup elemenata a skupu A , m je element predviđen za kloniranje, f funkcija afiniteta, r raspon funkcije afiniteta, C skup klonova elementa te cC faktor kloniranja.

Pseudokod metode `hypermut()` može se zapisati kao:

```
method hypermut ( m, f, r, cM, cMN ) {  
    fn = norm( f, r )  
    n = round( cM / fn )  
    I = randMoreInt( m.size, cMN )  
    for each i in I {  
        new_m_feature = mutate( m.feature( i ), n )  
        m.feature( i ) = new_m_feature  
    }  
    return m  
}
```

gdje funkcija `norm(x, r)` normira vrijednost x u ovisnosti u rasponu vrijednosti r , funkcija `round(x)` zaokružuje vrijednost x na cjelobrojnu vrijednost, funkcija `randMoreInt(x, y)` iz cjelobrojnog intervala od 0 do x vraća y cjelobrojnih vrijednosti, funkcija `mutate(f, c)` mutira značajku f ovisno o faktoru jačine mutacije c , m je element predviđen za mutaciju, f funkcija afiniteta, r raspon funkcije afiniteta, cM faktor mutacije, cMN

cjelobrojni faktor broja značajki koje se mutiraju, `m.feature(i)` i-ta značajka elementa `m` te `m.size` ukupan broj značajki elementa `m`.

Značajke u vektoru mogu biti zavisne pa se koristi metoda mutacije `mutate()` koja mutira pojedinu nezavisnu značajku ili skup zavisnih značajki. Skup zavisnih značajki se može promatrati kao jedna značajka te tada čine jednu dimenziju vektora koja se mutira. Vektor značajki sastoji se od niza značajki koje su ili nezavisne ili grupirane u skupove zavisnih značajki. Ovisno o obliku zapisa metoda `mutate()` mutira svaki tip zapisa značajke drugačije i ovisi o faktoru jačine mutacije. Pseudokod indukcijske mutacije normiranih realnih vrijednosti u metodi `mutate()` može se zapisati kao:

```
method mutate ( feature, strength ) {
    rand = false
    while not( rand ) {
        r = randomFloatSigned( strength )
        if feature + r > 0 and feature + r < 1 {
            rand = true
        }
    }
    feature = feature + r
    return feature
}
```

gdje funkcija `randomFloatSigned(s)` vraća slučajnu vrijednost ovisno o `s`, `feature` je značajka elementa koja se mutira, a `strength` jačina mutacije.

Pseudokod slučajne mutacije grupe zavisnih značajki u zatvorenom skupu može se zapisati kao:

```
method mutate ( featureGroup, strength ) {
    FG = randMoreFeatures( featureGroup, strenght )
    for each f in featureGroup {
        if f in FG {
            f = selectNewFeature( D )
        }
    }
    return featureGroup
}
```

gdje funkcija `randMoreFeatures(x, s)` iz skupa x odabire grupu značajki ovisno o jačini mutacije s , funkcija `selectNewFeature(D)` vraća odabranu vrijednost iz skupa svih mogućih vrijednosti D , `feature` je značajka elementa koja se mutira te `strength` jačina mutacije.

4.1.2.4. Izrada liste preporuka

Izrada lista preporuka kod algoritma RECAIS je relativno jednostavna jer svaki objekt već sadrži ocjenu pa je samo potrebno izraditi prikaz pobrojane liste naslova vijesti s padajućim poretkom od najviše ocjene naniže. Korisnik može ograničiti prikaz liste određivanjem najvećeg broja ukupno prikazanih vijesti, određivanjem praga ocjene do kojeg se vijesti prikazuju ili kombinacijom ova dva pravila. Potencijalni problemi postoje kad ne postoji dovoljan broj visoko ocijenjenih vijesti za promatranog korisnika pa se preporuke svode na „najbolje od najgoreg“ ili kad postoji preveliki broj visoko ocijenjenih vijesti pa se korištenjem praga prikazuje vrlo dugačka lista preporuka što je često kod korisnika s vrlo širokim spektrom interesa. Preporuča se korištenje kombinacije metoda uporabom oba uvjeta uz prikaz onog koji daje bolje rezultate pa je moguće u slučaju prekratke liste preporuka koristiti pomak ograde zanimljivosti uporabom uvjeta druge metode ili u slučaju predugačke liste na prvu metodu upotrijebiti dodatni uvjet druge metode.

4.1.3. Predstavljanje rezultata

Iako se lista preporuka najčešće prikazuje u obliku pobrojane liste objekata preporuka s padajućim poretkom, u nekim slučajevima se mogu koristiti i drugi oblici vizualizacije značaja objekata poput raznih prostornih prikaza interesa ili udaljenosti objekata upotpunjenih raznolikim dizajnom, oblicima i bojama znakova. S obzirom na mogućnost korištenja različitih metoda ocjenjivanja objekata u sustavu može postojati niz različitih parcijalnih ocjena usporedbama po skupinama značajki koje se mogu

kombinirati težinskom funkcijom. Izrada liste preporuka u fazi učenja nije moguća ako se ne koriste neke druge metode kao što je inicijalni prikaz neosobne liste preporuka zasnovane na statistici ponašanja prosječnog korisnika ili kombiniranje liste osobnih i neosobnih preporuka miješanim prikazom, koja s vremenom prelazi u osobnu listu preporuka.

Vijesti portala FER-a predstavljaju se unutar određene kategorije, odnosno stranice u obliku liste koja sadrži naslov vijesti, sažetak, sadržaj, neobaveznu sliku, identifikaciju autora te datum objave i zadnje promjene vijesti. Moguće je pratiti određene kategorije, od kojih su neke slobodno dostupne, a neke tek po autentifikaciji i autorizaciji korisnika koja omogućava personalizirani prikaz stranica. Za sustav temeljen na algoritmu RECAIS predlaže se uporaba osobne stranice liste vijesti koja omogućava prikaz vijesti neovisno o pripadajućim kategorijama, s dodatnom opcijom prikaza vijesti u poretku padajućih ocjena preporuke zanimljivosti sadržaja. Odabirom spomenute opcije moglo bi se, umjesto uobičajenih načina pregleda vijesti filtriranjem i sortiranjem, korisniku ponuditi predstavljanje liste preporuka uz potencijalni prikaz ocjene svakog pojedinog sadržaja.

4.2. Algoritam TLR

Na temelju devet principa oblikovanja umjetnih imunoloških sustava druge generacije koji objedinjuju principe urođene i stečene imunosti, predstavljenih u [193] i detaljno opisanih u ovom radu kod izgradnje radnog okvira u potpoglavlju 5.1.1, izveden je niz istraživanja koja su dovela do izrade radnog okvira *libtissue* [191] i tri algoritma: *twocell*, *pad1* i *tlr*. Najzanimljiviji je algoritam *tlr*, u ovom radu označen kao TLR, koji je naziv dobio po *receptorima sličnim stanicama gena Toll (toll-like receptors)*, a koji objedinjuje sve prethodne spoznaje algoritama *twocell* i *pad1* te je detaljno opisan u ovom potpoglavlju.

Svi navedeni algoritmi predstavljaju se u kontekstu radnog okvira *libtissue* [191] izvedenog u arhitekturi klijent/poslužitelj u obliku biblioteke pisane u programskom jeziku C predviđene za izvršavanje na operacijskom sustavu Linux, koja služi kao osnova izgradnje višeagentskih umjetnih imunoloških sustava za potrebe interdisciplinarnog istraživanja *The Danger Project* [1]. Prikupljanje podataka razdvojeno je na klijentsku stranu dok se procesiranje podataka odvija na poslužitelju, a sama komunikacija je zasnovana na protokolu SCTP (*Stream Control Transmission Protocol*). Problemi se predstavljaju antigenima i egzogenim signalima dok se stanice nalaze u više potencijalnih odjeljaka tkiva koji mogu sadržavati populacije različitih tipova stanica. Klijenti postoje u obliku antigena za prikupljanje informacija, signala za nadzor ponašanja sustava i odziva za promjenu stanja sustava.

4.2.1. Osnovni procesi algoritma TLR

Algoritam TLR inspiriran je mehanizmima interakcije dendritičnih stanica i limfocita T [192] te prikazuje upravljanje stečenim dijelom imunološkog sustava korištenjem mehanizama urođenog dijela. Već je

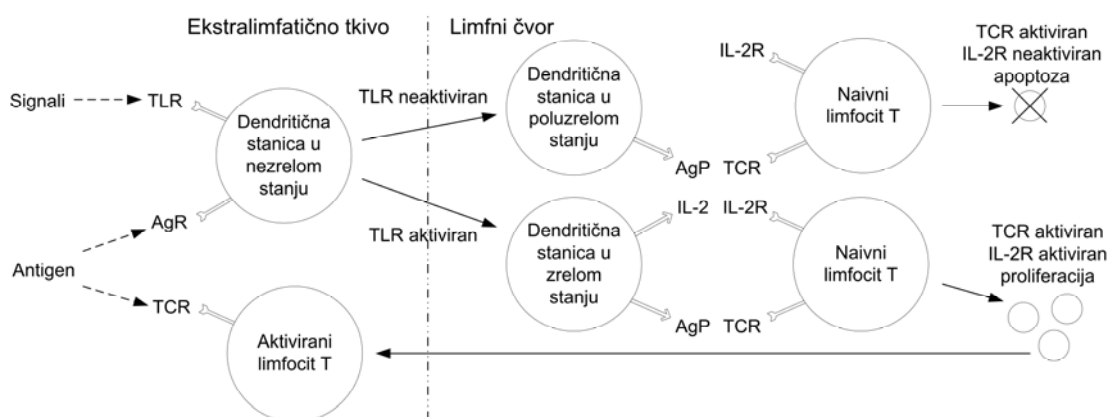
spomenuto da se zasniva na zaključcima iz algoritama *twocell* i *pad1* pa ćemo ovdje ukratko istaknuti osnove funkcioniranja ta dva algoritma.

Algoritam *twocell* zasniva se na dva tipa stanica nazvanih stanice *Tipa 1* i stanice *Tipa 2*. Stanice *Tipa 1* sadrže receptore koji prepoznaju antigen (*antigen receptors*), a kojeg stanica posljedično probavlja i predočuje na površini korištenjem proizvođača predočenja antigena (*antigen producers*). One također prepoznaju egzogene signale pomoću receptora citokina (*cytokine receptors*) koji uočavaju količinu vremena u kojem je antigen predočen. Stanice *Tipa 2* spajaju se sa stanicama *Tipa 1* korištenjem receptora stanica (*cell receptors*) i prepoznaju antigen koji predočuju stanice *Tipa 1* pomoću receptora varijabilnog područja (*variable region receptors*). Ako je prepoznavanje pozitivno proizvodi se upozorenje pomoću proizvođača odziva (*response producers*). Stanice *Tipa 1* simuliraju biološke funkcije dendritičnih stanica procesiranja antigena i signala, a stanice *Tipa 2* simuliraju biološke funkcije limfocita T spajanja stanica, prepoznavanja antigena i imunološkog odziva.

Kako bi se odgovorilo na pitanja diferencijacije i životnog vijeka elemenata, izveden je algoritam *pad1* koji također koristi dva tipa stanica. Stanice *Tipa 1*, kao i kod algoritma *twocell*, prepoznaju antigen koji se nakon probavljanja predočuje na površini te prepoznaju egzogene signale. No, stanice *Tipa 2* postoje u dva oblika, *Tip 2a* i *Tip 2b*, koji se oba spajaju sa stanicama *Tipa 1* i prepoznaju antigene uporabom receptora varijabilnog područja, a simuliraju prekursorske i naivne limfocite T. Kod stanica *Tipa 2a* prepoznavanje antigena dovodi do smrti stanice njenom promjenom, odnosno zamjenom s drugom stanicom koja ima drugačije receptore varijabilnog područja, promijenjene slučajnim odabirom, dok kod stanica *Tipa 2b* stanica se ponaša isto kao kod algoritma *twocell*. Stanice *Tipa 2a* i *Tipa 2b* mogu se promatrati kao stanje koje određuje razina egzogenog signala

primljenog receptorom citokina, a na ovaj način egzogeni signal kontrolira diferencijaciju stanica.

Na principima prikazanih mehanizama sa stanicama Tipa 1 i 2 temelji se i algoritam TLR koji sadrži dva razreda stanica: dendritične stanice i limfocite T te se može predstaviti grafički (Slika 4.3). U modelu su primjetni procesi polarizacije pomagačkih limfocita T prema [107], kao i upravljanje diferencijacijom dendritičnih stanica korištenjem egzogenih signala.



Slika 4.3 Mehanizmi, stanice i stanja algoritma TLR prema [193]

U modelu postoje dva odjeljka, ekstralimfatično tkivo i limfni čvor te stanice u pet stanja. Dendritične stanice postoje u nezrelom, poluzrelom i zreloom stanju, a limfociti T u naivnom i aktiviranom stanju. Dendritične stanice u nezrelom stanju i aktivirani limfociti T mogu postojati samo u odjeljku ekstralimfatičnog tkiva, dok dendritične stanice u poluzrelom i zreloom stanju te naivni limfociti T mogu postojati samo u limfnom čvoru. Svaka stanica u smislu sučelja za interakciju sadrži receptore i proizvođače.

Dendritične stanice u nezrelom stanju sadrže receptore TLR i receptore za antigene AgR, koji omogućuju prihvatanje signala razine iz konteksta i prepoznavanje antigena. Dendritične stanice u poluzrelom i zreloom stanju posjeduju proizvođače AgP koji služe za predočavanje antigena, dok dendritične stanice u zreloom stanju sadrže i proizvođač IL-2 analogan signalu interleukina. Naivni limfociti T posjeduju receptore TCR koji služe za

interakciju sa signalima proizvedenim od AgP i receptore IL-2R za signale koje proizvode proizvođači IL-2. Receptori IL-2R služe za otkrivanje proizvodnje IL-2 od strane dendritičnih stanica, što označava internu vrijednost citokina kod dendritičnih stanica i služi prilikom diferencijacije naivnih limfocita T. Aktivirani limfociti T sadrže samo receptore TCR koji služe prilikom prepoznavanja antigena.

Proces se može ukratko predstaviti na sljedeći način. Nezrele dendritične stanice prepoznaju i probavljaju antigen te reagiraju na egzogene signale. Ako se receptori vanjskih signala aktiviraju, dendritične stanice sazrijevaju u zrelo stanje, a ako su receptori neaktivirani u određenom vremenskom periodu, dendritične stanice sazrijevaju u poluzrelo stanje. Dendritične stanice u poluzrelom i zreлом stanju predočuju probavljene antigene naivnim limfocitima T, ali samo dendritične stanice u zreлом stanju šalju dodatno i signal IL-2. Naivni limfociti T koji prepoznaju predočeni antigen pomoću svojih receptora mogu prihvatiti i signale IL-2. U slučaju da je primljen i signal IL-2 iz limfocita T će se proliferacijom stvoriti određeni broj aktiviranih limfocita T, koji se vraćaju u odjeljak ekstralimfatičnog tkiva, gdje mogu korištenjem svojih receptora prepoznati antigen.

Detaljnije, dendritične stanice u nezrelom stanju koje postoje u ekstralimfatičnom tkivu, prikupljaju antigene prepoznajući ih pomoću receptora AgR, pri čemu pomoću receptora TLR uočavaju i razine signala konteksta. Ako se uoči određena razina signala konteksta, dendritične stanice diferenciraju u zrelo stanje i putuju u limfni čvor. Ako dendritična stanica u nezrelom stanju dosegne kraj životnog vijeka, a receptori TLR nisu nikad uočili odgovarajuću razinu signala konteksta, onda diferencira u poluzrelo stanje i također putuje u limfni čvor. Signal konteksta ovdje odgovara signalu opasnosti, a postizanje odgovarajuće razine signala konteksta odgovara predočavanju antigena koji izaziva imunološku reakciju,

dok nepostizanje te razine odgovara antigenu koji neće izazvati imunološku reakciju. Naivni limfociti T postoje u limfnom čvoru i prepoznaju dendritične stanice u poluzrelom i zreom stanju. Budući da se dendritične stanice odabiru slučajnim odabirom, veći ukupni broj dendritičnih stanica u zreom stanju povećava vjerojatnost prepoznavanje stanica u zreom stanju, a smanjuje vjerojatnost prepoznavanje stanica u poluzrelom stanju i obrnuto. Prilikom spajanja naivnog limfocita T s dendritičnom stanicom prepoznat će se i originalni antigenski uzorak prikupljen od strane dendritične stanice u nezreom stanju još u ekstralimfatičnom tkivu, koji dendritična stanica prikazuje pomoću proizvođača AgP, a limfocit prepoznaje pomoću receptora TCR. Kod pozitivnog prepoznavanja daljnje akcije ovise o stanju dendritične stanice. Kod dendritične stanice u zreom stanju naivni limfocit T se aktivira i klonira u određeni broj stanica aktiviranog limfocita T koje putuju u ekstralimfatično tkivo, a naivni limfocit T ostaje u limfnom čvoru. U slučaju da se prepoznavanje dogodilo između naivnog limfocita T i dendritične stanice u poluzreom stanju, naivni limfocit T uklanja se iz populacije.

Kod prepoznavanja postoji signalizacija uporabom *signala preživljavanja (stay-alive)* inspirirana biološkim mehanizmom signalizacije unatrag koji služi za održavanje na životu stanica koje su uspješno sudjelovale u procesu aktivacije ili potiskivanja imunološke reakcije. Tako dendritične stanice u poluzreom ili zreom stanju koje sudjeluju u prepoznavanju predodređenih antigena signalima poslanim od proizvođača AgP primaju signal preživljavanja jer su dokazale svoju učinkovitost i trebaju preživjeti. Naivni limfociti T čiji su receptori TCR prepoznali signale dendritične stanice u zreom stanju također primaju signal preživljavanja, ali to nije slučaj kod naivnih limfocita T koji su prepoznali signale dendritične stanice u poluzreom stanju. Aktivirani limfociti T u ekstralimfatičnom tkivu kontinuirano uočavaju antigene i ako receptori TCR prepoznaju antigen, aktivirani će limfocit T prihvatiti signal preživljavanja i proizvesti odgovor u obliku jednostrukog zapisa u datoteku.

Brojnost populacija dendritičnih stanica u nezrelom stanju i naivnih limfocita T je konstantna pa zato kada dendritična stanica sazrije, zamjenjuje se novom dendritičnom stanicom u nezrelom stanju, a kada se naivni limfocit T ukloni iz populacije, umeće se novi naivni limfocit T. Brojnosti populacija dendritičnih stanica u poluzrelom i zrelom stanju te aktiviranih limfocita T nisu konstantne već su upravljane mehanizmima homeostaze samog sustava i okruženja.

Algoritam TLR sadrži skup za učenje na temelju kojeg se uočavaju normalne razine signala konteksta i antigenskog uzorka koje se izdvajaju iz skupa dozvoljenih antigenskih uzoraka što odgovara negativnoj selekciji. Nakon faze učenja receptori TCR se generiraju slučajnim odabirom iz skupa dozvoljenih antigenskih uzoraka, a prepoznavanje je specifično za antigene predložene pomoću proizvođača AgP. Ovakvo generiranje receptora TCR osigurava da ne postoji receptor koji je sposoban prepoznati antigenski uzorak iz skupa za učenje. Na temelju istog principa receptori TLR prepoznaju sve razine signala konteksta koje nisu bile prisutne u skupu za učenje, ali budući da ne postoji konačni skup razina signala u numeričkom realnom obliku zapisa, oni nisu specifični za određene vrijednosti, već samo za one koje nisu bile u skupu za učenje.

4.2.2. Metode algoritma TLR

Algoritam TLR može se prikazati pseudokodom koji prikazuje metode korištene prilikom implementacije. Ovdje su prikazane sljedeće metode:

- Metoda `startTissueClient()` – koristi se za umetanje antigena i signala u odjeljak tkiva
- Metoda `startTissueProbe()` – koristi se kod zapisivanja informacija o odjeljcima
- Metoda `stepTissue()` – koristi se kod periodičkog poziva osvježavanja svih odjeljaka tkiva i stanica

- Metoda `iDC_cycle()` – koristi se za poziv ciklusa kod dendritičnih stanica u nezrelom stanju
- Metoda `DC_cycle()` – koristi se za poziv ciklusa kod dendritičnih stanica u poluzrelom i zrelom stanju
- Metoda `ntC_cycle()` – koristi se za poziv ciklusa kod naivnih limfocita T
- Metoda `aTC_cycle()` – koristi se za poziv ciklusa kod aktiviranih limfocita T

Metoda `startTissueClient()` za pohranu antigena i signala u odjeljak tkiva može se prikazati sljedećim pseudokodom:

```
method startTissueClient() {
    while ( true ) {
        if ( antigenReceived() ) {
            for ( antigenMultiplier ) {
                insert( AG_ELT, antigen)
            }
        }
        if ( signalReceived() ) {
            setSignalLevel ( SG_ELT, signal)
        }
    }
}
```

gdje funkcija `antigenReceived()` uočava novi antigen, funkcija `signalReceived()` uočava novi signal, funkcija `insert(A, a)` dodaje element `a` skupu `A`, funkcija `setSignalLevel(A, a)` postavlja razinu signala `a` u skupu `A`, `AG_ELT` označava skup antigena u ekstralimfatičnom tkivu, `antigen` označava antigen, a `signal` označava signal.

Metoda `startTissueProbe()` koja služi kod zapisivanja podataka o odjeljcima jednostavno je predstavljena na sljedeći način:

```
method startTissueProbe() {
    while ( true ) {
        tissueProbeCallback()
        delay( probeRate )
    }
}
```

```
}  
}
```

gdje funkcija `tissueProbeCallback()` označava poziv metode zapisivanja podataka, a funkcija `delay()` označava neaktivnost u vremenu određenom varijablom `probeRate`.

Metoda `stepTissue()` periodički se poziva kod osvježavanja svih odjeljaka i stanica u njima:

```
method stepTissue() {  
  for each dc in DC_ELT {  
    dc.iterations = dc.iterations + 1  
    if dc.num_ag_receptors > 0 {  
      for each dc.ag_receptor {  
        if ag in AG_ELT {  
          remove( AG_ELT, ag)  
          insert( AG_DC, ag)  
        }  
      }  
    }  
    if dc.num_cytokine_receptors > 0 {  
      for each dc.cytokine_receptor {  
        setCytokineReceptorValue()  
      }  
    }  
    if dc.num_cell_receptors > 0 {  
      for each dc.cell_receptor {  
        dc.cell_receptor.target = null  
        if cell in CELL_ELT {  
          if cell.type = dc.cell_receptor.type {  
            dc.cell_receptor.target = cell  
          }  
        }  
      }  
    }  
    if dc.num_vr_receptors > 0 and dc.num_cell_receptors > 0 {  
      for each dc.vr_receptor {  
        dc.vr_receptor.active = false  
        for each dc.cell_receptor {  
          if dc.cell_receptor.target != null {  
            if dc.cell_receptor.target.num_ag_producers  
              > 0 {  
              for each dc.cell_receptor.target.  
                ag_producer {  
                if match( dc.vr_receptor,  
                  dc.cell_receptor.target.  
                    ag_producer) {  
                  dc.vr_receptor.active = true  
                  break  
                }  
              }  
            }  
          }  
        }  
      }  
    }  
  }  
}
```

```

        }
        if dc.vr_receptor.active = true
            break
        }
    }
}
if dc.num_response_producers > 0 {
    for each dc.response_producer {
        dc.response_producer.response = null
    }
}
if dc.num_ag_producers > 0 {
    for each dc.ag_producer {
        if dc.ag_producer.active = true {
            if dc.ag_producer.produce_time <
                ag_producer_action_time {
                dc.ag_producer.produce_time
                continue
            }
        }
        dc.ag_producer.active = false
        if ag in AG_DC {
            dc.ag_producer.antigen = ag
            remove( AG_DC, ag)
        }
    }
}
}
for each dc in DC_ELT {
    cellCycleCallback()
}
for each dc in DC_ELT {
    if dc.num_cytokine_producers > 0 {
        for each dc.cytokine_producer {
            addCytokineProducerValueToTissue()
        }
    }
    if dc.num_response_producers > 0 {
        for each dc.response_producer {
            sendResponse()
        }
    }
}
}
}

```

gdje funkcija `insert(A, a)` dodaje element `a` skupu `A`, funkcija `remove(A, a)` briše element `a` iz skupa `A`, funkcija `setCytokineReceptorValue()` postavlja vrijednost receptora citokina na vrijednost citokina u odjeljku pohrane signala, funkcija `cellCycleCallback()` poziva ciklus koji izračunava izlaz stanica, funkcija `addCytokineProducerValueToTissue()` postavlja vrijednost proizvođača signala u ekstralimfatično tkivo, funkcija `sendResponse()` šalje odziv, `dc`

označava dendritičnu stanicu kod koje je `iterations` broj iteracija životnog ciklusa dendritične stanice, `num_ag_receptors` broj receptora antigenskog uzorka dendritične stanice, `num_cytokine_receptors` broj receptora citokina dendritične stanice, `num_cell_receptors` broj receptora stanica dendritične stanice, `num_vr_receptors` broj receptora varijabilnog područja dendritične stanice, `num_response_producers` broj proizvođača odgovora dendritične stanice, `num_ag_producers` broj proizvođača antigenskog uzorka dendritične stanice, `ag_receptor` receptor antigena dendritične stanice, `cytokine_receptor` receptor citokina dendritične stanice, `cell_receptor` receptor stanica dendritične stanice, `vr_receptor` receptor varijabilnog područja dendritične stanice, `response_producer` proizvođača odgovora dendritične stanice, `ag_producer` proizvođača antigenskog uzorka dendritične stanice, `cell` označava stanicu, `antigen` antigen, `type` tip stanice ili receptora, `target` cilj receptora stanice, `response` odgovor proizvođača odgovora, `produce_time` vrijeme proizvodnje, `ag_producer_action_time` predodređeno vrijeme proizvodnje za proizvođača, `active` je oznaka aktivnosti, `AG_ELT` skup antigena u ekstralimfatičnom tkivu, a `AG_DC` skup antigena pridruženih dendritičnoj stanici.

Metoda poziva ciklusa za dendritične stanice u nezrelom stanju `iDC_cycle()` prikazana je sljedećim pseudokodom:

```
method iDC_cycle( DC_ELT, DC_LN ) {
  for each dc in DC_ELT {
    if dc.iterations >= idc_lifespan {
      if dc.collected_antigen = true {
        dc.type = semimature
        dc.cycle = semimature_cycle
        dc.iterations = 0
        dc.num_ag_producers = num_ag_producers_1
        dc.num_ag_receptors = 0
        dc.num_cytokine_receptors = 0
        remove( DC_ELT, dc )
        insert( DC_LN, dc )
        return
      } else {
        remove( DC_ELT, dc )
      }
    }
  }
}
```

```
        dc = new_cell( type_dc )
        insert( DC_ELT, dc)
        return
    }
}
for each dc.cytokine_receptor {
    if dc.cytokine_receptor.state = activated {
        if dc.collected_antigen = true {
            dc.type = mature
            dc.cycle = mature_cycle
            dc.iterations = 0
            dc.num_ag_producers = num_ag_producers_1
            dc.num_ag_receptors = 0
            dc.num_cytokine_receptors = 0
            remove( DC_ELT, dc )
            insert( DC_LN, dc )
            return
        }
    }
}
}
```

gdje funkcija `insert(A, a)` dodaje element `a` skupu `A`, funkcija `remove(A, a)` briše element `a` iz skupa `A`, funkcija `new_cell()` stvara i vraća novi element dendritične stanice u nezrelom stanju, `dc` je dendritična stanica kod koje je `iterations` broj iteracija životnog ciklusa, `collected_antigen` indikator prepoznavanja antigena od dendritične stanice, `type` tip stanja (nezrelo, poluzrelo ili zrelo stanje) dendritične stanice, `cycle` tip životnog ciklusa dendritične stanice, `num_ag_producers` broj proizvođača antigenskih uzoraka dendritične stanice, `num_ag_receptors` broj receptora antigenskog uzorka dendritične stanice, `num_cytokine_receptors` broj receptora citokina dendritične stanice, `cytokine_receptor` pojedini receptor citokina dendritične stanice, `state` stanje pojedinog receptora citokina dendritične stanice, `idc_lifespan` varijabla duljine životnog ciklusa dendritične stanice u nezrelom stanju, `num_ag_producers_1` inicijalni broj proizvođača antigenskih signala dendritičnih stanica, `DC_ELT` skup dendritičnih stanica u nezrelom stanju u ekstralimfatičnom tkivu te `DC_LN` skup dendritičnih stanica u poluzrelom ili zrelo stanju u limfnom čvoru.

Na sličan način prikazana je metoda poziva ciklusa za dendritične stanice u poluzrelom i zrelom stanju `DC_cycle()`:

```
method DC_cycle( DC_LN ) {
  for each dc in DC_LN {
    if dc.type = semimature & dc.iterations >= smdc_lifespan {
      remove( DC_LN, dc )
    }
    if dc.type = mature & dc.iterations >= mdc_lifespan {
      remove( DC_LN, dc )
    }
  }
}
```

gdje su funkcija `remove()`, varijable `dc`, `iterations`, `type` te skupovi `DC_LN` i `DC_ELT` definirani na isti način kao kod metode `iDC_cycle()`, dok je `smdc_lifespan` varijabla duljine životnog ciklusa dendritične stanice u poluzrelom stanju, a `mdc_lifespan` varijabla duljine životnog ciklusa dendritične stanice u zrelom stanju.

Sljedećim pseudokodom može se prikazati metoda poziva ciklusa za naivne limfocite T `nTC_cycle()`:

```
method nTC_cycle( TC_LN, TC_ELT ) {
  for each tc in TC_LN {
    if tc.iterations >= ntc_lifespan {
      remove( TC_LN, tc )
      tc = new_cell( type_tc )
      insert( TC_LN, tc )
      return
    }
    for each tc.vr_receptor {
      if tc.vr_receptor.state = activated {
        if tc.vr_receptor.activator_dc.type = semimature {
          activator_dc.iterations = 1
          remove( TC_LN, tc )
          tc = new_cell( type_tc )
          insert( TC_LN, tc )
          return
        }
        if tc.vr_receptor.activator_dc.type = mature {
          activator_dc.iterations = 1
          tc.type = activated
          tc.cycle = activated_cycle
          tc.iterations = 0
          tc.num_cell_receptors = 0
          tc.num_vr_receptors = 0
        }
      }
    }
  }
}
```



```
        remove( TC_LN, tc )
        insert( TC_ELT, tc )
        tc = new_cell( type_tc )
        insert( TC_LN, tc )
        write_log (tc, tc.vr_receptor.antigen)
        return
    }
}
}
```

gdje su funkcije `insert()`, `remove()` i `new_cell()` te varijable `iterations`, `state`, `type` i `cycle` definirani na isti način kao kod metode `iDC_cycle()`, a funkcija `write_log()` zapisuje prepoznati antigen i limfocit koji ga je prepoznao, `tc` je limfocit T, `antigen` označava antigen, `vr_receptor` pojedini receptor varijabilnog područja naivnog limfocita T, `activator_dc` dendritična stanica koja je uzrokovala prepoznavanje, `num_cell_receptors` broj receptora stanica limfocita T, `num_vr_receptors` broj receptora varijabilnog područja limfocita T, `ntc_lifespan` varijabla duljine životnog ciklusa naivnog limfocita T, `TC_ELT` skup aktiviranih limfocita T u ekstralimfatičnom tkivu te `TC_LN` skup aktiviranih limfocita T u limfnom čvoru.

Zadnja od ovih metoda poziva ciklusa je metoda za aktivne limfocite T `aTC_cycle()` koja se može prikazati sljedećim pseudokodom:

```
method aTC_cycle( TC_ELT ) {
    for each tc in TC_ELT {
        if tc.iterations >= atc_lifespan {
            remove( TC_ELT, tc )
        }
        for each antigen in AG_ELT {
            if match( tc.vr_receptor, antigen) {
                tc.iterations = 0
                breakfor
            }
        }
    }
}
```

gdje su funkcija `remove()` i varijabla `iterations` definirane na isti način kao kod metode `iDC_cycle()`, a funkcija `match()` ocjenjuje prepoznavanje

antigena od receptora varijabilnog područja, $atc_lifespan$ je varijabla duljine životnog ciklusa aktiviranog limfocita T, TC_ELT skup aktiviranih limfocita T u ekstralimfatičnom tkivu te AG_ELT skup antigena u ekstralimfatičnom tkivu.

4.3. Algoritam dendritičnih stanica

U ovom potpoglavlju prikazan je *algoritam dendritičnih stanica* (*Dendritic Cell Algorithm*) [71, 76, 77] temeljen na funkcioniranju dendritičnih stanica u prirodnom imunološkom sustavu, opisanom u potpoglavlju 2.2.8. Biološki principi funkcioniranja dendritičnih stanica iskorišteni su kroz svojstva kao što su odjeljivanje, diferencijacija, procesiranje antigena, procesiranje signala i stvaranje *populacija* u algoritmu dendritičnih stanica, a na temelju prethodno prikazanih principa funkcioniranja u potpoglavlju 2.2.8 može se stvoriti apstraktni model sustava.

4.3.1. Osnovni procesi algoritma dendritičnih stanica

Algoritam dendritičnih stanica sadrži dva područja za pohranu elemenata: područje za *uzorkovanje* koje odgovara tkivu i područje za *analizu* s procesnim centrom koje odgovara limfnim čvorovima. U algoritmu se koristi model s tri stanja dendritičnih stanica, a to su inicijalno *nezrelo* stanje, konačno *poluzrelo* stanje i konačno *zrelo* stanje. U nezrelom stanju dendritične stanice samo sakupljaju antigenske uzorke u odjeljku tkiva. Po sazrijevanju dendritične stanice migriraju u procesni centar, odnosno odjeljak limfnog čvora, gdje predaju antigen zajedno s kontekstnim signalima koji aktiviraju ili potiskuju daljnji imunološki odziv. Migraciju inicira prihvatanje ulaznih signala, a konačno stanje definira relativni odnos ulaznih signala, odnosno kontekst u kojem su antigeni uočeni. Konačno poluzrelo stanje ukazuje na kontekst sigurnosti i tolerancije, a konačno zrelo stanje ukazuje na kontekst opasnosti i aktivacije. Slika 2.17 prikazuje osnovna stanja dendritičnih stanica i proces sazrijevanja.

Može se uočiti da algoritam ne koristi izravno raspoznavanje uzoraka antigenske strukture, već se antigenske strukture u nezrelom stanju samo uzorkuju kako bi se prihvatili podaci za klasifikaciju, dok tek signalizacija određuje smisao pojedinog uzorka. Signalizacija se promatra u smislu razlika

koncentracija molekula u okruženju tkiva, gdje veće koncentracije signala sigurnosti rezultiraju sazrijevanjem u poluzrelo stanje, a veće koncentracije signala opasnosti i signala PAMP u zrelo stanje. Izlazni signali se generiraju u koncentracijama razmjernim primitku ulaznih signala, a odnos signala i mehanizama procesiranja signala preuzet je iz empirijskih podataka [203]. Bitan aspekt algoritma je i sama veličina populacije dendritičnih stanica, koja omogućava da više stanica predoči kopiju istog antigena kako bi se onemogućile pogreške i pogrešne pozitivne klasifikacije pojedinačnih stanica, što doprinosi robusnosti algoritma.

4.3.2. Signalizacija kod algoritma dendritičnih stanica

Signalizacija kod algoritma dendritičnih stanica uključuje ulazne signale PAMP, signale opasnosti, signale sigurnosti i signale upale te izlazne signale zrelog stanja, signale poluzrelog stanja i signale kostimulatornih molekula.

Molekule PAMP su indikator prirodnom imunološkom sustavu da je prisutan strani entitet, proizvode ih mikrobi, a vežu se na receptore prepoznavanja uzoraka dendritične stanice te dovode do produkcije interleukina-12 (IL-12) i kostimulatornih molekula. Analogno u apstraktnom modelu *signal PAMP* označava pouzdano prisustvo patogena te za posljedice ima proizvodnju *signala zrelosti* i *signala kostimulatornih molekula*.

Molekule nekrotičnih signala upućuju na oštećenje tkiva i predočavanje antigena u kontekstu opasnosti pa se tretiraju kao signali opasnosti i rezultiraju proizvodnjom interleukina-12 i molekula CSM, a jačina signala je manja nego kod signala PAMP, što znači da su potrebne veće koncentracije molekula opasnosti, odnosno veći broj molekula u jedinici volumena da izazove odziv iste jačine kao slične koncentracije PAMP. U apstraktnom modelu predstavljaju se *signalima opasnosti* koji također rezultiraju proizvodnjom signala zrelosti i signala kostimulatornih molekula, ali u manjim količinama nego kod signala PAMP.

Kod apoptopične smrti stanice smatra se da je antigen prikupljen u kontekstu normalnog zdravog tkiva pa apoptopični signali rezultiraju, uz kostimulatorne molekule, dodatnim lučenjem interleukina-10 (IL-10) kao signala normalnosti koji označava toleranciju prema predočenom antigenskom uzorku. Sekundarni efekt IL-10 je suzbijanje proizvodnje IL-12 jer kada stanice tkiva istovremeno sudjeluju u apoptozi i nekrozi potrebno je poništiti prepoznavanje antigena koji nisu rezultat patogena, kao i pogrešna pozitivna prepoznavanja. Ulazni *signali sigurnosti* u apstraktnom modelu rezultiraju proizvodnjom izlaznih signala CSM i signala poluzrelog stanja, a dodatno smanjuju vrijednost izlaznog signala zrelog stanja uzrokovanog prihvatom signala PAMP ili signala opasnosti.

Upalni signali upućuju na prisustvo inflamatornih citokina i povećanje temperature tkiva, no oni ne mogu inicirati sazrijevanje dendritičnih stanica i nisu dovoljni za imunološku reakciju [165]. U apstraktnom modelu ulazni *signali upale* imaju efekt pojačanja svih drugih vrsta ulaznih signala u procesu proizvodnje izlaznih signala.

Apstraktni model koristi pojednostavnjeni model s tri izlazna signala, konkretno kostimulatorne molekule CD80/86 i CCR7 kao izlazni *signal CSM*, interleukin-12 kao izlazni *signal zrelog stanja* i interleukin-10 kao izlazni *signal poluzrelog stanja*. Veća količina signala CSM povećava vjerojatnost da dendritična stanica napusti tkivo i uđe u limfni čvor. Ako vrijednost signala CSM prijeđe migracijski prag, stanica sazrijeva te ulazi u fazu predočavanja antigena gdje se ocjenjuje kontekst. U prirodnom imunološkom sustavu, stanica koja dođe u limfni čvor treba pronaći limfocit T s receptorima sposobnim za spajanje s antigenom koji predočuje, a dodatno proizvodi signale kojima izvještava limfocit T o kontekstu u kojem je antigen prikupljen, što služi za aktivaciju ili suzbijanje reakcije limfocita T na predočeni antigen. Dendritične stanice predočuju antigene raznih vrsta pa se postupak ponavlja za cijelu populaciju limfocita T, no oni nisu izvedeni u ovom modelu. Signali

IL-10 i IL-12 se koriste za oblikovanje konteksta na temelju relativnih odnosa pa tako veća vrijednost signala poluzrelog stanja upućuje da je predočeni antigen prikupljen u primarno *normalnom* kontekstu, dok veća vrijednost signala zrelog stanja upućuje da je prikupljen u potencijalno *opasnom* kontekstu.

Tablica 4.3 prikazuje sve osnovne apstrakcije signala preuzete iz prirodnih imunoloških sustava i njihove funkcije.

Tablica 4.3 Apstrakcija signala algoritma dendritičnih stanica

Biološki signal	Funkcija	Apstraktni signal	Funkcija
PAMP	Indikator prisutnosti mikroba	Ulazni signal PAMP	Pretpostavke anomalije
Nekrotični signal	Indikator oštećenja tkiva	Ulazni signal opasnosti	Visoke razine upućuju na potencijalnu anomaliju
Apoptopični signal	Indikator zdravog tkiva	Ulazni signal sigurnosti	Visoke razine upućuju na normalno funkcioniranje sustava
Proinflamatorni citokin	Indikatori opće opasnosti u tkivu	Ulazni signal upale	Umnožavanje svih ulaznih signala za neki faktor
Kostimulatorne molekule CD80/86 i CCR7	Indikator sazrijevanja dendritične stanice	Izlazni signal CSM	Usporedba s migracijskim pragom i ograničavanje trajanja uzorkovanja
Interleukin-12	Indikator poticanja aktivacije reakcije	Izlazni signal zrelog stanja	Označavanje antigenskog uzorka kao <i>opasnog</i>
Interleukin-10	Indikator suzbijanja aktivacije reakcije	Izlazni signal poluzrelog stanja	Označavanje antigenskog uzorka kao <i>sigurnog</i>

Proces prijenosa i pretvorbe signala kod bioloških sustava podrazumijeva spajanje molekule koja predstavlja signal s receptorom stanice, a afinitet između signala i receptora nakon spajanja rezultira uočavanjem jačine signala. Slijedi proces prilagodbe i proizvodnja određenih izlaznih molekula zasnovano na učinkovitosti ulaznog signala. Kod algoritma dendritičnih stanica procesiranje koje rezultira proizvodnjom izlaznih signala izvedeno je korištenjem težinske sume ulaznih signala.

Osnova klasifikacijskog postupka korištenog za detekciju anomalija zasniva se na kombinaciji ulaznih signala, a antigenski uzorak ima ulogu objekta koji se klasificira. Primjetno je da strukturne značajke antigena, odnosno podatkovnog uzorka, nemaju ulogu u upravljanju procesom. Također pojedinačni antigen nije upotrebljiv kao inicijator odziva sustava pa se može zaključiti da samo ponavljanje antigenskih uzoraka sadrži smisao uočavanja i pokretanja imunološke reakcije. U prirodnim podacima ponavljajući uzorak je čest slučaj, dok se u računalnim skupovima podataka to može postići multipliciranjem podatkovnih uzoraka.

4.3.3. Metode algoritma dendritičnih stanica

Algoritam dendritičnih stanica uvodi niz pojednostavljenja i pretpostavki kako bi izveo osnovne metode funkcioniranja imunoloških principa. S obzirom da mu cilj nije realno oslikati biološke imunološke procese, već izgraditi izvedivi model, ovo je prihvatljivo. Iz tog razloga algoritam ne sadrži procese s limfocitima T, već ih zamjenjuje statističkim tehnikama čiji cilj nije aktivni odziv sustava. Također ne postoji komunikacija između elemenata dendritičnih stanica i ne postoji prilagodba sustava. Signali su ograničeni na opisana četiri ulazna signala i tri izlazna signala, a koristi se samo jedan odjeljak tkiva. Mjerenje signala CSM i usporedba s migracijskim pragom određuje duljinu života dendritične stanice.

Koeficijent vrijednosti antigena u zrelom kontekstu MCAV (*mature context antigen value*) koristi se kao mjera anomalnosti, a dobiva se koreliranjem vremenskog slijeda ulaznih signala i grupe antigenskih uzoraka, usporedbom visina vrijednosti signala i ponavljanjem antigenskih uzoraka. Osnovne komponente algoritma uključuju:

- Procesiranje signala kod dendritičnih stanica
- Prikupljanje antigena i predočavanje
- Uzorkovanje i promjenu stanja

- Interakcije populacije dendritičnih stanica sa signalima i antigenima
- Kategorizaciju ulaznih signala
- Korištenje različitih tipova antigena i njihovo predočavanje
- Generiranje koeficijenta anomalnosti za različite tipove antigena

Osnovna metoda uključuje procesiranje ulaznih signala od strane dendritične stanice u nezrelom stanju. Odnos vrijednosti ulaznih signala upravlja izračunom izlaznih signala, čiji relativni odnos određuje kontekst koji se pridružuje stanici i koji označava određenu kombinaciju ulaznih signala. Pseudokod funkcioniranja generičkog objekta dendritične stanice prikazan je na sljedeći način:

```
method DC_refresh( antigen, PAMPsignal, safeSignal, dangerSignal ) {
  initialiseDC()
  while ( CSMSignal < migrationThreshold ) {
    processAntigen()
    storeAntigen()
    calculateOutputSignals( PAMPsignal, safeSignal, dangerSignal)
    updateCumulativeOutputSignals( semiMatureSignal, matureSignal)
  }
  updateDCLocation ( lymphNode )
  if semiMatureSignal.value > matureSignal.value {
    DC.context = 0
  } else {
    DC.context = 1
  }
  DC.destroy()
  insertNewDC()
}
```

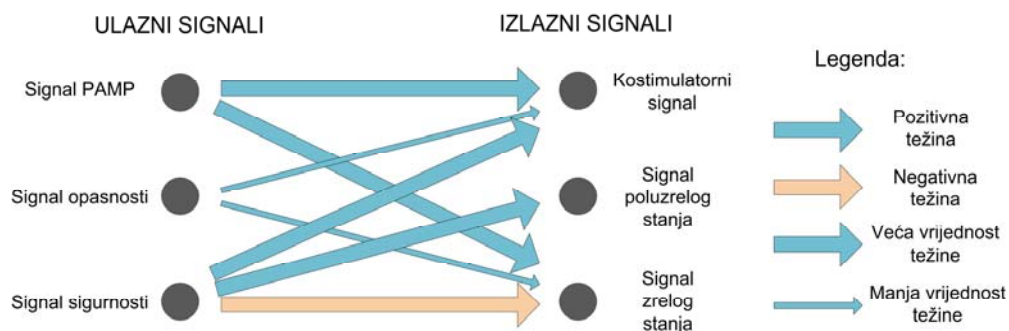
gdje funkcija `initialiseDC()` inicijalizira konfiguraciju dendritične stanice, funkcija `processAntigen()` procesira primljeni antigenski uzorak, funkcija `storeAntigen()` pohranjuje antigenski uzorak, funkcija `calculateOutputSignals()` izračunava izlazne signale zrelog i poluzrelog stanja na temelju ulaznih signala opasnosti, sigurnosti i PAMP, funkcija `updateCumulativeOutputSignals()` osvježava vrijednosti signala poluzrelog i zrelog stanja, funkcija `updateDCLocation()` osvježava podatak o lokaciji dendritične stanice u limfnom čvoru, funkcija `destroy()` uništava

dendritičnu stanicu, funkcija `insertNewDC()` stvara novu dendritičnu stanicu, varijabla `antigen` označava antigenski uzorak, varijabla `PAMPsignal` označava vrijednost signala PAMP, varijabla `safeSignal` označava vrijednost signala sigurnosti, varijabla `dangerSignal` označava vrijednost signala opasnosti, varijabla `CSMSignal` označava vrijednost kostimulacijskog signala, varijabla `semiMatureSignal` označava vrijednost signala poluzrelog stanja, varijabla `matureSignal` označava vrijednost signala zrelog stanja, varijabla `migrationTreshold` označava vrijednost praga migracije, a varijabla `context` označava vrijednost konteksta prilikom uzorkovanja.

Kao što je vidljivo u pseudokodu navedene metode kod svakog osvježavanja dendritične stanice u nezrelom stanju prikupljaju se antigeni i ulazni signali te se izračunavaju izlazni signali. Kombiniranje ulaznih signala u izlazni signal izvodi se korištenjem težinske sume

$$Izlaz = (PW \sum_i P_i + DW \sum_i D_i + SW \sum_i S_i) * (1 + I) , \quad (4.1)$$

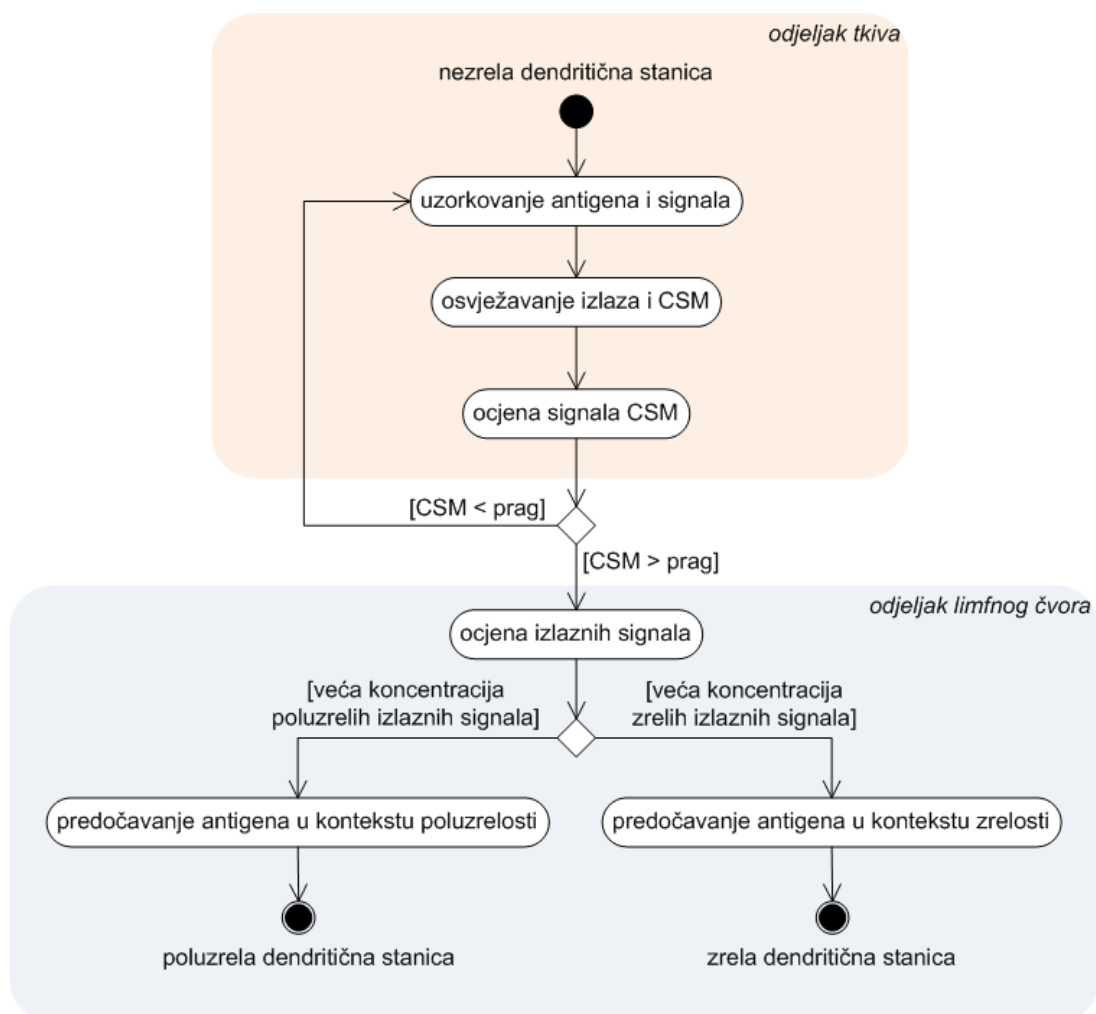
gdje su P_i , D_i i S_i ulazne vrijednosti signala PAMP, signala opasnosti i signala sigurnosti, I označava signale upale, a PW , DW i SW su težine signala PAMP, opasnosti i sigurnosti koje mogu biti izvedene iz imunoloških podataka i prilagođene konkretnoj implementaciji. Izračun se ponavlja za sva tri izlazna signala. Svi ulazni i izlazni signali se mogu grafički predstaviti (Slika 4.4) te se mogu predočiti njihove međuzavisnosti pomoću usmjerenih linija različitih boja i debljina ovisno o predznaku i vrijednosti pojedine težine signala.



Slika 4.4 Ulazni i izlazni signali algoritma dendritičnih stanica s težinama prema [71]

Svakoj dendritičnoj stanici se kod generiranja pridružuje prag migracije, čija vrijednost ovisi o konfiguraciji algoritma te korištenju metode izračuna praga i metode slučajnog odabira. Izlazni signal CSM se koristi za usporedbu s migracijskim pragom kako bi ograničio duljinu trajanja uzorkovanja i života dendritične stanice, dok izlazni signali zrelosti i poluzrelosti upravljaju diferencijacijom dendritične stanice u zrelo ili poluzrelo stanje. Nakon što su određeni izlazni signali, dendritična stanica se uništava u svojem postojećem nezrelom stanju, odnosno izbacuje iz populacije u odjeljku tkiva.

Navedeni proces može se predočiti korištenjem dijagrama (Slika 4.5):



Slika 4.5 Dijagram aktivnosti ključnih značajki biologije dendritičnih stanica

U drugom dijelu algoritma dendritična stanica u nezrelom stanju koja je bila uništena nakon sazrijevanja se stvara u odjeljku limfnog čvora i pridružuje joj se odgovarajući kontekst i antigen koji će predočavati. Može se smatrati da se u odjeljku limfnog čvora prilikom sazrijevanja dendritične stanice događa analiza uvjeta koja upravlja daljnjim tijekom procesa. Kontekst se u ovoj konfiguraciji označava s vrijednošću 1 ili 0, a služi kod izračuna koeficijenta anomalnosti.

Pseudokod ocjene konteksta dendritične stanice predstavlja se kao:

```
method assessContext( semiMatureSignal, matureSignal ) {  
  if ( semiMatureSignal > matureSignal ) {  
    cell.context = 0  
  } else {  
    cell.context = 1  
  }  
  save( antigen, cell.context )  
}
```

gdje funkcija `save()` pohranjuje antigenski uzorak zajedno s kontekstom, varijabla `semiMatureSignal` označava vrijednost signala poluzrelog stanja, varijabla `matureSignal` označava vrijednost signala zrelog stanja, varijabla `cell` označava stanicu, a varijabla `context` označava vrijednost konteksta.

Koeficijent anomalnosti kod ovog algoritma predstavljen kao koeficijent MCAV izračunava se kao srednja vrijednost konteksta po pojedinom tipu antigena. Pseudokod generiranja koeficijenta MCAV za svaki tip antigena uzorkovan algoritmom dendritičnih stanica može se predstaviti sljedećim odsječkom:

```
method generateMCAV ( antigens, contextValues ) {  
  for each antigen in antigen {  
    for each antigenType in antigenTypes {  
      if ( antigen.type = antigenType ) {  
        antigenType.count = antigenType.count + 1  
      }  
      if ( antigen.context = 1 ) {  
        antigenType.matureCount = antigenType.matureCount + 1  
      }  
    }  
    for each antigenType in antigenTypes {  
      antigenType.MCAV = matureCount / count  
    }  
  }  
}
```

gdje polje `antigens` označava skup antigena, polje `contextValues` označava skup vrijednosti konteksta, polje `antigenTypes` označava skup svih tipova antigena, varijabla `antigen` označava pojedini antigen, varijabla `antigenType` vrijednost pojedinog tipa antigena, varijabla `type` tip

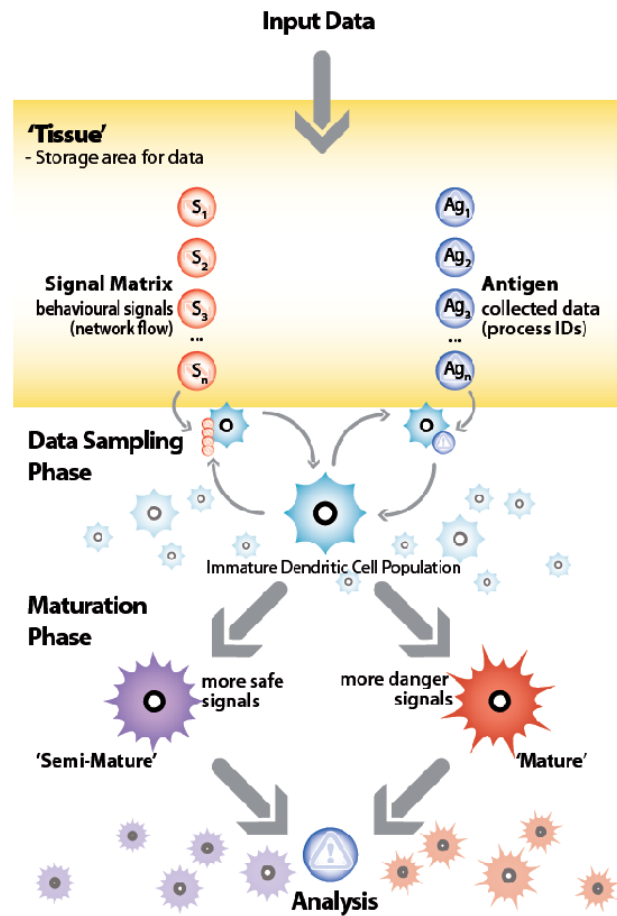
određenog antigena, varijabla `context` označava vrijednost konteksta, varijabla `count` starost pojedinog antigena, varijabla `matureCount` starost sazrijevanja pojedinog tipa antigena, a varijabla `MCAV` označava koeficijent anomalnosti.

Algoritam dendritičnih stanica u općem slučaju sastoji se od sljedećih faza koje sadrže određene dijelove procesa:

1. Inicijalizacija
2. Osvježavanje
 - 2.1. Osvježavanje tkiva
 - 2.1.1. Osvježavanje signala
 - 2.1.2. Osvježavanje antigena
 - 2.2. Osvježavanje stanica
3. Agregacija

Moguće su razne kombinacije osvježavanja u drugoj fazi pa se tako u istraživanjima algoritma dendritičnih stanica najčešće koristi osvježavanje antigena po njihovom dolasku u smislu akcije temeljene na događaju (*event driven*), dok se signali osvježavaju u ciklusima određenim predefiniranim intervalom u konfiguraciji, primjerice svake sekunde. Ciklus osvježavanja stanica također se najčešće provodi u predefiniranim intervalima, kada se svaka dendritična stanica u sustavu osvježava s novim uzorkovanim antigenima i signalima. Osvježavanja se ponavljaju do kriterija zaustavljanja, najčešće do uvjeta kada su svi antigeni uzorkovani. U konačnoj fazi agregacije, nakon analize antigena i signala, slijedi izračun koeficijenta MCAV.

Algoritam dendritičnih stanica može se prikazati grafički [75] (Slika 4.6) kao proces koji počinje od ulaznih podataka u obliku uzoraka antigena i signala u tkivu koji prolaze kroz fazu uzorkovanja podataka, fazu sazrijevanja i fazu analize.



Slika 4.6 Grafički prikaz algoritma dendritičnih stanica iz [75]

U prikazu rada algoritma moguće je osnovno funkcioniranje opisati pseudokodom. Pretpostavimo da odjeljak tkiva čine sadržnik signala S i sadržnik antigena A . Postoje četiri kategorije ulaznih signala J i jedan signal po kategoriji I . Osvježavanje dendritičnih stanica podrazumijeva osvježavanje svih elemenata skupa veličine M , od kojih svaki sadrži ulazne signale, antigeni uzorak, izlazne signale i prag migracije.

Pseudokod izvedbe algoritma dendritičnih stanica može se prikazati na sljedeći način:

```
method DCA () {
  createDCs ()
  initialiseParameters ( I, J, K, L, M, N, O, P, Q )
  for l < L {
    updateAntigens ()
  }
}
```

```

updateSignals()
for m = 0 to M {
    for n = 0 to Q {
        sample( DCm , A )
    }
    for i = 0 to I and j = 0 to J {
        SDCij = sij
    }
    for n = 0 to N {
        process( DCm , aDCnm )
    }
    for p to P {
        op = computeSignal(p)
        cumulative_op(m) = cumulative_op(m) + op
    }
    if o0(m) > t(m) {
        remove( DCm )
        migrate( DCm )
        save( antigen, context )
        reset( DCm )
    }
}
l++
}
analyse( antigen )
calculateMCAV( antigen )
}

```

gdje funkcija `createDCs()` generira inicijalni skup dendritičnih stanica, funkcija `initialiseParameters()` inicijalizira parametre konfiguracije, funkcija `updateAntigens()` osvježava podatke o antigenским uzorcima, funkcija `updateSignals()` osvježava podatke o signalima, funkcija `sample()` uzorkuje pojedini antigen u okruženju dendritične stanice, funkcija `computeSignal()` izračunava izlazni signal dendritične stanice, funkcija `remove()` eliminira dendritičnu stanicu u populaciji, funkcija `migrate()` migrira dendritičnu stanicu iz odjeljka tkiva u odjeljak limfnog čvora, funkcija `save()` pohranjuje određeni antigen i kontekst, funkcija `reset()` poništava vrijednost varijabli dendritične stanice, funkcija `analyse()` analizira antigen, funkcija `calculateMCAV()` izračunava koeficijent anomalije za antigen, pri čemu je I broj ulaznih signala po kategoriji, J broj kategorija ulaznih signala, K broj antigena vektora antigena u tkivu, L broj ciklusa dendritičnih stanica, M broj dendritičnih stanica u populaciji, N veličina vektora antigena dendritične stanice, P broj izlaznih signala dendritične stanice, Q broj antigena

uzorkovanih od dendritične stanice u ciklusu, R broj receptora antigena dendritične stanice, i indeks ulaznih signala, j indeks kategorije ulaznih signala, k indeks antigena u tkivu, l indeks ciklusa, m indeks dendritične stanice, n indeks antigena dendritične stanice, p indeks izlaznih signala dendritične stanice, S sadržnik signala, A sadržnik vektor antigena tkiva, s_{ij} signal tipa i kategorije j u sadržniku signala S , a_n n -ti antigen u tkivu, $s^{(m)}$ matrica signala dendritične stanice, $a^{(m)}$ vektor antigena dendritične stanice, $o_p^{(m)}$ izlazni signal p dendritične stanice, $\text{cumulative_}o_p^{(m)}$ kumulativni izlazni signal p dendritične stanice, $t^{(m)}$ prag migracije, a_{DC_m} dendritična stanica te w_{ijp} težina koja transformira s_{ij} u o_p .

Kao što se može primijetiti prvo se kreiraju dendritične stanice i inicijaliziraju parametri. U L ciklusa izvodi se osvježavanje sadržnika signala S i sadržnika vektora antigena tkiva A . U svakom ciklusu se za svaku dendritičnu stanicu u populaciji izvodi uzorkovanje Q antigena iz sadržnika antigena te uzorkovanje I ulaznih signala u J kategorija. Nakon toga se procesira antigen i izračunavaju se izlazni signali $o_p^{(m)}$ na temelju jednadžbe

$$o_p(m) = \frac{\sum_i \sum_{j=0}^2 w_{ijp} s_{ij}(m)}{\sum_i \sum_{j=0}^2 |w_{ijp}|} \quad \forall p, \quad (4.2)$$

gdje su s_{ij} signali tipa i kategorije j , a w_{ijp} težine koja transformiraju s_{ij} u o_p te mogu imati različite vrijednosti koje se najčešće eksperimentalno dokazuju. Inicijalno preporučene vrijednosti [77] mogu se preuzeti iz imunoloških eksperimenata (Tablica 4.4). Uočljivo je da vrijednost 0 argumenta j odgovara signalu PAMP, vrijednost 1 signalu opasnosti, a vrijednost 2 signalu sigurnosti. Vrijednost 0 argumenta p odgovara signalu CSM, vrijednost 1 signalu poluzrelog stanja, a vrijednost 2 signalu zrelog stanja.

Tablica 4.4 Inicijalne preporučene vrijednosti težina w_{ijp} prema [77]

w_{ijp}	$j = 0$	$j = 1$	$j = 2$
$p = 0$	2	1	2
$p = 1$	0	0	3
$p = 2$	2	1	-3

Nakon toga osvježavaju se kumulativne vrijednosti izlaznih signala $cumulative_op(m)$. Ako je vrijednost izlaznog signala CSM veća od migracijskog praga, dendritična stanica se uklanja iz populacije i migrira te se pohranjuju podaci o antigenu i kumulativne vrijednosti izlaznih signala, a nakon toga se kod dendritične stanice poništavaju informacije o signalima, antigenu i kumulativne vrijednosti. Na kraju se, nakon analize antigena, izračunava koeficijent MCAV prema prethodno prikazanom pseudokodu.

4.4. Primjena modela novih paradigmi

Kao što se može uočiti u potpoglavlju 3.5, postojeće primjene umjetnog imunološkog sustava pokrivaju prilično širok spektar računalnih problema, a predlaže se i čitav niz ideja za budućnost. Nove imunološke paradigme zasnovane na dendritičnim stanicama [76] kao predočnim stanicama antigena te sponi urođenog i adaptivnog dijela imunološkog sustava, primjenjuju se u raznim područjima, a najznačajnije primjene uočene su u detekciji anomalija i računalnoj sigurnosti poput primjerice mrežne sigurnosti i prepoznavanju zloćudnih privitaka elektroničke pošte. Algoritam dendritičnih stanica prvo izveden kao prototip [76] kasnije je nadograđen i primijenjen u svojoj stohastičkoj izvedbi [11, 77, 144], a predložena je i njegova deterministička inačica [74].

U području računalne sigurnosti predlaže se korištenje algoritma dendritičnih stanica u kooperativnom automatskom imunološkom algoritmu za detekciju crva i odziv CARDINAL [116], u izgradnji sustava za detekciju anomalija i otkrivanje pretraživanja računalnih vrata u stvarnom vremenu [72, 73, 78], kao i kombinaciji imunoloških principa temeljenoj na teoriji opasnosti, imunološkom tkivu i algoritmu dendritičnih stanica za otkrivanje i odziv na izvršavanje malicioznog kôda [115]. Proučavane su i mogućnosti stohastičke izvedbe za detekciju botova [11], odnosno malicioznih programa kontroliranih od udaljenog napadača, kao i u sigurnosti robotike [144]. Analiza podataka u stvarnom vremenu ostvaruje se i metodama koje nadograđuju osnovni algoritam, kao što su segmentacija temeljena na antigenima (ABS, *antigen based segmentation*) i vremenski temeljena segmentacija (TBS, *time based segmentation*) [82]. Metoda izračuna trajanja (DC, *Duration Calculus*) koristi se kao formalni dokaz mogućnosti uporabe pojednostavnjenog modela algoritma dendritičnih stanica s jednim tipom stanica koji je sposoban izvesti otkrivanje u stvarnom vremenu [80]. Modifikacije algoritma dendritičnih stanica promjenom mjere umnožavanja antigena (*antigen multiplier*) i

promjenom veličine vremenskih prozora (*time windows*) [81] koriste se kao dokaz jednakih učinaka na osnovni algoritam nad određenim testiranim podatkovnim skupovima.

Model algoritma dendritičnih stanica implementiran je i u obliku inteligentnih agenata [79] u agentski orijentiranom simulacijskom okružju *Any Logic*. Na algoritam je primijenjena i analiza principalnih komponenti (*principal component analysis*) [83] kako bi se odgovorilo na kritike oko odabira podataka za konstrukciju signala korištenog u koraku pretprocesiranja ulaznih podataka. Algoritam dendritičnih stanica postiže sve veću primjenu i u području detekcije nepravilnosti prijenosa podataka u mreži senzora [114], gdje se sveprisutni algoritam dendritičnih stanica UDCA (*Ubiquitous Dendritic Cell Algorithm*) koristi za otkrivanje napada trovanja priručne memorije interesantnim sadržajima.

5. Zajednički radni okvir modela umjetnih imunoloških sustava

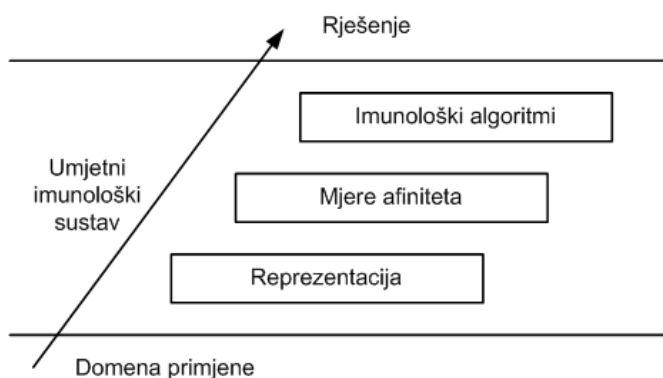
U ovom poglavlju prikazan je zajednički uniformni radni okvir koji služi za izvedbu alternativnih oblika modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na mehanizmima urođene i stečene imunosti. Kako bi se sistematski pristupilo modeliranju predstavljenih ideja zajedničkog uniformnog radnog okvira kao temelju postavljanja, razvoja i usporedbe različitih modela umjetnih imunoloških sustava, prvo su istraženi postojeći prijedlozi radnih okvira te su analizirani predloženi principi i značajke izgradnje radnih okvira, kao i njihove implementacije ako postoje. Na osnovu tuđih iskustava u izradi radnih okvira umjetne imunologije i ideja iz ovog istraživanja te postavljenih pretpostavki nad radni okvir i izvedenih zaključaka o modeliranju sustava temeljenih na kombinaciji principa urođene i stečene imunosti, predstavljen je konceptualni prijedlog izvedbe zajedničkog radnog okvira modela umjetnih imunoloških sustava zasnovanih mehanizmima urođene ili stečene imunosti te njihove kombinacije. Navedeni su usvojeni osnovni principi funkcioniranja i oblikovanja kojih se pridržavalo kod izvedbe radnog okvira te njihov odnos prema postojećim prijedlozima.

U okviru ovog istraživanja predstavljene su osnovne značajke predloženog radnog okvira i potencijal izvedbe modela u radnom okviru korištenjem različitih algoritama i različitih oblika zapisa elemenata. Nakon toga prikazane su mogućnosti uporabe različitih oblika zapisa elemenata i algoritmi izvedeni nad radnim okvirom koji se mogu koristiti kod izgradnje budućih inačica modela u radnom okviru. Predstavljen je i način izgradnje modela uporabom izvedenih algoritama, različitih oblika zapisa elemenata i mjera između elemenata. Na kraju su ukratko prikazane mogućnosti usporedbe modela u radnom okviru te je ocjenjena primjerenost takve usporedbe.

5.1. Postojeći prijedlozi radnih okvira

Mnogi su znanstvenici, a pogotovo teoretičari umjetne imunologije, tijekom godina pokušali predstaviti neki oblik zajedničke, generičke ili konceptualne podloge za uniformnu izgradnju većine dosadašnjih sustava, pod pretpostavkom da će je slijediti i graditelji budućih sustava. Osim toga postoje radovi koji propitkuju svrsishodnost i korisnost postojećih sustava na način kako su izvedeni kod konkretne primjene, kao i njihovu uporabljivost za neka druga, više ili manje slična područja.

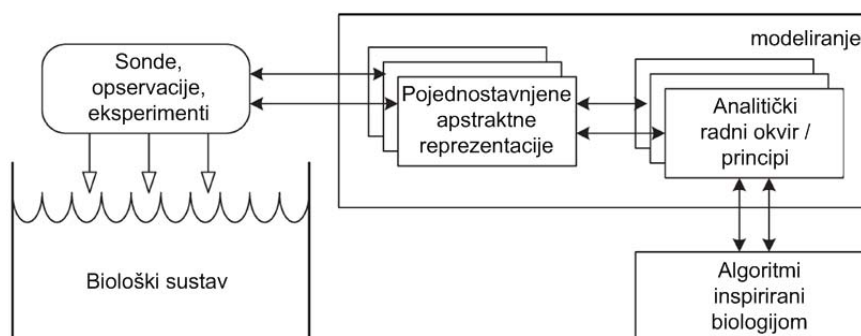
Jedan od prvih prijedloga radnog okvira za izradu umjetnih imunoloških sustava predstavljen u [50] kao osnovu predlaže promišljanje u području primjene na temelju kojeg se donose zaključci o odabiru osnovnih elemenata koje čine reprezentacije komponenata sustava, skupu mehanizama koji evaluiraju interakcije individua u odnosu na okruženje i druge individue te procedurama adaptacije koje upravljaju dinamikom sustava. Predloženi radni okvir (Slika 5.1) podrazumijeva odabir apstraktnih elemenata kao modela organa, stanica i molekula, odabir skupa funkcija afiniteta za kvantiziranje interakcija elemenata sustava i odabir skupa algoritama opće namjene koje upravljaju dinamikom umjetnog imunološkog sustava.



Slika 5.1 Slojeviti radni okvir umjetnih imunoloških sustava prema [50]

Aktualni teoretski prijedlog korištenja konceptualnih okvira za izgradnju budućih modela umjetnih imunoloških sustava od Stepneya i drugih, prvi put

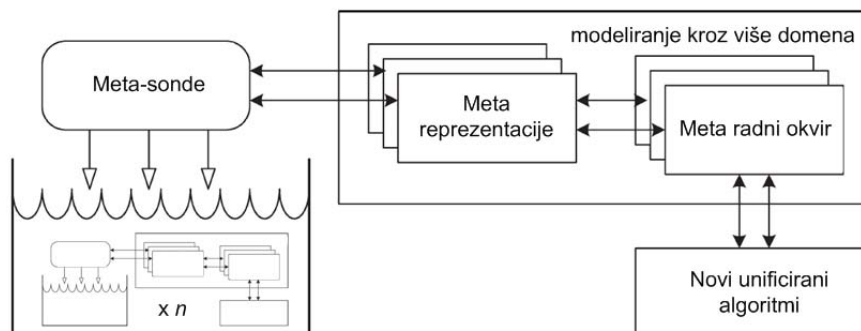
predstavljen u [168], a kasnije i u [169], postavlja ideju razvoja i analize novih metoda u kontekstu općenitog multidisciplinarnog konceptualnog radnog okvira temeljenog na postojećim i provjerenim modelima te analitičkim postupcima. Kao što je vidljivo na skici koncepta (Slika 5.2) predlaže se korištenje „sondi“ koje predstavljaju niz opažanja i eksperimenata pomoću kojih se gradi pogled na konkretni sustav. Iz ovog, često ograničenog i krnjeg pogleda, stvara se model biološkog sustava nad kojim se primjenjuju jednostavne apstraktne reprezentacije dijelova za izgradnju analitičkog računalnog okvira. Principi za izradu i analizu algoritama inspiriranih biologijom primjenjivi su i na druga područja primjene, a sadrže samo onoliko bioloških metafora koliko je potrebno, ovisno o prirodi rješavanog problema.



Slika 5.2 Skica konceptualnog radnog okvira prema [169]

Autori napominju kako izrada radnog okvira mora biti neopterećena i nepristrana i o biološkom sustavu i o računalnom okružju, a sve kako bi se izbjeglo često negativne posljedice ideja koje su proizašle iz „zaključivanja prema metafori“.

Također se u kontekstu izgradnje radnog okvira predlaže izgradnja radnog meta-okvira koji omogućava analizu svih modela, kao i usporedba na konceptualnoj, matematičkoj i računalnoj razini, a koje služe za razvoj integriranog generičkog radnog okvira.



Slika 5.3 Skica konceptualnog meta-okvira za integriranje algoritama inspiriranih biologijom prema [169]

Izvedba radnog meta-okvira postiže se primjenom konceptualnog modela na višoj razini, a sonde se zamjenjuju meta-pitanjima. Za meta područje opažanja i eksperimenata nad radnim okvirima kompleksnih sustava mogu se koristiti ODISS pitanja koja bi trebala polučiti odgovore o otvorenosti, različitosti, interakcijama, strukturi i veličini sustava, kao i niz generičkih pitanja o smislu svakog pojedinog elementa modela. U istom radu postavljaju se i pitanja na modelu umjetnog imunološkog sustava s dvije razine, urođenoj korištenoj za pretprocesiranje, prikupljanje i filtriranje podataka te stečenoj za nadzor i prilagodbu uporabom signalizacije.

Pitanja o otvorenosti pokrivaju područje kontinuirane evolucije, rasta i dodavanja resursa u sustav. Pitanja o raznolikosti i heterogenosti upućena su u smjeru razmatranja potrebne razine različitosti elemenata, prosječnosti te utjecaja na robusnost sustava i njegovu kompleksnost. Interakcije su pokrivena pitanjima koja propitkuju sve oblike međudjelovanja elemenata i agenata sustava međusobno, ali i prema sustavu u cjelini te balansu računalnih izračuna i komunikacije elemenata. Pitanja o strukturi uključuju analizu elemenata od najmanjih strukturnih jedinica do općenitih razina, hijerarhija, međusobnih odnosa elemenata te njihovih fizičkih i podatkovnih struktura. Opseg se ispituje nizom pitanja o brojnosti elemenata, prikladnim i očekivanim veličinama populacija, ali i povezanosti sa značajkama različitosti elemenata. Na kraju se postavlja niz generičkih pitanja koje propitkuju ulogu

svakog elementa, kako i kada se stvaraju nove jedinice, kako se odnose prema ostalim elementima, na koji načine se predstavljaju u sustavu i kako se koriste. Rad o imunološkom inženjeringu [187] također predstavlja teoretsku raspravu o izradi konceptualnih radnih okvira temeljenu na kombinaciji spomenutog konceptualnog radnog okvira [169] i perspektive orijentirane prema problemu [64] te predlaže izgradnju biblioteke imunološkog inženjerstva koja bi trebala premostiti razliku između eksperimentalne imunologije i inženjerstva korištenjem apstrakcija imunoinformatičkih principa i njihovih prilagodbi uz izravnu primjenu na programske i sklopovske artefakte.

U radu Twycrossa i Aickelina [192] predstavlja se izgradnja konceptualnog radnog okvira temeljenog na principima urođene imunosti, koji kao osnovu izgradnje koristi prije navedeni radni meta-okvir [169], ali koji se za razliku od originalne ideje analize umjetnih modela ovdje koristi za analizu bioloških modela. Prema ODISS pitanjima otvorenost se sagledava kao odnos relativno konstantnih populacija stanica urođenog dijela koje kontrolnim mehanizmima upravljaju fluktuirajućim populacijama stanica stečenog dijela. Raznolikost se odražava kroz raznolike razine obrane te pristupe razvoju receptora, evolucijske kod urođenog dijela i adaptivne kod stečenog dijela. Signalizacija, najčešće izvedena metaforama citokina, služi kao komunikacijski mehanizam između stanica tkiva, urođenog i stečenog dijela, što omogućava interakciju. Raznolikost je i ovdje vidljiva kroz prepoznavanje značajki klasa kod stanica urođenog dijela te značajki pojedinaca kod stanica stečenog dijela. Struktura je prisutna od razine raznolikih podsustava do razine pojedinih tipova stanica. Poseban je izazov usustaviti veći broj raznolikih populacija stanica koje se izražavaju u arhitekturama sa značajkama paralelizama i raspodijeljenosti. Pogled na stanice kao autonomne agente i citokine kao signale definira i njihovo okruženje u kojem djeluju kao *umjetno tkivo*. Agenti koji prihvaćaju informacije o antigenskom prisustvu i predočuju ih drugim stanicama,

primjerice dendritične stanice, trebaju biti sposobni prihvatiti, procesirati i proslijediti odgovarajuće informacije, ali je kod određenih tipova agenata poput citotoksičnih limfocita T taj prihvata neizravan korištenjem filtara u obliku drugih agenata. Jedna od glavnih *usluga* umjetnog tkiva je predočavanje patogenih agenata na različitim razinama informacija, na različite načine, strukturno i signalizacijski, u različitim prostorno vremenskim okruženjima. Agenti očigledno mijenjaju svoja stanja tijekom životnog ciklusa u procesima sazrijevanja, kada ovisno o pritisku okruženja odabiru razvojni put i konačno stanje. Iako su stanice individualne, one uvijek djeluju u grupi, odražavajući svojstva populacije. Različitost receptora je prisutna kroz nepromjenjive strukture analogne receptorima TLR i promjenjive strukture analogne receptorima TCR. Prostorno vremenska domena je prisutna kroz lokalni doseg signalizacije u određenom periodu, ali se također korištenjem kauzalnih interakcija progresivno širi kroz ostale dijelove sustava. Mehanizmi očuvanja obveze prisutni su kroz druge procese poput nedostajućeg *vlastitog* kod stanica tkiva koje uspješno rješavaju mehanizmi sa stanicama NK.

Jedan oblik predstavljanja kombinacije urođene i stečene umjetne imunološke paradigme korištenjem teorije opasnosti koristi termin izgradnje *tkiva* umjetnih imunoloških sustava [17] koje predstavlja sučelje između domene problema i primjene s jedne strane i imunoloških algoritama s druge strane (Slika 5.4). Tkivo ovdje u prostornom i vremenskom obliku predstavlja urođeni imunološki odziv, a primjena ove paradigme, najvjerojatnije u računalnoj sigurnosti, je tek u začetku.



Slika 5.4 Tkivo kao sučelje između problema i umjetnog imunološkog sustava iz [17]

5.1.1. Principi i značajke izgradnje modela i radnih okvira

O principima i značajkama izgradnje radnih okvira za izgradnju modela umjetnih imunoloških sustava postoji niz radova, od kojih se većina nažalost zadržava na konceptualnim opisima te raspravama o svojstvima i značajkama koji su prilično daleko od prakse. Iako su te smjernice izgradnje radnih okvira konceptualnog karaktera potakle vrlo živopisne rasprave kod nekih autora, zapravo ih je tek nekoliko praktično iskoristivo kod izgradnje stvarnih radnih okvira. U sljedećim odlomcima navode se neke smjernice koje su primjenjive i korisne u kontekstu istraživanja iz ovog rada.

Twycross i Aickelin u već prije spomenutom radu [192] ističu šest temeljnih značajki urođenog imunološkog sustava izvedenih na osnovu istraživanja mehanizama urođenog i stečenog dijela imunološkog sustava, prvenstveno procesa koje uključuju stanice NK, MHC/peptidne komplekse, citotoksične limfocite, dendritične stanice, tkivne faktore i pomagačke limfocite T, kao i razne oblike receptora TLR, TCR i BCR te signala CD80, CD86, CD28 i CTLA-4. Autori smatraju da se tih šest značajki svakako treba uzeti u obzir kod izgradnje modela umjetnog imunološkog sustava:

- 1. značajka: Patogeni se prepoznaju na različite načine kod urođenog i stečenog imunološkog sustava.
- 2. značajka: Receptori urođenog imunološkog sustava su determinirani pod pritiskom evolucije.
- 3. značajka: Odziv na patogene se izvodi suradnjom urođene i stečene imunosti.
- 4. značajka: Urođeni imunološki sustav inicira i upravlja odzivom stečenog imunološkog sustava.
- 5. značajka: Urođeni imunološki sustav održava populacije stanice stečenog imunološkog sustava.
- 6. značajka: Informacija tkiva se procesira od strane urođenog imunološkog sustava i prosljeđuje stečenom imunološkom sustavu.

Ovdje navedene značajke objašnjive su na sljedeći način. Prva značajka može se promatrati kroz višeslojnost imunološkog sustava predstavljenu kroz sve razine obrane, naglašavajući prepoznavanje urođenog i stečenog imunološkog sustava. Princip nespecificnosti prisutan kod urođene imunosti iskazuje se kroz prepoznavanje strukture patogena od receptora TLR, ali i kroz prepoznavanje ponašanja patogena uočavanjem promjena u tkivu, dok se princip specifičnosti prisutan kod stečene imunosti iskazuje kod receptora TCR i BCR. Druga značajka uočljiva je kod urođene imunosti gdje je prepoznavanje determinirano pritiskom evolucije, a kod stečene imunosti procesima poput periferne tolerancije. Iako svaki dio imunološkog sustava može samostalno reagirati na patogene, primjerice stanice NK kod urođene imunosti i citotoksični limfociti kod sekundarne reakcije stečene imunosti, tek sinergija oba dijela zajedno daje potpuni učinak imunološke reakcije sukladno trećoj značajci. U općem slučaju mehanizmi urođene imunosti iniciraju imunološku reakciju, koja, ako nije trenutno neutralizirala patogene, pokreće mehanizme stečene imunosti koji je dovršavaju. Prema četvrtoj značajci urođeni dio potiče, ali i potiskuje odziv stečenog dijela te na taj način upravlja ukupnom imunološkom reakcijom. Utjecaj dendritičnih stanica urođenog dijela upravlja stimulacijom akcija limfocita T stečenog dijela što dokazuje tvrdnju pete značajke. Na kraju, reakcijom stečenog dijela upravljaju mehanizmi stečene imunosti, ali i mehanizmi urođenog dijela, naročito oni temeljeni na dendritičnim stanicama i predočavanju antigena.

Twycross kasnije izvodi devet osnovnih principa oblikovanja (*design principles*) druge generacije umjetnih imunoloških sustava [193]:

- 1. princip oblikovanja: Druga generacija umjetnih imunoloških sustava predstavlja se sustavom populacija autonomnih agenata koji postoje u raspodijeljenom okruženju korištenjem odjeljaka.
- 2. princip oblikovanja: Problem koji rješava druga generacija umjetnih imunoloških sustava predstavlja se kao okruženje koje se

opslužuje. Strukturne značajke problema predstavljaju se antigenima, a značajke ponašanja vanjskim signalima.

- 3. princip oblikovanja: Svrha druge generacija umjetnih imunoloških sustava je održavanje samog sustava i njegovog okruženja.
- 4. princip oblikovanja: U sustavu postoje različite populacije agenata s različitim funkcijama. Važne funkcije agenata uključuju sakupljanje antigena, procesiranje, predočavanje i prepoznavanje te praćenje, procesiranje i proizvodnju signala.
- 5. princip oblikovanja: Agenti su autonomni entiteti sa životnim vijekom. Rađaju se, žive određeno vrijeme i umiru.
- 6. princip oblikovanja: Agenti su u interakciji s njihovim okruženjem na višestrukim razinama uporabom signala i receptora.
- 7. princip oblikovanja: Signali mogu biti vanjski, proizvedeni od vanjskih izvora upravljanog sustava, ili unutarnji, proizvedeni od drugih agenata.
- 8. princip oblikovanja: Receptori mogu biti specifični za strukturne značajke poput antigena, za unutarstanične interne signale ili za značajke ponašanja izražene vanjskim signalima.
- 9. princip oblikovanja: Agenti diferenciraju tijekom svog životnog vijeka u različitim smjerovima. Smjerom u kojem agent diferencira upravljaju drugi agenti i okruženje putem receptora.

Prema 1. principu oblikovanja druga generacija umjetnih imunoloških sustava predstavlja se raspodijeljenim sustavom odjeljaka analognih tkivu i imunološkim organima. Svaki odjeljak pohranjuje agente, odnosno stanice, signale i antigene te lokalizira interakcije među njima. Podrazumijeva se da agenti, signali i antigeni mogu prelaziti iz jednog odjeljka u drugi, ali kroz određeno vrijeme i pod određenim uvjetima. Stanice su predstavljene autonomnim agentima u skladu s meta reprezentacijama prema 1. principu oblikovanja te imaju konačni životni vijek koji definira koncentraciju populacije

prema 5. principu oblikovanja, a kojime upravlja sam sustav prema 3. principu oblikovanja. Agenti postoje u različitim oblicima, od onih koji prikupljaju antigene, prepoznaju ih, procesiraju i predočuju ih, preko onih koji prate ili primaju signale i prosljeđuju ih nakon procesiranja, do onih koje proizvode signale ovisno o kontekstu okruženja. U općem slučaju agenti trebaju biti sposobni prihvatiti informaciju, prepoznati je, procesirati je i proslijediti ako je to potrebno prema 4. principu oblikovanja.

Višerazinski prikaz modela kroz signale i antigene u skladu je s 2. principom oblikovanja, a umjetno tkivo osigurava pohranu i interakciju signala i antigena prema 6. principu oblikovanja, gdje antigene prvenstveno predočuju strukturne informacije i stanja, a signale ponašanje. Uloga umjetnog tkiva je u ostvarenju okruženja u kojem su moguće interakcije agenata, a signali, grubo podijeljeni na vanjske i unutarnje, se mogu dalje dijeliti u ovisnosti o tipu njihove strukture ili funkcije prema 7. principu oblikovanja. Sustav se sagledava u cjelini, ne samo kao skup mehanizama, već kao živi organizam u kojem svi dijelovi izražavaju svoje trenutno stanje i ponašanje. Primjetna je potreba za postizanjem homeostaze, koja podupire 3. princip oblikovanja, dok postizanjem iste upravlja sam sustav prema 5. principu oblikovanja.

Agenti u sustavu tijekom životnog vijeka mijenjaju stanja, sazrijevaju, diferenciraju i praktički prelaze u druge oblike agenata, bilo promjenom ili zamjenom. Smjer i odluka o promjeni donosi se unutar sustava ovisno o aktivnostima agenta, pod pritiskom okruženja i iskustva, a konačni element pripada jednom obliku ili tipu agenata, grupiranih prema funkcijskim i strukturnim značajkama koje iskazuju svi elementi grupe. Ovo sve definirano je na razini pojedinog agenta u skladu s 4. i 9. principom oblikovanja, no na razini populacije mogu se izdvojiti stalni uzorci prepoznavanja i ponašanja, koje izravno dočaravaju biološke metafore receptora poput receptora TCR i TLR te raznoliki oblici stanica.

5.2. Prijedlog radnog okvira modela umjetnih imunoloških sustava temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti

Na osnovu zaključaka istraživanja i analize postojećih radnih okvira došlo se do niza postavki koje oblikuju osnovne zahtjeve postavljene pred prijedlog radnog okvira modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na kombinaciji urođene i stečene imunosti. U ovom potpoglavlju bit će prikazani ti zahtjevi i kako se oni odnose na postojeće prijedloge koncepata radnih okvira.

5.2.1. Osnovni principi oblikovanja radnog okvira

U ovom potpoglavlju predstavljeni su principi oblikovanja na kojima se zasniva izvedeni radni okvir, a koji se temelje na rezultatima istraživanja analiziranih u prethodnom potpoglavlju. Postojeće ideje za izgradnju radnih okvira, od kojih se posebno izdvaja Twycrossovih devet osnovnih principa oblikovanja druge generacije umjetnih imunoloških sustava [193], ovdje su uspoređene s predloženim principima oblikovanja.

Prvo što se uočava je da je teško pomiriti sve dosadašnje ideje i pristupe s obzirom da zaključci koji su doneseni dolaze iz različitih područja istraživanja. Pri tome se prvenstveno ističu različiti imunološki principi koji se žele iskoristiti kod izgradnje umjetnih imunoloških sustava, zatim različita područja primjene koja definiraju problem koji se rješava i na kraju različiti načini pristupa i prijedloga rješenja uporabom raznolikih algoritama i zapisa elemenata, katkad čak i oprečnih u smislu određenih funkcionalnosti.

Iz tog razloga se ovdje predlažu principi oblikovanja radnog okvira koji praktički služe kao osnova izvedbe modela nad radnim okvirom. Kao što radni okvir u programskom smislu čini kostur ili arhitekturu za izradu modela, tako principi oblikovanja čine kostur u logičkom smislu, prvenstveno za izvedbu radnog okvira, a posljedično i za izradu pojedinih modela. Naravno

da je moguće mijenjati određene dijelove radnog okvira kod izrade novih prijedloga modela, ali pri tome se treba uzeti u obzir utjecaj principa oblikovanja i istražiti kako svaki od navedenih principa odgovara postavkama novog prijedloga modela.

U sljedećim odlomcima navedeni su principi oblikovanja koji se koriste kod radnog okvira izvedenog u sklopu istraživanja kombinacije principa urođene i stečene imunosti pa se stoga isti odnose na značajke i urođene i stečene imunosti. Navedeni principi su ovdje pojedinačno izraženi, a detaljno objašnjenje slijedi nakon toga, dok se osvrst na te principe može vidjeti u sljedećim potpoglavljima, kako se naiđe na određenu tematiku koju se analizira u kontekstu pojedinog principa oblikovanja radnog okvira. Na kraju ovog potpoglavlja su svi principi još jednom prikazani tablično (Tablica 5.1) radi lakšeg snalaženja. Principi oblikovanja radnog okvira su zbog lakšeg snalaženja u radu skraćeno označeni prefiksom PO i rednim brojem te kada sadrže potprincipe dodatno i rednim brojem potprincipa.

U općem smislu tako se definiraju sljedeće grupe principa:

- Grupa PO1x: principi o populacijama elemenata i signalima
- Grupa PO2x: principi o raspodijeljenosti sustava
- Grupa PO3x: principi o funkcijama elemenata
- Grupa PO4x: principi o životnom vijeku i fazama života elementa
- Grupa PO5x: principi o svrsi sustava
- Grupa PO6x: principi kombiniranja urođene i stečene imunosti

Grupa principa oblikovanja PO1x odnosi se na elemente, populacije i signale:

- PO1: Sustav sadrži signalizaciju i različite elemente grupirane u populacije.
 - PO1.1: Populacije imaju ulogu grupiranja istovrsnih elemenata i predstavljene su skupovima elemenata unutar sustava.

- PO1.2: Različiti elementi sadrže različite funkcije koje izvršavaju na različite načine. U općem smislu isto vrijedi za populacije.
- PO1.3: Elementi načelno izražavaju strukturne značajke problema.
- PO1.4: Signalizacija je predstavljena podatkovnim signalima koje razmjenjuju elementi.
- PO1.5: Signali načelno izražavaju značajke ponašanja sustava.

Kao što je već spomenuto, nakon navođenja svakog pojedinog principa oblikovanja iskazano je objašnjenje i usporedba s postojećim principima koje donose prethodne ideje te kratka analiza sličnosti i različitosti pojedinih principa. Princip oblikovanja PO1 predstavlja osnovu opisa sustava koja tumači da su osnovni dijelovi umjetnog imunološkog sustava pojedinačni elementi koji se grupiraju u populacije i predstavljaju skupovima elemenata. To je usporedivo s Twycrossovim 1. principom oblikovanja druge generacije umjetnih imunoloških sustava, osim što se tamo spominju autonomni agenti koji imaju slično značenje. Smatra se da elementi ne moraju nužno imati sve odlike agenata, a i autonomnost je kao svojstvo diskutabilno, s obzirom da iako djeluju kao pojedinci zapravo snaga leži u funkcijama populacije. Prema PO1.1 populacije su zapravo grupe, odnosno skupovi istovrsnih elemenata, no ovdje se ističe i princip PO1.2 koji objašnjava da temeljem različitosti funkcija elemenata imamo i različitosti populacija što Twycross navodi u 4. principu oblikovanja. Također analogno 2. principu oblikovanja, principi PO1.3 i PO1.5 navode da se strukturne značajke izražavaju elementima, a ponašanje signalizacijom. No ovdje se uvodi određena ograda vidljiva kroz riječ *načelno* s obzirom da kod stvarnog modela ne moraju nužno sve strukturne značajke biti određene elementima kao ni ponašanje kroz signalizaciju. Određeni oblici ponašanja potencijalno su prisutni i u samom funkcioniranju elemenata, a signali svakako predočuju i određena svojstva

strukture. Gledano s više razine apstrakcije podjela na strukturu i ponašanje postoji te se temelji na podjeli na elemente i signale. Princip PO1.4 objašnjava da se signalizacija ostvaruje pomoću signala koji su zapravo određene strukture podataka koje nose informaciju.

Sljedeća grupa principa oblikovanja je PO2x, a oni govore o raspodijeljenosti sustava:

- PO2: Sustav je načelno raspodijeljen.
 - PO2.1: Raspodijeljeni sustav može biti izveden korištenjem odjeljaka koji predstavljaju funkcionalno različita okruženja unutar kojih se populacije elemenata, odnosno pojedini elementi nalaze.
 - PO2.2: U skladu sa zahtjevima modela određeni odjeljci mogu sadržavati samo određene vrste elemenata, odnosno populacija. Temeljem navedenog određeni odjeljci mogu izražavati samo određena svojstva i funkcije cjelokupnog sustava određene tipovima elemenata koje sadrže, signala koje mogu prenijeti i predefiniranom ulogom.

Kao što se može primijetiti u principu PO2, ponovno se koristi riječ *načelno* iz razloga što, iako bi većina modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na ovom radnom okviru trebala pratiti pravila raspodijeljenosti, zapravo je kod određenih modela moguć scenarij korištenja svega jednog odjeljka, ali nije vjerojatan. Jedna od glavnih odlika radnog okvira temeljenog na ovim principima je korištenje odjeljaka, koji kod viših razina apstrakcije mogu odgovarati organima imunološkog sustava i tkivu u organizmu. Ovo je sukladno 1. principu oblikovanja te je legitiman dodatni zahtjev u PO2.1 da ti odjeljci predstavljaju funkcionalno različita okruženja. U skladu s time se unaprijed trebaju predodrediti funkcije pojedinih odjeljaka koje utječu na njihov sadržaj odnosno elemente. Ovdje je još detaljnije dotaknut problem da elementi svojim funkcijama definiraju funkcionalnost odjeljka, iz razloga što

nema smisla da odjeljak odražava određenu funkcionalnost koju nijedan element koji sadrži nije sposoban iskoristiti. Ako se definira funkcionalnost pojedine vrste elemenata i definira se da samo određene vrste populacija elemenata mogu biti sadržane u odjeljku, time je neizravno definirana i funkcionalnost odjeljka. Prema principu oblikovanja PO2.1 ove definicije su prepuštene zahtjevima modela, a ne radnog okvira, što dodaje na prilagodljivosti radnog okvira postojećim i budućim oblicima modela.

Iako se ovdje ne izražava kao posebni potprincip, moguće je da zahtjevi modela dodatno definiraju i ograniče funkcije odjeljka na način da se definira da samo određene vrste elemenata u određenom stanju mogu biti prisutne u odjeljku. Stanje je svojstvo elementa koje je na nižoj razini od vrste, a njime se dinamički upravlja na razini sustava tijekom životnog ciklusa elementa. Tanka granica između promjene vrste elementa i promjene stanja može se logički izraziti na način tako da je kod promjene vrste elementa kada se element uvodi u drugi odjeljak praktički potrebno postojeći element uništiti, stvoriti novi element druge odgovarajuće vrste koja odgovara novom odjeljku te mu pridružiti određene vrijednosti svojstava elementa koji je uništen. Ovo je moguće kod procesa diferencijacije i sazrijevanja, što je najčešće prisutno kod limfocita T i dendritičnih stanica koje prelaze iz nezrelih i naivnih faza života u zrela i iskusna. No za ove procese je osim promjene vrste elementa, moguće koristiti i promjenu stanja, primjerice moguće je da dendritična stanica samo mijenja stanje iz nezrelog u poluzrelo ili zrelo, ali sam element se ne uništava i ne stvara se novi. Programski gledano kod implementacije razlike često nisu velike, ali u samim procesima treba biti oprezan prilikom odabira mehanizma promjene vrste ili promjene stanja elementa.

Grupa principa oblikovanja PO3x orijentirana je prema funkcijama elemenata:

- PO3: Elementi sadrže funkcije prepoznavanja, procesiranja i predočavanja.

- PO3.1: Elementi sadrže funkcije prepoznavanja podatkovnih uzoraka i podatkovnih signala, procesiranja prepoznatih informacija, predočavanja podatkovnih uzoraka i proizvodnje podatkovnih signala za prepoznavanje od strane drugih elemenata.
- PO3.2: Receptori elemenata prepoznaju podatkovne uzorke predočene od strane drugih elemenata ili iz vanjskih izvora.
- PO3.3: Receptori elemenata prepoznaju podatkovne signale proizvedene od strane drugih elemenata u okruženju ili iz vanjskih izvora.
- PO3.4: Prepoznavanje je temporalno i prostorno ovisno.
- PO3.5: Receptori ovisno o vrsti elementa mogu biti monospecifični.

Već u glavnom principu oblikovanja PO3 vidljivo je da postoje tri glavne funkcije svakog elementa: prepoznavanje, procesiranje i predočavanje. One se mogu jednostavnije opisati modelom crne kutije kao: ulaz podataka u element, interni proces i transformacija podataka te izlaz rezultatnih podataka iz elementa. Ovdje je moguće uočiti sličnost s više principa oblikovanja po Twycrossu od kojih je najznačajniji 4. princip oblikovanja u kojem se spominje sakupljanje antigena, procesiranje, prepoznavanje i predočavanje antigena, ali i praćenje, procesiranje i proizvodnja signala. U 6. principu oblikovanja govori se o interakciji s okruženjem na višestrukim razinama uporabom signala i receptora, u 7. principu oblikovanja o vanjskim i unutarnjim signalima, a u 8. principu oblikovanja o receptorima. Ovdje se smatra da je bolje izraziti tri glavne funkcije na općeniti način u osnovnom principu PO3 koji ne razlikuje antigene i signale, iako se implementacijski prepoznavanje, procesiranje i predočavanje antigena i signala događa na različite načine. Princip oblikovanja PO3.1 detaljnije objašnjava da su elementi nosioci funkcionalnosti prepoznavanja uzoraka i signala o podatkovnom obliku, kao i procesiranja te potencijalnog posljedičnog

predočavanja uzoraka i proizvodnje signala. Također ovdje se koristi izraz *uzorak* za razliku od izraza *antigen* kod Twycrossa jer se smatra da različiti modeli nisu nužno ograničeni na prepoznavanje antigena, kao i da neki modeli potencijalno neće uopće koristiti elemente ili podatkovne uzorke analogne antigenu. Budući da procesi prepoznavanja razlikuju podatkovne uzorke i podatkovne signale, uvode se principi PO3.3 i PO3.4 koji opisuju receptore podatkovnih uzoraka i receptore podatkovnih signala, bez obzira da li su izvori unutarnji ili vanjski. Na taj način se mogu prepoznati podatkovni uzorci predočeni od elemenata sustava ili vanjskih izvora, odnosno signali proizvedeni od elemenata sustava ili vanjskih izvora. Na zahtjevima modela je odabir receptora i mehanizma prepoznavanja te potencijalno uočavanje razlika izvora uzoraka i signala, dok princip oblikovanja PO3.4 radnog okvira dodatno specificira da je prepoznavanje temporalno i prostorno ovisno, što odgovara zoni opasnosti u teoriji opasnosti i lokalizacijskim efektima. Tako se očigledno uzorak ili signal mora dovesti u metaforu fizičke blizine receptora kako bi bio prepoznat, potencijalno kroz lokalnu blizinu kod raspodijeljenosti odjeljaka sustava ili kroz neki drugi oblik blizine. Zadnji princip oblikovanja PO3.5 govori o mogućnosti da su određeni receptori monospecifični, što je ovisno o vrsti elementa jer se svojstvo specifičnosti različito koristi kod elemenata urođene i stečene imunosti. Tako su elementi koji opisuju stanice stečenih mehanizama imunosti, primjerice limfocite T, monospecifični za određeni uzorak, dok su elementi koji opisuju stanice urođenih mehanizama imunosti poput dendritičnih stanica nespecifični. Jedan dio ovog principa postoji i u 8. principu oblikovanja kod Twycrossa, ali se tamo spominje samo specifičnost u odnosu na tip strukture ili signala.

O samom funkcioniranju elemenata govori se u principu oblikovanja PO4 i njegovim potprincipima:

- PO4: Elementi određene vrste imaju životni vijek i faze života.
 - PO4.1: Svaki element prolazi kroz inicijalnu fazu stvaranja, fazu života određene duljine i fazu poništavanja.

- PO4.2: U fazi stvaranja osnovna svojstva elementa mogu biti određena korištenim metodama stvaranja, kao što su kloniranje, mutacije ili stvaranje neiskusnog elementa.
- PO4.3: Ako to zahtijeva model, tijekom faze života element može mijenjati svoja svojstva, sposobnost prepoznavanja, procesiranja i predočavanja različitih podatkovnih uzoraka i signala te ulaziti u raznolika stanja aktivnosti i neaktivnosti određenih funkcija. U određenim slučajevima (sazrijevanje, diferencijacija) element može promijeniti i osnovnu vrstu pa time i sva ostala svojstva i funkcije.
- PO4.4: Promjena stanja, svojstava, funkcija, sposobnosti pa i osnovne vrste elementa rezultat je prepoznavanja određenih podatkovnih uzoraka i signala.
- PO4.5: Duljina faze života ovisi o ponašanju elementa tijekom prethodnog perioda životnog vijeka, a načelno se uočava kroz aktivnosti elementa ili pomanjkanje istih, kao zadržavanje pojedinih stanja. U općem smislu *korisniji* elementi dulje žive.

U vršnom principu oblikovanja PO4 definira se da elementi imaju životni vijek i faze života, što u potpunosti odgovara Twycrossovom 5. principu oblikovanja, no potprincipi PO4.1 do PO4.5 detaljnije definiraju i same faze. Tako se u principu oblikovanja PO4.1 definiraju tri osnovne životne faze svakog elementa: stvaranje, život i poništavanje. S obzirom da su faze stvaranja i poništavanja praktički trenutne u odnosu na životni vijek elementa, većina preostalih principa ih ne spominje, ali se ipak princip oblikovanja PO4.2 posvećuje baš izradi novog elementa u fazi stvaranja, gdje je moguće korištenjem različitih metoda stvaranja odrediti svojstva elementa. Tako se uočava metoda kloniranja koja stvara identične instance elementa tek potencijalno s poništavanjem određenih značajki na inicijalne vrijednosti, primjerice dobi ili razine dotadašnje stimulacije. Osim toga kod stvaranja je ovisno o tipu značajki elementa moguće koristiti različite oblike mutacija.

Postoji i mogućnost stvaranja potpuno neiskusnih elemenata primjerice bez receptora i svojstava, kojima se onda isti kasnije nadograđuju.

Faza stvaranja se kod Twycrossovih principa oblikovanja uopće ne spominje, kao ni promjena svojstava, sposobnosti prepoznavanja, procesiranja i predočavanja podatkovnih uzoraka i signala ili promjena stanja i posljedične aktivnosti elementa, odnosno pomanjkanje iste. Ovdje je u tu svrhu služi princip oblikovanja PO4.3 koji odgovara na moguće promjene tijekom faze života, kada ovisno o vanjskim utjecajima element može promijeniti vrijednost značajki, receptore i njihovu specifičnost te osjetljivost, ali i mijenjati stanja u kojima može biti u mogućnosti izvoditi određene funkcije. Zadnja rečenica principa oblikovanja PO4.3 odnosi se na promjenu vrste elementa, koja je već diskutirana kod principa oblikovanja PO2.2. Promjena stanja je svakako značajka niže razine od promjene vrste koja potpuno mijenja funkcije elementa. Ako model zahtjeva određene mehanizme poput sazrijevanja ili diferencijacije elemenata, onda se događa već spomenuti mehanizam uništavanja postojećeg elementa i stvaranja novog odgovarajuće vrste, uz potencijalno pridruživanje određenih vrijednosti svojstava zajedničkih uništenom i novostvorenom elementu. Na ovo se osvrnuo i Twycross u 9. principu oblikovanja gdje govori o diferencijaciji, a drugi dio tog principa koji govori o smjeru diferencijacije kojim upravljaju drugi agenti i okruženje prisutan je i u principu oblikovanja PO4.4 koji dosta općenitije od Twycrossa utvrđuje da su promjene bilo kojeg svojstva, funkcije, sposobnosti, stanja ili čak vrste elementa rezultat vanjskih utjecaja ulazne funkcije elementa, odnosno prepoznavanja.

Princip oblikovanja PO4.5 ustvrđuje da je životni vijek izravno ovisan o prethodnim događajima u kojima element sudjeluje, odnosno njegovom iskustvu. To se može mjeriti i obraditi uočavanjem perioda zadržavanja pojedinih stanja aktivnosti ili neaktivnosti, kao i kumulativno svih aktivnosti elementa. Iz tog razloga princip PO4.5 ima i drugu izjavu koja u općem

smislu govori o *korisnosti* elementa u svrhu boljeg funkcioniranja sustava i rješavanja zadanog problema te kako sustav prolongira životni vijek elemenata koji doprinose tom cilju. Jasno je da postoje odstupanja i anomalije od ovog principa kod nekih specifičnih elemenata i situacija, ali opće načelo je da *korisniji* preživljavaju.

Princip oblikovanja PO5 i njegovi potprincipi usmjereni su na svrhovitost sustava:

- PO5: Svrha sustava je rješavanje postavljenog problema uz nenarušavanje opstanka samog sustava.
 - PO5.1: Osnovna primarna svrha sustava je rješavanje postavljenog problema. Ako sustav nije sposoban riješiti postavljeni problem, onda je njegovo postojanje suvišno.
 - PO5.2: Rješavanje postavljenog problema načelno se temelji na prihvatu podataka proizvedenih izvan sustava u domeni problema i slanju rezultatnih podataka o rješenju izvan sustava u domenu problema.
 - PO5.3: Sekundarna svrha sustava je samoodržanje. Ako sustav nije sposoban opstati kako bi tijekom duljeg vremenskog perioda obavljao rješavanje postavljenog zadatka, onda je njegovo postojanje upitno.

Osnovni princip oblikovanja pete grupe PO5 utvrđuje da je osnovna svrha sustava rješavanje postavljenog problema, ali se već ovdje naglašava da se ne smije narušiti opstanak sustava prilikom tog procesa. Twycross ne spominje ništa slično već samo utvrđuje da se problem predstavlja u obliku okruženja. Princip oblikovanja PO5.1 detaljnije definira primarnu svrhu koja mora biti ispunjena inače sustav ne treba postojati. U principu oblikovanja PO5.2 se govori o tome kako se prihvaćaju podaci iz domene problema u koju se po rješenju tog problema podaci i vraćaju. Iznimno podaci mogu biti unutar sustava, a čak i domena problema može biti sam sustav, kao što je

slučaj kod računalne imunologije pa otud korištenje izraza *načelno*. Princip oblikovanja PO5.3 izražava drugu osnovnu svrhu sustava koja se zasniva na principu samoodržanja. Ako tijekom rješavanja određenog problema sustav naškodi sam sebi do te mjere da nije moguće pronaći rješenje ili u blažem obliku štete kad se pronađe rješenje, ali sustav više ne postoji u funkcionalnoj izvedbi, onda je narušena osnovna svrha sustava. Ovo isto ima jednu iznimku, a to je kad je sustav izveden kako bi samo jednom pronašao rješenje, a nakon toga više nikad neće biti funkcionalan, što je kao princip upitno iz razloga što se sustav mora testirati prije puštanja u rad, a to testiranje bi ga uništilo. Ova rasprava zadire u filozofsko preispitivanje samoodrživosti sustava, što nije dio ovog istraživanja.

Zadnja grupa principa PO6 pripada radnom okviru koji se zasniva na modelima temeljenim na kombinaciji mehanizama urođene i stečene imunosti. U ovom radu baš ovi principi dolaze najviše do izražaja, budući da su svi prethodni principi primjenjivi na razne oblike umjetnih imunoloških sustava koji nužno ne moraju primjenjivati mehanizme iz obje imunosti, urođene i stečene. Naime, prethodne grupe principa opisuju radni okvir koji bi uspješno mogao funkcionirati i s algoritmima temeljenim samo na urođenoj, ili samo na stečenoj imunosti, pretpostavljeno s dodatkom signalizacije u skladu s teorijom opasnosti. Iz tog razloga pri razvoju nekih modela nad predloženim radnim okvirom, koji su također izvedeni u kontekstu testiranja radnog okvira, a ne koriste kombinaciju obje imunosti, ipak je moguće praktično koristiti većinu dosad navedenih principa. No ako se želi izraditi model sustava nad radnim okvirom koji kombinira principe obje imunosti, onda se predlaže poštivanje i sljedećih principa.

Grupa principa oblikovanja PO6x predstavljena je sljedećim principima:

- PO6: Urođeni i stečeni dio umjetnog imunološkog sustava su različiti i kombiniraju svoje mehanizme kako bi kao cjelina djelovali u cilju postizanja rješenja.

- PO6.1: Urođeni i stečeni dio umjetnog imunološkog sustava na različite načine prepoznaju podatkovne uzorke i signale.
- PO6.2: Urođeni i stečeni dio umjetnog imunološkog sustava komuniciraju pomoću predočavanja podatkovnih uzoraka i proizvodnje signala s predajne strane te pomoću prepoznavanja podatkovnih uzoraka i signala s prijemne strane.
- PO6.3: Rezultantni odziv sustava u cjelini je kombinacija djelovanja oba dijela, urođenog i stečenog dijela umjetnog imunološkog sustava.
- PO6.4: U općem slučaju urođeni dio umjetnog imunološkog sustava inicira kombiniranu imunološku reakciju. Urođeni dio je u izravnom kontaktu s analogijom tkiva koja predstavlja domenu problema.
- PO6.5: Receptori urođenog dijela umjetnog imunološkog sustava načelno prepoznaju podatkovne uzorke temeljem principa nespecifičnosti, dok receptori stečenog dijela načelno prepoznaju uzorke temeljem principa monospecifičnosti.
- PO6.6: U općem slučaju urođeni dio prosljeđuje podatke stečenom dijelu umjetnog imunološkog sustava i na taj način upravlja reakcijom mehanizama stečenog dijela. Pod upravljanjem se smatra i održavanje populacija elemenata stečenog dijela. Stečeni dio također vraća povratnu informaciju urođenom dijelu.

Osnovni princip oblikovanja PO6 utvrđuje da urođeni i stečeni dio umjetnog imunološkog sustava surađuju kako bi zajednički postigli cilj, ali i da funkcioniraju na različite načine. Daljnji principi su detaljnija objašnjenja glavnog principa pa tako princip oblikovanja PO6.1 govori o tome da su mehanizmi prepoznavanja, a i sami receptori kod elemenata urođenog i stečenog dijela različiti što je u skladu s 1. značajkom iz [192]. Kod principa

PO6.2 definira se komunikacija oba dijela umjetnog imunološkog sustava kroz predočavanje podatkovnih uzoraka, odnosno proizvodnju podatkovnih signala, koje su posljedično receptori drugog dijela sposobni prepoznati. Ovaj princip nije eksplicitno spomenut u spomenutim značajkama, ali zato 3. značajka govori o suradnji oba dijela, što je sukladno principu oblikovanja PO6.3 koji odziv sustava definira kao kombinaciju djelovanja oba dijela. Također 4. značajka u kojoj se govori o iniciranju i upravljanju odzivom stečenog dijela od strane urođenog dijela sukladna je s principom oblikovanja PO6.4, no ovaj je princip ovdje dodatno proširen informacijom da je u općem slučaju urođeni dio taj koji je u izravnom kontaktu s analogijom tkiva koja predočava uzorke iz domene problema. U principu oblikovanja PO6.5 spominje se već prije dotaknuti problem specifičnosti receptora te ovaj princip zapravo pobliže objašnjava princip oblikovanja PO3.5 u slučaju kombinacije receptora oba mehanizma imunosti. U skladu s 4. i 5. značajkom spomenutog rada ovdje se uočava princip oblikovanja PO6.6, koji utvrđuje da u općem slučaju urođeni dio upravlja stečenim dijelom, naročito koncentracijama populacija elemenata dok stečeni dio ima ulogu mehanizma povratne veze (*feedback*).

Ovime završava pregled principa oblikovanja radnog okvira nad kojim se izrađuju modeli umjetnog imunološkog sustava. Još jednom je poželjno naglasiti da iako je većina principa primjenjiva na mehanizme urođene i stečene imunosti, grupa principa oblikovanja PO6x odražava se samo u slučaju izrade modela koji kombinira obje vrste imunosti čiji mehanizmi sinergično surađuju u rješavanju problema i postizanju cilja.

Na kraju su još jednom predstavljeni svi principi oblikovanja u tabličnom obliku (Tablica 5.1) radi lakšeg snalaženja i čitljivosti.

Tablica 5.1 Principi oblikovanja radnog okvira

Oznaka	Opis principa oblikovanja
PO1	Sustav sadrži signalizaciju i različite elemente u populacijama.
PO1.1	Populacije imaju ulogu grupiranja istovrsnih elemenata i predstavljene su skupovima elemenata unutar sustava.
PO1.2	Različiti elementi sadrže različite funkcije koje izvršavaju na različite načine. U općem smislu isto vrijedi za populacije.
PO1.3	Elementi načelno izražavaju strukturne značajke problema.
PO1.4	Signalizacija je predstavljena podatkovnim signalima koje razmjenjuju elementi.
PO1.5	Signali načelno izražavaju značajke ponašanja sustava.
PO2	Sustav je načelno raspodijeljen.
PO2.1	Raspodijeljeni sustav može biti izveden korištenjem odjeljaka koji predstavljaju funkcionalno različita okruženja unutar kojih se populacije elemenata, odnosno pojedini elementi nalaze.
PO2.2	U skladu sa zahtjevima modela određeni odjeljci mogu sadržavati samo određene vrste elemenata, odnosno populacija. Temeljem navedenog određeni odjeljci mogu izražavati samo određena svojstva i funkcije cjelokupnog sustava određene tipovima elemenata koje sadrže, signala koje mogu prenijeti i predefiniranom ulogom
PO3	Elementi sadrže funkcije prepoznavanja, procesiranja i predočavanja.
PO3.1	Elementi sadrže funkcije prepoznavanja podatkovnih uzoraka i podatkovnih signala, procesiranja prepoznatih informacija, predočavanja podatkovnih uzoraka i proizvodnje podatkovnih signala za prepoznavanje od strane drugih elemenata.
PO3.2	Receptori elemenata prepoznaju podatkovne uzorke predočene od strane drugih elemenata ili iz vanjskih izvora.
PO3.3	Receptori elemenata prepoznaju podatkovne signale proizvedeno od strane drugih elemenata u okruženju ili iz vanjskih izvora.
PO3.4	Prepoznavanje je temporalno i prostorno ovisno.
PO3.5	Receptori ovisno o vrsti elementa mogu biti monospecifični.
PO4	Elementi određene vrste imaju životni vijek i faze života.
PO4.1	Svaki element prolazi kroz inicijalnu fazu stvaranja, fazu života određene duljine i fazu poništavanja.
PO4.2	U fazi stvaranja osnovna svojstva elementa mogu biti određena korištenim metodama stvaranja, kao što su kloniranje, mutacije ili stvaranje neiskusnog elementa.
PO4.3	Ako to zahtijeva model, tijekom faze života element može mijenjati svoja svojstva, sposobnost prepoznavanja, procesiranja i predočavanja različitih podatkovnih uzoraka i signala te ulaziti u raznolika stanja aktivnosti i neaktivnosti određenih funkcija.

Oznaka	Opis principa oblikovanja
	U određenim slučajevima (sazrijevanje, diferencijacija) element može promijeniti i osnovnu vrstu pa time i sva ostala svojstva i funkcije.
PO4.4	Promjena stanja, svojstava, funkcija, sposobnosti pa i osnovne vrste elementa rezultat je prepoznavanja određenih podatkovnih uzoraka i signala.
PO4.5	Duljina faze života ovisi o ponašanju elementa tijekom prethodnog perioda životnog vijeka, a načelno se uočava kroz aktivnosti elementa ili pomanjkanje istih, kao zadržavanje pojedinih stanja. U općem smislu <i>korisniji</i> elementi dulje žive.
PO5	Svrha sustava je rješavanje postavljenog problema uz nenarušavanje opstanka samog sustava.
PO5.1	Osnovna, primarna svrha sustava je rješavanje postavljenog problema. Ako sustav nije sposoban riješiti postavljeni problem, onda je njegovo postojanje suvišno.
PO5.2	Rješavanje postavljenog problema načelno se temelji na prihvatu podataka proizvedenih izvan sustava u domeni problema i slanju rezultatnih podataka o rješenju izvan sustava u domenu problema.
PO5.3	Sekundarna svrha sustava je samoodržanje. Ako sustav nije sposoban opstati kako bi tijekom duljeg vremenskog perioda obavljao rješavanje postavljenog zadatka, onda je njegovo postojanje upitno.
PO6	Urođeni i stečeni dio umjetnog imunološkog sustava su različiti i kombiniraju svoje mehanizme kako bi kao cjelina djelovali u cilju postizanja rješenja.
PO6.1	Urođeni i stečeni dio umjetnog imunološkog sustava na različite načine prepoznaju podatkovne uzorke i signale.
PO6.2	Urođeni i stečeni dio umjetnog imunološkog sustava komuniciraju pomoću predočavanja podatkovnih uzoraka i proizvodnje signala s predajne strane te pomoću prepoznavanja podatkovnih uzoraka i signala s prijemne strane.
PO6.3	Rezultantni odziv sustava u cjelini je kombinacija djelovanja oba dijela, urođenog i stečenog dijela umjetnog imunološkog sustava.
PO6.4	U općem slučaju urođeni dio umjetnog imunološkog sustava inicira kombiniranu imunološku reakciju. Urođeni dio je u izravnom kontaktu s analogijom tkiva koja predstavlja domenu problema.
PO6.5	Receptori urođenog dijela umjetnog imunološkog sustava načelno prepoznaju podatkovne uzorke temeljem principa nespecificnosti, dok receptori stečenog dijela načelno prepoznaju uzorke temeljem principa monospecificnosti.
PO6.6	U općem slučaju urođeni dio prosljeđuje podatke stečenom dijelu umjetnog imunološkog sustava i na taj način upravlja reakcijom mehanizama stečenog dijela. Pod upravljanjem se smatra i održavanje populacija elemenata stečenog dijela. Stečeni dio također vraća povratnu informaciju urođenom dijelu.

5.3. Izvedba radnog okvira

Izvedba zajedničkog radnog okvira za stvaranje alternativnih oblika modela temelji se prvenstveno na principima oblikovanja opisanim u potpoglavlju 5.2.1. No, osim konceptualnog oblika radnog okvira u ovom potpoglavlju objašnjena je i praktična izvedba.

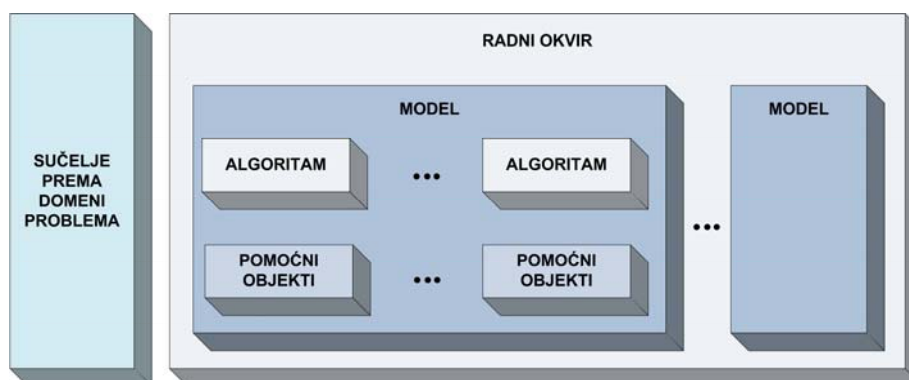
Prilikom promišljanja izvedbe radnog okvira postavljene su neke pretpostavke pred samu implementaciju. Prvo je analiziran jezik programiranja koji bi odgovarao svrsi izrade radnog okvira i alternativnih oblika modela. Izabran je programski jezik Java, trenutno dobro raširen objektno orijentirani jezik koji ima adekvatnu podršku u obliku alata, odnosno integriranih razvojnih okruženja (IDE, *Integrated Development Environment*). Alternativa je bio jezik C#, koji je na kraju odbačen iz razloga što autor ovog rada, koji je i programirao sve dijelove radnog okvira i modela, znatno bolje poznaje programski jezik Java, a s obzirom da oba jezika imaju slične karakteristike, barem u onom dijelu bitnom za izradu radnog okvira i modela umjetnog imunološkog sustava, odluka između ova dva jezika nije se pokazala presudnom. Odabir programskog jezika nije toliko značajan prvenstveno zato jer se ovdje radi o općepoznatim i prihvaćenim jezicima te se odabir bilo kojeg zapravo može pokazati potpuno ispravnim. No, dodatni argument koji je potvrdio odabir je mogućnost izvođenja modela pisanog u programskom jeziku Java nad bilo kojim operacijskim sustavom za koji postoji izvršno okruženje (*runtime environment*), a to je praktički većina danas dostupnih operacijskih sustava.

Osnovna ideja kod izvedbe radnog okvira je uporaba razvrstavanja razreda po paketima u skladu sa željenim generičkim okvirom za programiranje te razvoj biblioteke za podršku izrade modela. Dok je prvi zahtjev izveden raspodjelom razreda po paketima, koji su prikazani kasnije u ovom potpoglavlju, drugi zahtjev je izveden izradom odgovarajuće biblioteke

razreda za izradu modela umjetnih imunoloških sustava, pomoćnih razreda i statičkih metoda koje pomažu kod funkcioniranja modela.

Za razvoj je odabran alat IBM Rational Software Architect inačice 7.0 temeljen na razvojnom okruženju Eclipse iz razloga što u odnosu na Eclipse sadrži dodatne mogućnosti vizualizacije programskog kôda i druge dodatke.

Konceptualni prikaz radnog okvira i sadržanih modela, algoritama i pomoćnih objekata može se predočiti (Slika 5.5) na način da radni okvir sadrži jedan ili više modela koji pak sadrže jedan ili više algoritama i drugih pomoćnih objekata. Algoritmi se ne mogu izvršavati samostalno već se mogu izvoditi kao dio modela izgrađenog nad njima. Radni okvir je zadužen za pokretanje pojedinih metoda algoritama pozivima metoda modela.



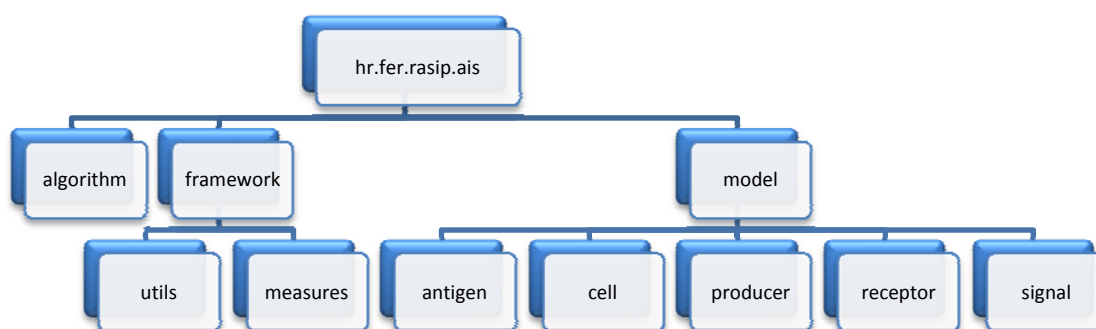
Slika 5.5 Konceptualni prikaz radnog okvira

Sučelje prema domeni problema predstavlja ulaz i izlaz modela sustava na način da u radnom okviru postoji niz razreda i metoda izvedenih za potrebe prihvata i isporuke podataka u tekstualnom i binarnom obliku te obliku XML. Konkretno, radni okvir sadrži interno razvijene biblioteke za tekstualne oblike kao i vanjske biblioteke HSSF i XSSF projekta Apache POI za OLE2 i OOXML oblike Excel datoteka s dodatnim razredima i metodama modela koje omogućuju prihvata i isporuku podataka u sljedećim oblicima:

- oblik s podacima odijeljenim zarezima CSV (*Comma Separated Values*)

- oblik s podacima odijeljenim separatorima poput praznog znaka, znaka uvlačenja (*tab*) i drugima
- oblik s fiksnom širinom kolona
- oblik datoteke Excel 97-2003 Workbook (sufiks *.xls*)
- oblik datoteke Excel WorkBook (sufiks *.xlsx*)

Slika 5.6 prikazuje osnovnu hijerarhiju paketa u radnom okviru koja služi kao osnova svih izvedenih modela i budućih modela koji će se izvoditi uporabom radnog okvira.



Slika 5.6 Osnovni paketi radnog okvira

Osnovna hijerarhija paketa je relativno jednostavna i intuitivno razumljiva. Unutar paketa `hr.fer.rasip.ais` nalaze se potpaketi `algorithm`, `framework` i `model` koji sadrže razrede vezane uz same algoritme, radni okvir i pojedine izvedene modele. Svaki paket može sadržavati i druge pakete koji dalje razrađuju glavnu hijerarhijsku strukturu.

Detaljnije, paket `hr.fer.rasip.ais` sadrži sljedeće pakete i razrede:

- paket `algorithm` – sadrži razrede `AISAlgorithm` i `AISAlgorithmFactory` te potpakete za sve implementirane algoritme
- paket `framework` – sadrži razrede za izradu radnog okvira te potpakete `measures` i `utils`

- paket `measures` – sadrži razrede izvedbe mjera afiniteta korištene kod određenih algoritama prilikom prepoznavanja
- paket `utils` – sadrži pomoćne razrede poput `AISFormatter` i `Tools`
- paket `model` – sadrži potpakete `antigen`, `cell`, `producer`, `receptor` i `signal`
 - paket `antigen` – sadrži osnovni razred `Antigen` koji predočava element antigenskog uzorka i njegove podrazrede izvedbe antigena za različite primjene i algoritme
 - paket `cell` – sadrži osnovni razred `Cell` koji predočava element stanice i njegove podrazrede poput `DendriticCell`, `TCell` i druge
 - paket `producer` – sadrži osnovni razred `Producer` koji predočava proizvođača signala ili predočnika podatkovnog uzorka i njihove podrazrede poput `AntigenProducer`, `CytokineProducer` i druge
 - paket `receptor` – sadrži osnovni razred `Receptor` koji predočava receptor i njegove podrazrede poput `AntigenReceptor`, `CytokineReceptor` i druge
 - paket `signal` – sadrži osnovni razred `Signal` koji predočava signal i njegove podrazrede poput `CytokineSignal` i druge

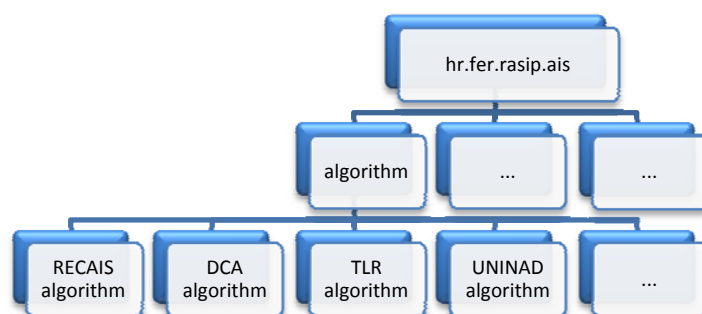
Prilikom izrade osnovnih razreda radnog okvira obratila se pažnja na uniformnu implementaciju različitih oblika zapisa elemenata, različitih mjera afiniteta elemenata, različitih metoda odabira elemenata ovisno o afinitetu i signalima te na kraju i različitih algoritama koji mogu koristiti te oblike zapisa. Iz tog razloga se u konkretnoj izvedbi koriste razni uzorci oblikovanja (*design patterns*) [131] koji dodatno dodaju na robusnosti radnog okvira.

Konkretno, kod dohvata algoritma koristi se uzorak oblikovanja *Factory Method* koji omogućuje instanciranje objekta bez specificiranja točnog

razreda. Tako se dohvat algoritma može izvesti kako je prikazano u sljedećem odlomku kôda, a programer ne zna, niti bi trebao znati, koja je konkretna instanca algoritma dohvaćena:

```
AISAlgorithm ais;  
ais = AISAlgorithmFactory.getAlgorithm( AISAlgorithmFactory.MyAlgorithm );
```

Algoritmi su izvedeni u radnom okviru unutar paketa `hr.fer.rasip.ais.algorithm` koji sadrži razrede `AISAlgorithm` i `AISAlgorithmFactory` za izvedbu uzorka oblikovanja *Factory Method* te potpakete s razredima za svaki implementirani algoritam (Slika 5.7).



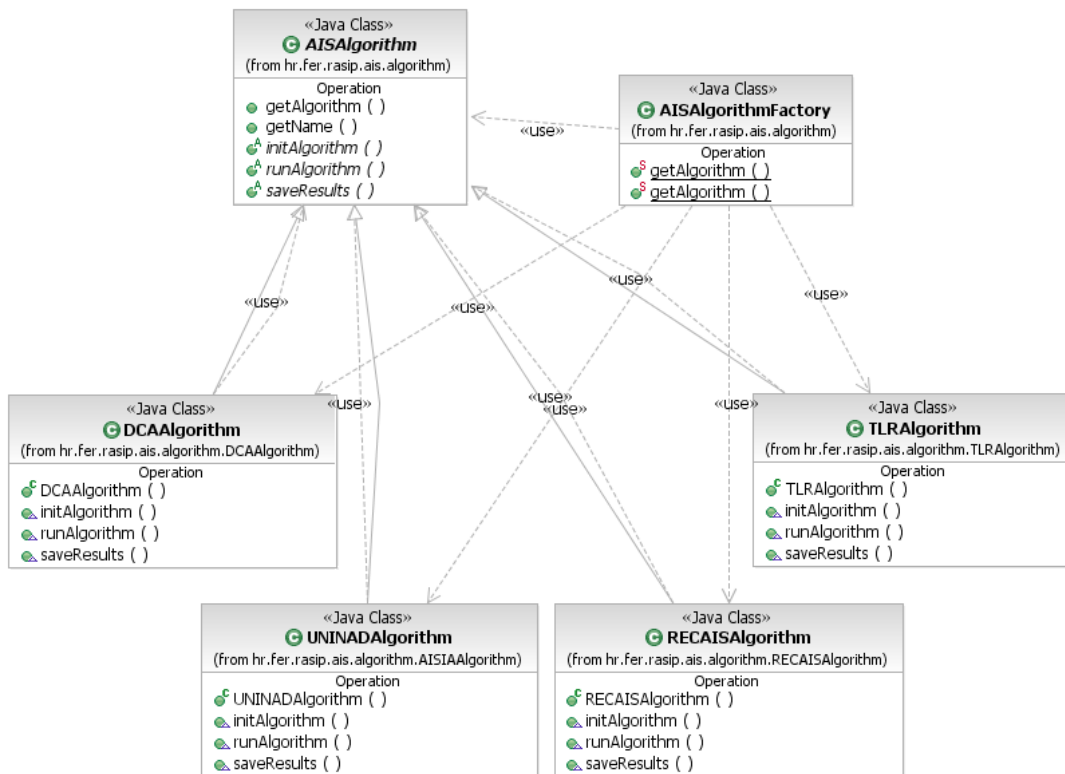
Slika 5.7 Hijerarhija razreda algoritama u radnom okviru

Svi izvedeni algoritmi nasljeđuju apstraktni razred `AISAlgorithm` i koriste razred `AISAlgorithmFactory` te povrh metode `getName()` koja vraća naziv dohvaćenog algoritma i metode `getAlgorithm()` koja vraća samu instancu algoritma moraju sadržavati izvedbu tri apstraktne metode iz razreda `AISAlgorithm`:

- metodu `initAlgorithm()` koja inicijalizira parametre, podatkovne strukture i konfiguraciju algoritma te učitava potrebne podatke
- metodu `runAlgorithm()` koja izvršava algoritam do sadržanog uvjeta zaustavljanja

- metodu `saveResults()` koja pohranjuje podatke za ispis ili kasniju obradu

Sljedeći dijagram razreda u jeziku UML (Slika 5.8) prikazuje odnose razreda u paketu `hr.fer.rasip.ais.algorithm`.



Slika 5.8 Dijagram razreda paketa `hr.fer.rasip.ais.algorithm`

U izvedbi radnog okvira učestalo se koristi i uzorak oblikovanja *Singleton* koji omogućava jednostruko instanciranje objekta i pristup uvijek istoj instanci. Također, pristup varijablama razreda omogućen je isključivo kroz metode *get/set*, a svaki element ima jedinstveni identifikator *UUID*. Dodatno, pomoćni razredi i metode dohvatljive su u statičkom obliku kako bi služile kod raznih transformacija, zapisa nadgledanja rada modela (*log*) i drugih svrha.

Na opisani način u cijelom radnom okviru pojednostavnjen je pristup objektima i metodama koji predstavljaju osnovne elemente, stanice i signale,

njihove dijelove poput receptora i proizvođača, ali i svih algoritama i mjera udaljenosti. Budući da konkretne implementacije svake pojedine komponente u programskom jeziku izlaze izvan potreba opisa u ovom radu, u sljedećim potpoglavljima predstavljene su osnovne značajke radnog okvira, mogućnosti različitih oblika zapisa elemenata i izvedeni algoritmi.

5.3.1. Značajke izvedenog radnog okvira

U ovom potpoglavlju ukratko su predstavljene osnovne značajke radnog okvira, koje su poredane poretkom danim u potpoglavlju 3.1. Prije svega uočava se raspoznavanje uzoraka predstavljeno receptorima sposobnim prepoznati podatkovne uzorke i signale. Može se govoriti i o izdvajanju značajki u procesu koji se događa unutar elementa nakon prepoznavanja, budući da se podaci u transformiranom obliku predočavaju drugim elementima. Oba ova svojstva odnose se na modele, ali su prisutna i u radnom okviru, budući da osnovni elementi već postoje u radnom okviru, a modeli ih samo prilagođavaju i instanciraju.

Svojstva učenja i pamćenja su svakako prisutna, ali se ne odnose izravno na radni okvir, već prije svega na pojedine algoritme izvedenih modela. Raznolikost je također uočljiva kod uvođenja novih elemenata, ali i kroz različite vrste elemenata i odjeljaka u sustavu koji su podržani od radnog okvira. Raspodijeljeno procesiranje događa se kod velikog broja elemenata koji svaki pojedinačno procesira prepoznate podatke.

Model pa posljedično i sustav zadržavaju i svojstva samoregulacije, samozaštite, samoorganizacije i samosvjesnosti, ali su ona duboko usađena u algoritmima te nisu nužno svojstva radnog okvira. No, radni okvir zadržava svojstva višeslojnosti, raspodijeljenosti i robusnosti, korištenjem niza različitih dijelova sustava, od receptora i proizvođača, preko elemenata i signala, do odjeljaka. Većina algoritama može iskazati svojstva tolerancija na šum i pogreške u podacima.

5.3.2. Oblici zapisa i mjere udaljenosti elemenata

Elementi se kod većine modela umjetnih imunoloških sustava mogu zapisati korištenjem binarnog oblika zapisa, numeričkog cjelobrojnog oblika zapisa, numeričkog realnog oblika zapisa, oblika zapisa definiranog konačnim skupom vrijednosti, simboličkog oblika zapisa ili kombinacijom prethodnih vrsta oblika zapisa.

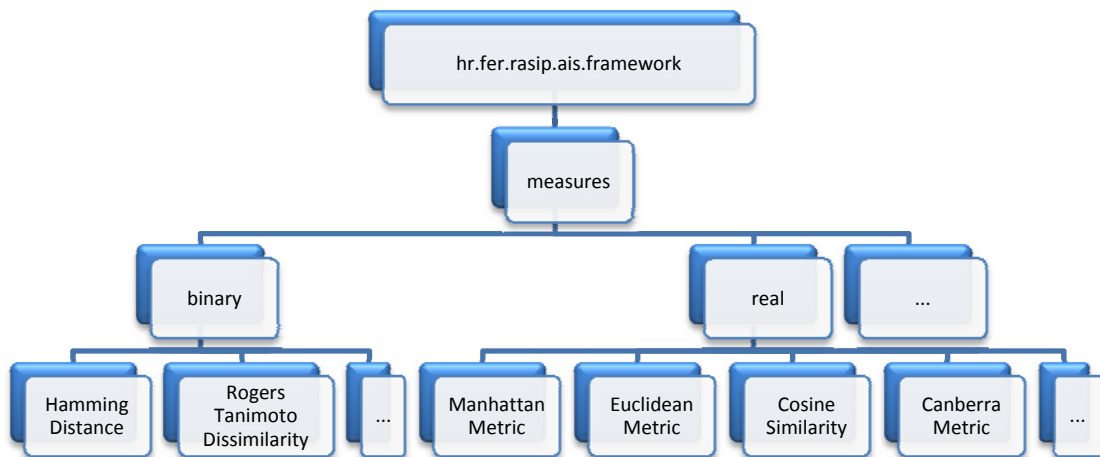
Kao što je već prije objašnjeno u potpoglavlju 3.2.1, binarni oblik zapisa podrazumijeva zapis istinosne vrijednosti značajke, odnosno vrijednosti 0 ili 1. Primjetna je izuzetno mala semantika podatka zbog nepostojanja detaljnijeg značenja informacije osim prisustva, odnosno odsustva značajke. U izvedbi procesa prepoznavanja antigena i protutijela, odnosno uzorka od strane receptora, moguće je na razne načine usporediti binarne brojeve. Najčešće se koristi Hammingova udaljenost koja je implementirana u sklopu paketa `measures` radnog okvira (Slika 5.9). Druge potencijalne izvedbe mjera udaljenosti opisane su u potpoglavlju 3.3.1, a metoda podudaranja r-dodirnih bitova nije implementirana zbog kritika njene uporabe, metoda r-dodirnih uzoraka, odnosno podudarajućih r-grumena nije primjenjiva je ne može dati ocjenu afiniteta, a zbog sličnih karakteristika nisu korištene ni pravilo višestrukih dodirnih bitova, kao ni podnizovi N-grama višestrukih duljina. Kao alternative Hammingovoj udaljenosti na temelju Jaccardovog koeficijenta sličnosti izvedena je mjera Rogersa i Tanimota iz koje se jednostavno mogu izvesti mjera Russela i Raa, mjera Jaccarda i Needhama, Kulczynskijeva mjera te mjera Sokala i Michenera.

Kod numeričkog realnog oblika zapisa implementirana je Euklidska udaljenost sa i bez operacije korjenovanja te udaljenost Manhattan, odnosno udaljenost gradskih blokova koja ne sadrži operacije korjenovanja i kvadriranja te ima manju osjetljivost na pogreške. Implementirane su inačice Euklidske udaljenosti i udaljenosti gradskih blokova nad normiranim intervalom vrijednosti $[0,1]$ koje je moguće alternativno normirati korištenjem

standardne devijacije. Osim navedenih implementirana je i kosinusna udaljenost, kao i Canberrina mjera udaljenosti.

U trenutnoj inačici radnog okvira nisu implementirane mjere udaljenosti simboličkih oblika zapisa jer nijedan izvedeni model ne koristi simbolički oblik ulaznih podataka. No, uz određene preinake, moguće je relativno jednostavno implementirati mjere udaljenosti simboličkih oblika zapisa kao što su razni oblici udaljenost izmjena poput Levenshteinove udaljenosti, Damerau–Levenshteinove udaljenosti, kao i korelacijskih mjera poput Pearsonove korelacije. Naravno moguće je korištenje mjere vrijednosti razlika VDM i drugih mjera simboličkih oblika zapisa. Ako su zapisi kombinirani iz numeričkih i simboličkih oblika preporuča se implementacije heterogene Euklidsko-preklapajuće mjere HEOM ili heterogene mjere vrijednosti razlika HVDM.

Navedene mjere (Slika 5.9) mogu se koristiti za izračun afiniteta kod metafora limfocita i antigena, odnosno protutijela i antigena. No one mogu služiti i kao mjera afiniteta dva protutijela. U općem slučaju mjere izračunavaju afinitet receptora i antigenskog uzorka predodčenog izravno ili od strane metafore predodčne stanice antigena kao što su dendritične stanice ili MHC/peptidni kompleksi, ali potencijalno i afinitet receptora i uzorka drugog protutijela kod imunoloških mreža. Iako, kao što je prikazano u potpoglavlju 3.3, matematički se razlikuju udaljenost (*distance*) ili različitost (*dissimilarity*) od sličnosti (*similarity*), za potrebe izračuna afiniteta u ovom istraživanju to nije od presudne važnosti pa se većinom afinitet izračunava uporabom mjera udaljenosti koje se koriste i izvode na sličan način u radnom okviru.



Slika 5.9 Mjere afiniteta radnog okvira

Iako metafore antigena i protutijela sadrže veći skup epitopa, odnosno idiotopa, što znači da bi trebao postojati jedan vektor za svaki epitop ili idiotop, u modelima umjetnih imunoloških sustava antigeni i protutijela se pojednostavnjuju u obliku monospecifičnih elemenata sa samo jednim epitopom ili idiotopom. Značajke epitopa, odnosno idiotopa zapravo se predočuju u obliku cijelog receptora.

Kao što je već spomenuto paket `model` sadrži potpakete `antigen`, `cell`, `producer`, `receptor` i `signal` u kojima je izveden osnovni, načelno apstraktni razred koji predočava osnovnu komponentu. Iz osnovnog razreda se kod modeliranja svakog algoritma izvode podrazredi antigenskih uzoraka, stanica, signala, proizvođača i primatelja uzoraka i signala.

5.3.3. Algoritmi izvedeni nad radnim okvirom

Ideja izrade radnog okvira prvenstveno je inspirirana potrebom za okruženjem u kojem se uspješno može implementirati predloženi model umjetnog imunološkog sustava temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti koji dodatno koristi ideju signalizacije iz teorije opasnosti te ideje mehanizama predočnih stanica antigena. No, osim ovog modela, u radnom okviru su za potrebe ispitivanja samog radnog okvira, ali i za potrebe

usporedbe rezultata različitih algoritama izvedeni i algoritmi opisani u poglavlju 4. ovog rada.

Iz upravo navedenih razloga nad radnim okvirom izvedene su sljedeće pojednostavnjene inačice modela:

- Predloženi model umjetnog imunološkog sustava i prateći algoritam temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti nazvan UNINAD
- Model temeljen na algoritmu RECAIS
- Model temeljen na algoritmu TLR
- Model temeljen na algoritmu dendritičnih stanica

Izvedba navedenih modela čini osnovu za analizu učinkovitosti predloženog modela umjetnog imunološkog sustava i pratećeg algoritma temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti, detaljnije opisanog u poglavlju 6., a kako ne bi ponavljali principe funkcioniranja algoritama prethodno navedenih modela, detalji o načinu rada pojedinih algoritama mogu se naći u poglavlju 4.

6. Model umjetnog imunološkog sustava temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti

U ovom poglavlju opisan je model umjetnog imunološkog sustava temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti. Kao što je već prije spomenuto, model je zasnovan na dobrim iskustvima postojećih modela umjetnih imunoloških sustava, a naročito modela temeljenih na kombinaciji urođene i stečene imunosti korištenjem signalizacije, teorije opasnosti, izgradnje imunološkog tkiva i mehanizama predočnih stanica antigena.

U prvom dijelu su opisani načini kombiniranja principa urođene i stečene imunosti kroz međusobne interakcije temeljene na procesima signalizacije, a zatim mogućnosti unaprjeđenja ideja postojećih algoritama, kao što su prije predstavljeni algoritam RECAIS, algoritam TLR i algoritam dendritičnih stanica.

U drugom dijelu detaljno je prikazan apstraktni model, kako se došlo do njega, bitni koraci i principi modeliranja. Predstavljeni su principi imunosti iz algoritama dendritičnih stanica, RECAIS i TLR te je koncipiran apstraktni model koji čini teoretsku osnovu izvedbe modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti. U sklopu prikaza apstraktnog modela predstavljene su metode novog algoritma nazvanog UNINAD te njihov odnos prema mehanizmima urođene i stečene imunosti, kao i primjena signalizacije te njen odnos prema principima teorije opasnosti i imunološkim signalima. Na kraju su objašnjenje modifikacije modela potrebne za prilagodbu području primjene te je prikazana izvedba samog modela.

6.1. Kombiniranje principa urođene i stečene imunosti

Određeni modeli, poput modela zasnovanih na algoritmu TLR i algoritmu dendritičnih stanica, otvorili su put novim idejama kombinacije urođene i stečene imunosti kod izrade modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na novim paradigmama cjelovitosti imunološkog sustava. Razne ideje korištenja signalizacije, dijelom predložene još u teoriji opasnosti, nadopunjuju se drugim mehanizmima međusobnog utjecaja elemenata umjetnog imunološkog sustava, poput utjecaja dendritičnih stanica na limfocite T, utjecaja limfocita T na limfocite B ili drugih signala koji uzrokuju sazrijevanje određenih tipova stanica kao što su dendritične stanice ili dodatnu kostimulaciju kod prepoznavanja. Cijela ideja temelji se na kombinaciji principa urođene i stečene imunosti korištenjem dodatne signalizacije iz teorije opasnosti, ali i novim idejama izgradnje odjeljaka poput imunološkog tkiva te novootkrivenih mehanizama predočnih stanica antigena.

6.1.1. Analiza postojećih mehanizama i moguća unaprjeđenja postojećih modela

Očekivani rezultati ovog istraživanja uključuju prijedlog novog modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti, razvojem novih i unaprjeđenjem postojećih algoritama umjetnih imunoloških sustava u kontekstu predloženog modela. Pod time se prvenstveno misli korištenje dobrih praksi i ideja postojećih algoritama klonalne selekcije, imunološke mreže i modela temeljenih na teoriji opasnosti, a naročito navedenih algoritama RECAIS te algoritma TLR i algoritma dendritičnih stanica.

Analizom algoritma RECAIS, algoritma TLR i algoritma dendritičnih stanica može se uočiti da funkcioniraju na prilično različite načine. S najviše razine apstrakcije uočava se da algoritam RECAIS kombinira principe stečene imunosti sa signalizacijom iz teorije opasnosti korištenjem određenih

principa prisutnih kod algoritma klonalne selekcije, algoritma imunološke mreže i algoritma mehanizama stečene imunosti korištenih za klasifikaciju elektroničke pošte. Algoritam RECAIS je temeljem svojih svojstava primijenjen na preporuke sadržaja, a koristi antigenske uzorke i signale opasnosti. Algoritam TLR zasnovan je na interakcijama dendritičnih stanica i limfocita T korištenjem signalizacije. Mehanizmi dendritičnih stanica pripadaju u principe urođene imunosti, dok mehanizmi limfocita pripadaju u principe stečene imunost pa se smatra da je algoritam TLR začetnik ideje kombiniranja principa urođene i stečene imunosti. Elementi dendritičnih stanica i limfocita T komuniciraju signalizacijom i utječu jedni na druge pa tako mehanizmi urođenog dijela upravljaju mehanizmima stečenog dijela umjetnog imunološkog sustava. Algoritam je primijenjen kod otkrivanja anomalija u sistemskim pozivima, a koristi podatke predočene u obliku antigena, dok je stanje okruženja predočeno u obliku signala. Algoritam dendritičnih stanica temeljen je na principima urođene imunosti primjenom interakcija dendritičnih stanica u tri stanja zrelosti te dodatno uvodi četiri tipa ulaznih i tri tipa izlaznih signala u skladu s biološkim analogijama. Ovo je jedan od prvih algoritama koji razrađuje mehanizme urođene imunosti i višestruke signalizacije koja se posljedično koristi diferencijacije elemenata, ali se u inicijalnom prijedlogu ne kombinira s mehanizmima stečene imunosti.

Usporedbom algoritma RECAIS, algoritma TLR i algoritma dendritičnih stanica može se zaključiti da postoji nekoliko većih razlika. Kod algoritma dendritičnih stanica, tip ulaznih signala sudjeluje u diferencijaciji dendritičnih stanica, dok algoritam TLR kao ni algoritam RECAIS zapravo ne razlikuje tipove ulaznih signala. Algoritam dendritičnih stanica proučava dendritične stanice i uočava anomalije u procesu, algoritam RECAIS koristi limfocite B za prilagodbu znanja sustava, a algoritam TLR koristi dendritične stanice kako bi upravljao limfocitima T, koje onda proučava kako bi uočio anomalije. Algoritam TLR sadrži i fazu učenja u kojoj se pomoću skupa za učenje stvaraju receptori varijabilnog područja i receptori razina vanjskih signala,

algoritam RECAIS sadrži fazu učenja koja se može zamijeniti i početnim periodom radne faze u kojoj se ne predstavljaju rezultati, dok algoritam dendritičnih stanica ne sadrži fazu učenja, već koristi heuristiku za određivanje razina signala koje uzrokuju aktivaciju. Algoritam TLR jedini kombinira mehanizme dendritičnih stanica s postojećim mehanizmima stečene imunosti, dok algoritam RECAIS isključivo koristi mehanizme stečene imunosti i fokusiran je na limfocite B, a algoritam dendritičnih stanica koristi mehanizme urođene imunosti i fokusiran je na mehanizme dendritičnih stanica. Ovo je već prisutno i kod osnovnih ideja algoritama, budući da je algoritam TLR konstruiran kako bi istražio suradnju urođenih i stečenih principa imunosti, dok je algoritam dendritičnih stanica razvijen za potrebe detaljnijeg istraživanja modeliranja samih mehanizama dendritičnih stanica, odnosno urođene imunosti, a algoritam RECAIS je razvijen kako bi podržao procese preporuke sadržaja uporabom mehanizama stečene imunosti.

Očigledno, svi predstavljeni mehanizmi se mogu unaprijediti na razne načine. Ako se kao osnovna ideja uzmu mehanizmi kombinacije interakcija dendritičnih stanica i limfocita T, onda se može postaviti osnovni model. No, primjetno je da kod algoritma TLR ulazni podaci u obliku antigenskih uzoraka i signala imaju određena ograničenja. Već se u osnovnom obliku algoritma može eksperimentirati s različitim oblicima zapisa vektora značajki, primjerice korištenjem numeričkih realnih oblika zapisa u Euklidskom prostoru oblika ili uporabom simboličkih značajki iz određenog skupa, a izvedba antigenskog uzorka iz vrijednosti podataka pojedinih atributa podatkovnog skupa prva je modifikacija koja se može izvesti.

Sljedeća modifikacija odnosi se na konstrukciju ulaznih signala. S obzirom da signali, u skladu s postavkama algoritma dendritičnih stanica, predstavljaju različite ulazne impulse od strane okruženja, poželjno je da ne postoji samo jedinstveni signal čija razina označava potencijalnu diferencijaciju elemenata, već da se uzima skup signala s različitim

značenjima čijim se kombiniranjem dolazi do odluke o diferencijaciji. Konkretno, algoritam dendritičnih stanica predlaže korištenje četiri oblika ulaznih signala, koji u većoj ili manjom mjeri utječu pozitivno ili negativno na diferencijaciju dendritičnih stanica u jednom ili drugom smjeru sazrijevanja, što u konačnici potiče ili suzbija reakciju sustava. Prijedlog korištenja više signala, od kojih svaki može pozitivno ili negativno djelovati na određeni smjer sazrijevanja, obogaćen je težinama signala koje se zajedno uzimaju u težinsku sumu ukupne vrijednosti signala koja se koristi kod odluke. Iako je načelno biološki ispravnija predodžba korištenja signala PAMP, opasnosti sigurnosti i upale, može se koristiti i pojednostavljena shema s dva signala, koji se interpretiraju kao signal opasnosti i signal sigurnosti od kojih jedan potiče sazrijevanje u zrelo stanje i suzbija sazrijevanje u poluzrelo stanje, a drugi radi upravo suprotno. Dodatno je moguće korištenje trećeg signala, analognog signalu upale koji samo pojačava djelovanje jednog od prva dva signala, a koji se može i izostaviti. Pojačavanje djelovanja signala opasnosti i sigurnosti moguće je izvesti i na način da se upalni efekt pojavljuje kako povećana odnosno smanjena težina tih signala ili na neki drugi način pojačava ili suzbija ta dva signala.

Algoritam TLR i algoritam dendritičnih stanica uvode ideju izlaznog signala koji se kod ta dva algoritma različito koristi. Kod algoritma TLR za diferencijaciju i sazrijevanje dendritičnih stanica koristi se ulazni signal, a kod algoritma dendritičnih stanica to je skupina signala u težinskoj sumi vrijednosti. No da bi stanice diferencirale, kod algoritma dendritičnih stanica koriste se izlazni signali IL-10, odnosno IL-12 koji potiču određeni smjer diferencijacije. Nakon što su stanice diferencirale, izvodi se izračun koeficijenta MCAV. Dok su ovdje same dendritične stanice u zreлом ili poluzreлом stanju efektorski mehanizam, algoritam TLR prebacuje tu odgovornost na limfocite T. Kod algoritma TLR limfociti T se aktiviraju ako postoji izlazni signal iz dendritične stanice u obliku IL-2. Usporedbom ova dva mehanizma, može se zaključiti da u oba slučaja signali potiču reakciju

sustava, ali na različite načine. Iako nije potpuno biološki točno, moguće je kod generiranja izlaznog signala dendritičnih stanica stvoriti signale analogne signalima poluzrelosti i zrelosti, koji na drugačiji način utječu na aktivaciju limfocita T. Prijedlog je korištenje dva oblika signala, jedan koji potiče aktivaciju limfocita T i drugi koji ju suzbija, a odluka o aktivaciji prepušta se samom limfocitu T na temelju relativnog odnosa ta dva signala.

Ne temelju ideje korištenja izlaznog signala CSM koji kod algoritma dendritičnih stanica služi kao mjera trajanja uzrokovanja antigenskih uzoraka, a time i trajanja određenog stanja same dendritične stanice, može se izvesti mehanizam koji definira navedene aktivnosti, a rezultat je ulaznih signala. Signal CSM se u originalnoj izvedbi uspoređuje s migracijskim pragom kako bi se pokrenuo postupak sazrijevanja, dok je to kod algoritma TLR izvedeno uočavanjem ulaznog signala ili protekom predefiniranog vremenskog perioda bez dolaska navedenog signala. Kombinacijom oba pristupa moguće je postići prilagodljivi sustav, a moguće je po potrebi korištenje jednog ili drugog oblika ovisno o prirodi ulaznih podataka. Tako kod podatkovnih skupova i primjena koje ne sadrže jednostavno izvedive višestruke signale kao kontrolni mehanizam suzbijanja nekorisnih elemenata i dalje se može koristiti vremenska ograda, dok se inače može koristiti analogija signala CSM u postupku sazrijevanja.

U kontekstu iskorištenja ideja prisutnih kod algoritma RECAIS ističu se tri osnovne. Prva je korištenje antigenskih uzoraka zapisanih u obliku vektora značajki s različitim oblicima zapisa samih značajki. Ova ideja omogućila bi izgradnju receptora koji su specifični za određene antigenske uzorke, a mogu se koristiti i kod dendritičnih stanica koje prepoznaju antigene i kod limfocita T koji prepoznaju antigenske uzorke predočene od strane dendritičnih stanica koji su ih prepoznale i procesirale te posljedično predočile. Moguće je korištenje različitih oblika zapisa značajki, a svakako se predlaže detaljnije eksperimentiranje ovisno o mogućim transformacijama ulaznih podataka,

korištenjem svih aktualnih oblika zapisa uključivo binarni oblik zapisa, numerički realni oblik zapisa i oblik zapisa pomoću simbola ili kategorija te kombinacije navedenih oblika u pojedinom vektoru značajki.

Druga ideja, proizašla iz mehanizama stečene imunosti, zasniva se na korištenju različitih oblika zapisa antigenskog uzorka vektorima značajki koje se posljedično može prepoznavati i uspoređivati korištenjem različitih mjera afiniteta, opisanim u potpoglavlju 3.3. a izvedenih pomoću mjera udaljenosti ili mjera sličnosti. Pri tome se ističe da se za isti oblik zapisa, odnosno određenu značajku može koristiti i nekoliko različitih mjera koje se implementiraju u modelu, dok se za sve značajke sadržane u vektoru značajki može koristiti veliki broj kombinacija pojedinih mjera izvedenih za pojedinu značajku uporabom heterogenih mjera kao što su HEOM ili HVDM, opisane u potpoglavlju 3.3.4. Podrazumijeva se da u tom slučaju udaljenost pojedine značajke ne izvodi po definiciji mjera HEOM ili HVDM nužno uporabom udaljenosti Manhattan, Hammingove udaljenosti ili mjere VDM, već se može koristiti bilo koja druga prikladna mjera za pojedinu značajku.

S obzirom da algoritam TLR i algoritam dendritičnih stanica praktički zanemaruju ovu ideju prepoznavanja pojedinih antigenskih uzoraka na temelju strukturnih značajki, već se većinom posvećuju metodama klasifikacije na temelju značajki ponašanja sustava u obliku signala, smatra se da je ovo dodana vrijednost na postojeće mehanizme urođene imunosti. Pretpostavlja se da u prirodi zajednički postoje mehanizmi prepoznavanja strukturnih značajki i uočavanja ponašanja okružja, koje posljedično simbiotski sudjeluju u procesu imunoloških prepoznavanja.

Na kraju, treća ideja iz principa stečene imunosti, ponovno je uvjetovana realizacijom ideje zapisa strukturnih značajki pomoću vektora značajki, a odnosi se na korištenje metoda odabira, metoda kloniranja ili proliferacije i metoda mutacije. Kao metodu odabira moguće je koristiti odabir n najboljih elemenata, odnosno elitistički odabir, odabir temeljen na rangu,

dvoklasni odabir, turnirski odabir, vjerojatnosni odabir kao što je rulet i mnoge druge oblike odabira. Kloniranje ili proliferacija i mutacija u prirodi ovise o afinitetu elemenata pa je očekivano da je stupanj proliferacije proporcionalan afinitetu, a stupanj mutacije obrnuto proporcionalan afinitetu. Mutacija služi u održavanju raznolikosti populacije elemenata, a može se koristiti kod generiranja novih elemenata, kod generiranja novih receptora ili kod zamjene postojećih neaktivnih ili nekorisnih elemenata. Način implementacije mehanizama mutacije ovisi o obliku zapisa korištenih značajki, a moguće je korištenje raznih metoda kao što su slučajna mutacija kod Hammingovog oblika zapisa, inverzna mutacija koja je najčešća na nizovima bez ponavljanja simbola, indukcijska mutacija s dodavanjem slučajnog broja, uniformna mutacija sa zamjenom vrijednosti značajke slučajnom varijablom uniformno distribuiranom na interval dozvoljenih vrijednosti ili Gaussova mutacija. Većina ovih metoda odabira, proliferacija i mutacija opisana je u potpoglavlju 3.4.4 u sklopu algoritma klonalne selekcije, a u kontekstu novih modela moguće ih je koristiti na svim mjestima gdje se očekuje promjena u samom vektoru značajki.

Na kraju potpoglavlja, radi lakšeg snalaženja, slijedi popis svih prethodno navedenih modifikacija koje mogu unaprijediti postojeće mehanizme:

- Modifikacija korištenja vrijednosti podataka atributa podatkovnog skupa kod konstrukcije antigenskog uzorka
- Uporaba alternativnih oblika zapisa antigenskog uzorka
- Modifikacija korištenih vrijednosti podataka iz okruženja kod konstrukcije signala
- Uporaba višestrukih ulaznih signala – signala opasnosti i signala sigurnosti
- Uporaba težine pojedinog signala, a potencijalno i predznaka vrijednosti

- Uporaba dodatnog signala za pojačanje osnovnih signala ili njegove analogije u smislu utjecaja na druge signale
- Alternativno korištenje analogije signala CSM ili vremenske ograde za pokretanje sazrijevanja stanica
- Uporaba dva signala aktivacije limfocita – signala poticanja i signala suzbijanja aktivacije
- Modifikacija aktivacije limfocita na temelju relativnog omjera signala poticanja i signala suzbijanja aktivacije
- Zapis strukturnih značajki antigenskih uzoraka pomoću vektora značajki
- Uporaba različitih oblika vektora značajki i različitih oblika zapisa pojedine značajke te njihovih kombinacija u smislu heterogenih vektora
- Uporaba prepoznavanja antigenskih uzoraka u obliku vektora značajki korištenjem različitih mjera afiniteta
- Uporaba različitih kombinacija mjera afiniteta, pogotovo izraženo kod heterogenih vektora
- Kombiniranje prepoznavanja antigenskih uzoraka i uočavanja signala kod procesa sazrijevanja, diferencijacije i aktivacije elemenata
- Uporaba različitih metoda odabira
- Uporaba različitih metoda kloniranja ili proliferacije
- Uporaba različitih metoda mutacije

S obzirom na veliku opširnost svih ovdje predloženih ideja unapređenja postojećih principa, samo je jedan dio navedenih potencijalnih modifikacija opisan i izveden u sklopu prijedloga radnog okvira i modela kombinacije principa urođene i stečene imunosti, a ostatak je ostavljen za naredna istraživanja.

6.2. Apstraktni i konceptualni model

Apstraktni i konceptualni model sustava zasnovan je na predloženom konceptu kombinacije predstavljenih ideja i služi kao teorijski dokaz izvedivosti modela. U narednim potpoglavljima bit će prikazani koraci modeliranja, primjena mehanizama urođene i stečene imunosti, primjena teorije opasnosti i signalizacije, modifikacije za različita područja primjene i na kraju osnovni elementi konceptualnog modela te način funkcioniranja i osnovni proces konceptualnog modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti.

6.2.1. Modeliranje

Već se kod prvih modeliranja umjetnih imunoloških sustava [23] zaključilo da bi se općeniti model umjetnog imunološkog sustava trebao definirati kroz reprezentaciju komponenata sustava, mjere sklonosti između njih te mehanizme izvođenja, odnosno procedure i algoritme. U općem slučaju koji uključuju raznolike principe i mehanizme urođene i stečene imunosti prvi korak uključuje izgradnju generičkog i apstraktnog modela umjetnog imunološkog sustava s pripadnim skupom komponenata i skupom pratećih algoritama koji definiraju interakcije komponenata, što posljedično omogućuje prilagodbu i korištenje takvog modela u raznim područjima primjene. Cijeli proces izgradnje modela može se opisati sljedećim koracima:

1. Opis problema
2. Odabir imunoloških principa
3. Izgradnja modela umjetnog imunološkog sustava
 - 3.1. Odabir tipova komponenata
 - 3.2. Odabir imunoloških principa u algoritamskom obliku
 - 3.3. Definicija reprezentacija elemenata
 - 3.4. Primjena
4. Reverzno preslikavanje u domenu problema

Prvi korak zahtijeva detaljnu analizu domene problema i identifikaciju podataka koji se mogu iskoristiti u smislu ulaznih podataka za model. U slučaju predloženog modela to se odnosi na uočavanje strukturnih značajki entiteta, odnosno objekata koji se prepoznaju te prepoznavanje podataka koji opisuju ponašanje sustava i mogu se iskoristiti kao signali. Potrebno je detaljno proučiti sve značajke i atribute navedenih entiteta iz stvarnog svijeta kako bi se uočili podaci bitni za izgradnju komponente sustava. U općem slučaju odabiru se objekti iz područja primjene i pridružuju generičkim komponentama modela kao što su varijable, konstante, parametri, objekti, agenti, a u slučaju objekata koji izražavaju određene aktivnosti i određene funkcije ili metode.

U sljedećem koraku odabiru se imunološki principi na kojima se zasniva model. Budući da je u ovom istraživanju osnovna smjernica korištenja mehanizama koji kombiniraju principe urođene i stečene imunosti, izabiru se konkretni principi poput mehanizama prepoznavanja antigenskih uzoraka i prihvata egzogenih signala, način procesiranja i prijenosa informacija te posljedična signalizacija i predočavanje antigenskih uzoraka. Opći model gradi se iz skupa ponuđenih algoritama koji su pogodni kao procesi pronalaženja rješenja zadanog problema, što uključuje i promjene, odnosno varijacije istih u cilju boljeg rješavanja problema.

U trećem koraku dolazi do osnovnog postupka izgradnje modela umjetnog imunološkog sustava u kojem se po odabiru komponenata kreira apstraktni model koji se izvodi primjenom odabranih imunoloških algoritama i principa. Bitno je voditi pažnju o mogućnostima međusobne suradnje dijelova modela, a naročito o komunikaciji različitih mehanizama poput onih iz urođene i stečene imunosti. Ovaj korak dijeli se na nekoliko potkoraka. Prvo se ovisno o prethodnim koracima odabiru najprikladnije komponente za zapis podataka odabranih u prvom koraku, pazeći pri tome da se takav zapis može iskoristiti kod odabranih mehanizama iz drugog koraka. Najčešće se radi o

odabiru komponenti koje predstavljaju metafore limfocita B, limfocita T, protutijela i antigena za učajurivanje strukturnih značajki te metafora citokina i limfokina za učajurivanje značajki ponašanja. U smislu područja i okruženja koja okupljaju pojedinačne elemente radi se o odabiru prikladnih sadržnika koji se predstavljaju metaforama limfatičnih organa kao što su koštana srž i timus, a u slučaju ovog istraživanja ekstralimfatično tkivo i limfni čvorovi. Zatim se ovisno o načinu implementacije modela komponente izvode korištenjem razreda u objektno orijentiranim okruženjima, odnosno podatkovnim strukturama u općem slučaju. Za zapis značajki formaliziraju se prostori oblika i objekti u njemu, a svaki objekt može iskazivati niz značajki osnovnih operacija nad njime poput promjene stanja, poticanja nekih drugih akcija ili metoda umnažanja i slučajnih ili sustavnih promjena značajki ovisno o vanjskoj stimulaciji koje odgovaraju proliferaciji, odnosno kloniranju i mutaciji. Slijedi primjena odabranih imunoloških principa koji se sad u algoritamskom obliku primjenjuju na odabrane komponente modela. U ovom potkoraku može doći do potrebe za prilagodbom s jedne strane oblika zapisa komponenata potrebama algoritama, a s druge strane mehanizama opisanih algoritmu obliku zapisa komponenata, pri čemu se treba obratiti pažnja da se ne naruši osnovna ideja odabrane reprezentacije komponenata, ali ni osnovnih odabranih mehanizama i imunoloških principa predstavljenih algoritmima. Ako je moguća, izvodi se teorijska podloga kao matematički dokaz funkcioniranja predloženog modela koji se potom dodatno testira s odabranim ulaznim podatkovnim skupovima.

Proces dorade modela je iterativan te se zasniva na zamjeni konfiguracije i parametara rada te promjena dijelova modela poput načina odabira elemenata, umnožavanja i njihove mutacije, a u ekstremnim slučajevima i oblika zapisa komponenti, kao i promjena ili zamjena dijelova procesa u algoritmima. U model se često uvodi metadinamičnost koja se zasniva se procesima životnog vijeka elemenata, odnosno da određeni novogenerirani elementi stalno ulaze u sustav što je metafora produkcije

stanica ili izlaze iz njega što predstavlja smrt, odnosno eliminaciju stanice. Metadinamičnost označava promjenjivost populacija modela u ovisnosti o raznim parametrima produkcije novih elemenata i odabira elemenata koji preživljavaju, odnosno koji se eliminiraju.

U završnom koraku modeliranja izvodi se proces, odnosno preslikavanje rezultata u domenu problema kako bi se isti mogli iskoristiti i testirati na stvarnom problemu. Podrazumijeva se i da povratna informacija u domenu problema može dokazati da je rješenje neprikladno i da su potrebne dodatne dorade i izmjene dijelova modela. Ovaj korak povratnih informacija u domeni problema načelno nije sastavni dio modeliranja, ali se može staviti u proces modeliranja zato što utječe na dorade modela, a samim time i na proces modeliranja.

Kod modeliranja za različite primjene potrebna je detaljna analiza problema u stvarnom okruženju iz koje je potekao budući da razne domene problema izražavaju različite značajke koje često nisu očigledne prilikom modeliranja. Kod problema uočavanja anomalija posebno se obraća pažnja na strukturne značajke, odnosno značajke ponašanja koje indiciraju anomalne aktivnosti, dok se kod problema klasifikacije pokušava sagledati cjelina značajki koje dovode do odluke o pripadnosti pojedinoj klasi, što može biti vrlo kompleksno kod višeklasnih klasifikacija. Problema preporuke sadržaja najčešće se zasniva na dvoklasnoj klasifikaciji ili na davanju ocjene svakom pojedinom objektu jer je očekivani rezultat izrada liste osobnih preporuka određenih sadržaja korisniku sustava. Budući da se u općem slučaju klasifikacije ne može govoriti o značajkama dok se ne definira što se točno klasificira i koji ulazni podatci postoje tim objektima, u slučaju preporuke opisanom u ovim istraživanjima može se pokazati da se odabir komponenata sustava se zasniva na tri osnovna entiteta, a to su objekti koji se preporučuju, korisnici sustava i zapisi različitih aktivnosti te interakcija korisnika sa sustavom, odnosno neizravno s objektima preporuke. Nakon što

su komponente odabrane, odabir imunoloških mehanizama zasniva se na ocjeni primjerenosti postojećih algoritama domeni primjene i tipu odabranih komponenti. Model se može nadograditi dodatnim funkcijama kako bi konačan skup algoritama bio prilagođen rješavanju problema preporuka, a navedeni postupak se iterira temeljem novih saznanja te se model prilagođava dotadašnjim iskustvima. Nad izvedenim modelom se izvode višestruka testiranja s različitim ulaznim podacima i ponašanjima te se rezultati uspješnosti klasifikacije mogu usporediti s drugim postojećim metodama.

6.2.2. Signalizacija i primjena teorije opasnosti

Primjena signalizacije na umjetne imunološke sustave je relativno nova ideja koja pokušava riješiti probleme pogrešne detekcije i promjene definicije *vlastitog* i *tuđeg*, prostorno i u vremenu, kako je predstavljeno u teoriji opasnosti opisanoj u potpoglavlju 2.2.6. U osnovi nudi principe aktivacije reakcije ovisne o kontekstu. Signal opasnosti u općem slučaju može imati pozitivan ili negativan učinak te se zona percepcije signala može promatrati vremenski, prostorno ili logički. No, osim signala opasnosti, moguće je korištenje raznih oblika signalizacije koji su ovdje analizirani redoslijedom pojavljivanja u algoritmu RECAIS, algoritmu TLR i algoritmu dendritičnih stanica predstavljenih u poglavlju 4. te su izvedeni zaključci koji se koriste kod prijedloga novog modela.

Kod problematike preporučiteljskih sustava na koju je primijenjen algoritam RECAIS opisan u potpoglavlju 4.1, signal opasnosti se temelji na značajkama zanimljivosti ili bitnosti određenog sadržaja za određenu namjenu. *Signal opasnosti* se promatra kao eksplicitni ili implicitni interes korisnika za pojedini sadržaj, odnosno dokument predstavljen antigenom koji se kod odsustva signala prepoznavanja zanemaruje. Postojanje signala prepoznavanja bez dodatnog signala opasnosti uzrokuje da se elementi koji su uzrokovali prepoznavanje eliminiraju iz sustava. Algoritam RECAIS koristi

ideju signala opasnosti kao kostimulacijskog signala koji prati ponašanje korisnika i predstavlja preferenciju korisnika prema određenom sadržaju.

Kao što je opisano u potpoglavlju 4.2 algoritam TLR omogućava prihvatanje egzogenog signala konteksta receptorima dendritičnih stanica u nezrelom stanju. Dendritične stanice u zrelom stanju sadrže proizvođač signala analognog interleukinu IL-2, dok naivni limfociti T sadrže receptore za isti signal koji se koristi kod aktivacije. Signal IL-2 predstavlja vrijednost citokina kod dendritičnih stanica i služi prilikom diferencijacije naivnih limfocita T. Bitno je primijetiti da samo dendritične stanice u zrelom stanju šalju signal IL-2, dok dendritične stanice u nezrelom stanju ne proizvode signale. Već prilikom prepoznavanja signala konteksta potrebno je raspoznati određenu razinu signala konteksta kako bi dendritične stanice diferencirale u zrelo stanje u limfnom čvoru te signal konteksta ovdje odgovara *signalu opasnosti*, a postizanje odgovarajuće razine signala odgovara predočavanju antigena u zoni opasnosti koje izaziva imunološku reakciju. Budući da dendritična stanica koja je dosegla kraj životnog vijeka, a čiji receptori nisu nikad uočili odgovarajuću razinu signala konteksta, rezultira diferenciranjem u poluzrelo stanje, može se zaključiti da pomanjkanje signala opasnosti rezultira supresijom imunološke reakcije. Kod algoritma TLR postoji i analogija *signala preživljavanja* koji služi za održavanje na životu stanica koje su uspješno sudjelovale u procesu aktivacije imunološke reakcije. Ako su dendritične stanice koje sudjeluju u prepoznavanju predočnih antigena dokazale svoju učinkovitost i trebaju preživjeti onda primaju signal preživljavanja. Analogno, signal preživljavanja primaju i naivni limfociti T čiji su receptori prepoznali signale dendritične stanice u zrelom stanju. Signalom preživljavanja može smatrati i signal koji primi aktivirani limfocit T u tkivu kada njegovi receptori prepoznaju antigen.

Kod algoritma dendritičnih stanica opisanog u potpoglavlju 4.3, signalizacija je kompleksnija jer uključuje ulazne signale PAMP, signale

opasnosti, signale sigurnosti i signale upale te izlazne signale zrelog stanja, signale poluzrelog stanja i signale kostimulatornih molekula. Ulazni signali PAMP označavaju prisutnost patogena i vežu se na receptore prepoznavanja uzoraka dendritične stanice te dovode do produkcije interleukina IL-12 i kostimulatornih molekula, što analogno označava proizvodnju *signala zrelosti* i *signala kostimulatornih molekula*. *Signal opasnosti* metafora je nekrotičnih signala oštećenja tkiva i predočavanja antigena u kontekstu opasnosti što također rezultira proizvodnjom IL-12 i molekula CSM, odnosno proizvodnjom signala zrelosti i signala kostimulatornih molekula, no jačina signala je slabija od signala PAMP. Apoptoza pretpostavlja da je prikupljanje antigena u normalnom kontekstu pa se apoptopični signali smatraju *signalima sigurnosti*. Oni rezultiraju lučenjem kostimulatornih molekula i IL-10 kao signala normalnog konteksta i tolerancije, a IL-10 dodatno suzbija proizvodnju IL-12, a time i potencijalna pogrešna pozitivna prepoznavanja. Signali sigurnosti rezultiraju proizvodnjom izlaznih signala CSM i signala poluzrelog stanja te supresijom izlaznog signala zrelog stanja. Kod algoritma dendritičnih stanica koriste se i *signali upale*, analogni inflamatornim citokinima, koji samo imaju efekt pojačanja svih vrsta ulaznih signala kod proizvodnje izlaznih signala.

Algoritam dendritičnih stanica sadrži i tri izlazna signala: kostimulatorne molekule CD80/86 i CCR7, interleukin IL-12 i interleukin IL-10, koji se redom koriste kao izlazni *signal CSM*, *signal zrelog stanja* i *signal poluzrelog stanja*. Vrijednost koncentracije signala CSM definira sazrijevanje dendritične stanice i predočavanja antigena uz ocjenu konteksta. Relativni odnosi vrijednosti signala IL-10 i IL-12 definiraju kontekst u kojem će antigen biti predočen. Načelno veća vrijednost koncentracije signala IL-10 označava normalni kontekst, dok veća vrijednost koncentracije signala IL-12 označava kontekst opasnosti.

Tablica 6.1 prikazuje signale navedenih analiziranih modela umjetnih imunoloških sustava te njihove funkcije.

Tablica 6.1 Analizirani signali modela umjetnih imunoloških sustava

Biološki signal	Model ili algoritam	Funkcija	Objedinjavanje uloga
Signal interesa	RECAIS	Iskazivanje interesa korisnika	Signal opasnosti
Signal konteksta	TLR	Ocjena konteksta koja uzrokuje sazrijevanje	Signal opasnosti
Signal preživljavanja	TLR	Preživljavanje stanice koje su uspješno prepoznale uzorak	Signal preživljavanja
Signal nekroze	DCA	Indikator oštećenja i potencijalne anomalije	Signal opasnosti (potencijalan)
Signal PAMP	DCA	Indikator prisutnosti mikroba i pretpostavka anomalije	Signal opasnosti (siguran)
Signal apoptoze	DCA	Indikator zdravog stanja i normalne funkcije	Signal sigurnosti
Signal upale (proinflamatorni citokin)	DCA	Indikator opće opasnosti i pojačavanja	Signal upale (pojačavanja)
Signal kostimulativnih molekula (CSM - CD80/86 i CCR7)	DCA	Indikator sazrijevanja za usporedbu s migracijskim pragom i ograničavanje životnog vijeka	Signal početka sazrijevanja
Signal zrelog stanja (IL-12)	DCA	Indikator opasnog antigenskog uzorka i poticanja reakcije	Signal poticanja aktivacije reakcije
Signal poluzrelog stanja (IL-10)	DCA	Indikator sigurnog antigenskog uzorka i suzbijanja reakcije	Signal suzbijanja aktivacije reakcije

Budući da se u istraživanjima signalizacije dendritičnih stanica otišlo mnogo dalje od osnova predstavljenih u teoriji opasnosti temeljenih na jednom signalu opasnosti, ovo istraživanje uzima u obzir mogućnosti svih navedenih signala. Analizom sličnosti signalizacije navedenih modela došlo se do zaključka da određeni signali imaju sličnu funkciju te se mogu objediniti njihove uloge i poopćiti izradom novog signala sa značajkama i smislom grupe navedenih signala.

Uočilo se da signalu opasnosti po svojim značajkama odgovaraju signal interesa korisnika kod algoritma RECAIS, signal ocjene konteksta algoritma TLR te signali PAMP i nekroze algoritma dendritičnih stanica. Kod signala interesa jasno je izražen učinak postojanja signala na odluku o proširenju

znanja s podatkom o novom uzorku, dok se kod signala ocjene konteksta uočavaju slična svojstva potvrde prepoznavanja antigenskog uzorka. No, kod algoritma dendritičnih stanica sličnost značajki se može uočiti i kod signala PAMP i kod nekrotičnog signala, samo što signal PAMP bolje odgovara signalu opasnosti jer izražava veliku vjerojatnost opasnosti, a nekrotični signal se treba pojaviti u znatno većoj koncentraciji za isti učinak. Signal sigurnosti postoji samo kod algoritma dendritičnih stanica, dok drugi algoritmi izražavaju slične karakteristike pomanjkanjem prisustva signala opasnosti u određenom vremenskom periodu ili drugim oblicima prostornog okruženja. Jedna od mogućnosti je i korištenje negativne vrijednosti signala opasnosti kao signala sigurnosti što dodatno smanjuje broj signala sustava, ali ipak ostavlja mogućnost interpretacije ulaznog signala normalne funkcije i pogrešnog prepoznavanja. U slučaju da je smisao učinka signala opasnosti i signala sigurnosti suprotan, ovo je izvedivo u inačicama modela koje koriste oba signala. Predložena ideja je načelno u skladu s težinskim faktorima procesiranja ulaznih signala algoritma dendritičnih stanica (Tablica 4.4) i imunološkim procesima u prirodi. Kao što se može uočiti signal sigurnosti djeluje na sazrijevanje dendritičnih stanica u poluzrelo stanje, ali djeluje i na supresiju sazrijevanja u zrelo stanje s negativnim predznakom i većom težinom, poništavajući tako učinak signala PAMP i nekrotičnog signala.

Signal upale algoritma dendritičnih stanica može se predočiti posebnim signalom, a služi kao katalizator procesa potaknutih drugim signalima. Sama priroda signala upale je takva da on sam ništa ne potiče ili suzbija, već samo ubrzava i pojačava aktivaciju ili suzbijanje reakcije. Postoje dva pristupa ovom signalu koji oba zanemaruju prirodu signala u strukturnom smislu. U prvom pristupu signal se prepoznaje jednostavnim receptorom koji uočava samo vrijednost signala koja se koristi za umnažanje drugih istovremeno primljenih signala u smislu težinskog faktora. Drugi pristup je da se signal upale uopće ne uočava kao signal, već se promatra kao faktor množenja dolaznih signala opasnosti i potencijalno signala sigurnosti u fazi

pretprocesiranja i izdvajanja značajki. U tom slučaju signal nikad ne bi ni bio poslan pa ne bi trebao biti ni primljen, već je dolazni signal opasnosti ili sigurnosti uvećan u mjeri određenoj snagom signala upale. Podrazumijeva se da ova ideja dodatno reducira potrebu za izgradnjom receptora signala upale i reducira broj signala u modelu.

Signal preživljavanja algoritma TLR je vrlo nespecifičan i praktički može izražavati svojstva pozitivne ili negativne selekcije, ovisno o izvedbi. Ovaj signal implicitno je sadržan u drugim oblicima signalizacije modela pa ga se neće značajnije isticati, ni u smislu proizvođača takvog signala, a posljedično ni u smislu receptora.

Signal početka sazrijevanja, odnosno kostimulacijski signal ili CSM ima glavnu ulogu u odluci o početku akcije sazrijevanja dendritične stanice usporedbom s migracijskom pragom. Uočava se da se njegova vrijednost može izvesti kao težinska funkcija sva tri ulazna signala, s time da prema imunološkim istraživanjima težinski faktori signala PAMP i signala sigurnosti imaju veću vrijednost od težinskog faktora signala opasnosti. Promatrajući rezultate različitih istraživanja može se zaključiti da su načelno težinski faktori signala PAMP i signala sigurnosti usporedivi po vrijednosti, dok težinski faktor signala opasnosti ima vrijednost od 50% do 100% vrijednosti navedenih signala. Javlja se i ideja korištenja alternativnog načina odluke početka akcije sazrijevanja, a moguće je da se signal CSM konstruira iz signala sigurnosti i signala opasnosti, odnosno zbroja njihovih vrijednosti [74].

Signali poticanja i suzbijanja aktivacije reakcije imaju ulogu u diferencijaciji limfocita T te se ne mogu uspoređivati s drugim tipovima signala, budući da je njihova uloga jasna i definirana.

Na temelju navedenih spoznaja došlo se do ideja korištenja objedinjenih uloga signala u predloženom modelu, što je prikazano u sljedećim potpoglavljima.

6.2.3. Konceptualni opis modela

U konceptualnom opisu modela objašnjeno je koji su osnovni elementi i imunološki mehanizmi koji se nad modelom primjenjuju. Načelno, u modelu se koriste analogije antigena, imunoloških stanica i imunoloških signala.

Model koristi dvije vrste imunoloških stanica predstavljenih osnovnim elementima, a to su *dendritične stanice* koje predstavljaju osnovne elemente procesa urođene imunosti i *limfociti T* koji predstavljaju osnovne elemente mehanizama stečene imunosti. Iako urođeni i stečeni mehanizmi djelomično djeluju autonomno, osnova funkcioniranja sustava kao cjeline temelji se na njihovoj interakciji prijenosom poruka ostvarenom kroz prepoznavanje i signalizaciju međusobnih podatkovnih uzoraka i signala. U općem smislu može se utvrditi da mehanizmi urođene imunosti upravljaju mehanizmima stečene imunosti, budući da ponašanje elemenata stečene imunosti u velikoj mjeri ovisi i događajima prisutnima kod mehanizama urođene imunosti, a sama ideja je u najvećoj mjeri inspirirana postojećim imunološkim mehanizmima interakcije dendritičnih stanica i limfocita.

Ulaz u sustav predstavljen je *podatkovnim uzorcima* koji ulaze u sustav i *podatkovnim signalima* iz okruženja, koji odgovaraju analogijama *antigena* i *egzogenih signala* kod imunološkog sustava. Podatkovni uzorci nad kojima se izvodi prepoznavanje izvedeni su metaforama antigena i predstavljaju strukturne značajke informacija iz domene problema koji se rješava. Podatkovni signali okruženja koje prepoznaju određene vrste elemenata izvedeni su metaforama egzogenih signala i predstavljaju informacije o stanju okruženja koje utječe na ponašanja elemenata, a time i cjelokupnog sustava. Izlaz iz sustava su rezultatni signali koji se upućuju u okruženje, a predstavljeni su pozivima određenih metoda koje utječu na rješenje u domeni problema. Budući da su pozivi metoda promjenjivi u ovisnosti o željenim akcijama nad okruženjem koje postavlja problem, moguće je da izlaz sustava predstavlja samo zapis podataka koji su rezultat rada sustava, ali se u

stvarnom sustavu, integriranim u domenu problema, može ostvariti i da ti signali i podaci pokreću određene akcije korištene u rješavanju postavljenog problema uporabom konkretnih događaja.

U modelu su prisutni principi raspodijeljenosti ostvareni uporabom *odjeljaka*, u konkretnom slučaju odjeljaka analognih ekstralimfatičnom tkivu i limfatičnim organima. Prilikom implementacije može se iskoristiti više odjeljaka istog značenja ili dodatno odjeljke diferencirati po potfunkcijama. Glavna uloga odjeljaka je grupiranje određenih populacija osnovnih elemenata, koje onda unutar ograničenog okruženja odjeljka izražavaju određeni skup funkcionalnosti. Pogledom s više razine apstrakcije može se govoriti o tome da sami odjeljci izražavaju određene funkcionalnosti, iako su to zapravo funkcionalnosti elemenata koje sadržava, a odjeljak služi samo kao okruženje koje omogućava da se te funkcionalnosti mogu izvršiti, odnosno opskrbljuje elemente s odgovarajućim ulaznim i izlaznim funkcijama te funkcijama prijenosa potrebnih podataka. Pojednostavljivanjem naziva odjeljaka ekstralimfatičnog tkiva i limfatičnih organa može se govoriti o *tkivu* i *limfnom čvoru*, što će se često koristiti kod prikaza mehanizama i principa modela.

Elementi dendritičnih stanica i limfocita T korišteni u ovom modelu mogu sadržavati dvije općenite vrste objekta koji predstavljaju ulazna i izlazna sučelja elemenata, nazvanih *primatelji* ili *receptori (receptors)* i *pošiljatelji* ili *proizvođači (producers)*. Osnovna zadaća primatelja ili receptora je da prepoznaje određene podatkovne uzorke i podatkovne signale te temeljem uspješnog prepoznavanja aktivira određeni proces u elementu. U općem konceptualnom modelu receptori se prema tipu dijele na:

- receptore podatkovnih uzoraka antigenske informacije, RUA (*antigen data pattern receptors*)
- receptore podatkovnih uzoraka predočene antigenske informacije, RUP (*APC data pattern receptors*)

- receptore podatkovnih signala opasnosti, RSO (*danger data signal receptors*)
- receptore podatkovnih signala sigurnosti, RSS (*safe data signal receptors*)
- receptore podatkovnih signala upale, RSU (*inflammation data signal receptors*)
- receptore podatkovnih signala poticanja aktivacije, RSP (*activation data signal receptors*)
- receptore podatkovnih signala poticanja supresije ili deaktivacije, RSD (*deactivation or suppression data signal receptors*)

Osnovna uloga pošiljatelja ili proizvođača je, kao posljednja faza procesa unutar pojedinog elementa, generiranje i slanje određenih podatkovnih uzoraka i podatkovnih signala, koje pomoću receptora mogu prepoznati drugi elementi. U posebnom slučaju, pošiljatelji ne moraju poslati konkretni podatkovni uzorak ili signal, već rezultat njihovog djelovanja može biti pokretanje neke druge akcije pozivom odgovarajuće metode. U općem konceptualnom modelu proizvođači se prema tipu mogu podijeliti na:

- proizvođače podatkovnog uzorka predočenja antigenske informacije, PUP (*APC data pattern producers*)
- proizvođače podatkovnog signala poticanja aktivacije, PSP (*activation data signal producers*)
- proizvođače podatkovnog signala poticanja supresije ili deaktivacije, PSD (*deactivation data signal producers*)

Osnovni elementi dendritičnih stanica i limfociti T ovog modela mogu postojati u nekoliko stanja. Dendritične stanice mogu postojati u *naivnom*, *aktiviranom* i *neaktiviranom* stanju, dok limfociti mogu postojati u *naivnom* stanju dok još nisu bili u kontaktu s antigenom i *aktiviranom* stanju nakon tog kontakta. U skladu s imunološkim nazivljem stanja dendritičnih stanica [126], naivno stanje se može poistovjetiti s nezrelim stanjem, a aktivirano stanje sa

zrelim stanjem dendritičnih stanica, dok se neaktivirano stanje, koje potiče toleranciju i ne aktivira imunološku reakciju stečene imunosti, može nazvati i poluzrelim stanjem. Ovdje se, u skladu s prethodnim opaskama kod principa oblikovanja PO4.3 i PO2.2, može diskutirati o tome je li sazrijevanje i diferencijacija dendritičnih stanica u aktivirano i neaktivirano stanje te aktivacija limfocita T, promjena stanja ili promjena vrste stanice. Budući da se ipak većina osnovnih značajki samog elementa zadržava u ovom modelu ti procesi odražavaju promjenu stanja elementa, a ne vrste.

Svaki odjeljak može sadržavati samo određenu vrstu stanica u određenom stanju, pa tako odjeljak tkiva može sadržavati samo dendritične stanice u naivnom stanju, dok nakon sazrijevanja dendritične stanice u neaktiviranom i aktiviranom stanju mogu postojati samo u odjeljku limfnog čvora. Na sličan način, elementi koji predstavljaju naivne limfocite mogu postojati samo u odjeljku limfnog čvora, dok se nakon aktivacije moraju prebaciti u odjeljak tkiva u aktiviranom obliku.

Kombinacija vrste elementa i njegovog stanja, osim što ograničava postojanje elementa samo u određenom odjeljku, utvrđuje i određene značajke samog elementa, kao što su postojanje određene vrste receptora i proizvođača. Budući da u odjeljku ekstralimfatičnog tkiva postoje podatkovni uzorci antigena i podatkovni egzogeni signali iz okruženja, elementi koji obitavaju u odjeljku tkiva moraju biti u mogućnosti prepoznati takve uzorke i signale. Stoga, u odjeljku tkiva limfociti T u aktiviranom stanju i dendritične stanice u naivnom stanju trebaju sadržavati receptore podatkovnih uzoraka antigenske informacije RUA. Osim toga, dendritične stanice u naivnom stanju imaju mogućnost i prepoznavanja egzogenih podatkovnih signala okruženja pomoću receptora podatkovnih signala opasnosti RSO, signala sigurnosti RSS i signala upale RSU.

Nakon sazrijevanja dendritične stanice prelaze u odjeljak limfnog čvora, a tamo u aktiviranom ili neaktiviranom stanju više ne posjeduju receptore,

već proizvođače. U aktiviranom i neaktiviranom stanju dendritične stanice sposobne su predočiti prepoznati antigenski uzorak, odnosno proizvesti odgovarajući podatkovni uzorak analogan prepoznatom antigenskom uzorku. Iz tog razloga dendritične stanice u limfnom čvoru sadrže proizvođače podatkovnog uzorka predočenja antigenske informacije PUP. Dodatno, dendritične stanice u aktiviranom stanju sposobne su proizvesti i dodatne podatkovne signale analogne interleukinu, konkretno signal aktivacije i signal supresije aktivacije ili deaktivacije. Ti signali proizvode se od strane proizvođača podatkovnog signala poticanja aktivacije PSP, prisutnom kod dendritičnih stanica u aktiviranom stanju, odnosno od strane proizvođača podatkovnog signala poticanja supresije ili deaktivacije PSD, prisutnom kod dendritičnih stanica u neaktiviranom stanju

Osim dendritičnih stanica u aktiviranom i neaktiviranom stanju, u odjeljku limfnog čvora nalaze se i limfociti T u naivnom stanju, koji su sposobni prepoznati antigenske podatkovne uzorke uporabom receptora podatkovnih uzoraka predočene antigenske informacije RUP. Razlika receptora antigenskog podatkovnog uzorka RUA kod limfocita u aktiviranom stanju i receptora podatkovnih uzoraka predočenog antigena RUP je u tome što receptor RUA uočava egzogene uzorke samih antigena u tkivu, dok receptor RUP isključivo prepoznaje podatkovne uzorke predstavljene od samih proizvođača PUP prisutnih samo kod dendritičnih stanica. Budući da se u odjeljku limfnog čvora proizvode i podatkovni signali analogni interleukinu, koje proizvode dendritične stanice u aktiviranom ili neaktiviranom stanju, a koje limfociti T u naivnom stanju moraju biti sposobni prepoznati, za što im služe receptori podatkovnih signala poticanja aktivacije RSP i receptori podatkovnih signala poticanja supresije ili deaktivacije RSD. Signali prepoznati od receptora RSP i RSD koriste kod diferencijacije limfocita T iz naivnog stanja u aktivirano stanje, odnosno neutralizacije apoptozom.

Tablica 6.2 još jednom radi lakšeg snalaženja prikazuje sve elemente, njihova stanja, odjeljke u kojima se smiju nalaziti te receptore i proizvođače koje sadrže.

Tablica 6.2 Osnovni elementi konceptualnog modela

Element	Stanje	Odjeljak	Receptori	Proizvođači
Dendritična stanica	Naivno	Tkivo	RUA RSO RSS RSU	
	Neaktivirano	Limfni čvor		PUP PSD
	Aktivirano	Limfni čvor		PUP PSP
Limfocit T	Naivno	Limfni čvor	RUP RSP RSD	
	Aktivirano	Tkivo	RUA	

6.2.4. Konceptualni opis procesa

U ovom potpoglavlju opisan je osnovni proces u kojem sudjeluju elementi analogni dendritičnim stanicama i limfocitima T unutar odjeljaka sustava.

U odjeljku ekstralimfatičnog tkiva, koji se može smatrati sučeljem prema domeni problema, odnosno prema vanjskom svijetu, predočuju se antigenski uzorci u podatkovnom smislu. Kada dendritična stanica, prisutna u ekstralimfatičnom tkivu samo u naivnom obliku, pomoću receptora podatkovnih uzoraka antigenske informacije RUA prepozna antigenski uzorak, ona automatski ne ulazi u proces sazrijevanja ili diferencijacije, već su za to potrebni određeni signali koji potiču smjer diferencijacije. Iz tog razloga dendritične stanice u ekstralimfatičnom tkivu mogu pomoću receptora podatkovnih signala uočiti i razine egzogenih signala prisutnih u vrijeme i u

okolini prepoznavanja antigenskog uzorka, što je vremensko i prostorno ograničenje zone prepoznavanja. Ako je istovremeno s prepoznavanjem antigenskog uzorka prepoznata i određena razina egzogenih signala, put diferencijacije dendritične stanice se mijenja.

Dendritična stanica u naivnom stanju sadrži receptore podatkovnih signala opasnosti RSO, receptore podatkovnih signala sigurnosti RSS i receptore podatkovnih signala upale RSU. Signali prihvaćeni kroz ova tri tipa receptora određuju daljnji tijek imunološke reakcije na način da prihvata signala opasnosti smatra indikacijom pozitivnog prepoznavanja opasnosti i poticanja aktivacije daljnjeg imunološkog odziva. Na analogan način, prihvata signala sigurnosti se smatra indikacijom negativnog ili pogrešnog pozitivnog prepoznavanja opasnosti te suzbijanja aktivacije daljnjeg imunološkog odziva. Signal upale je u biološkom smislu indikator općeg stanja povišene pozornosti u ekstralimfatičnom tkivu. Predstavljen je prisustvom proinflammatornih citokina te ima ulogu pojačanja jačine preostalih primljenih signala, odnosno signala opasnosti i signala sigurnosti. Signali upale nemaju izravnu ulogu u određivanju smjera diferencijacije i samostalno ne mogu potaknuti niti suzbiti imunološku reakciju, što je u skladu s biološkim modelom [165].

Usporedbom s osnovnim biološkim modelom dendritičnih stanica [126] mogu se uočiti analogije signala opasnosti i signala PAMP, odnosno signala interleukina-12. U imunološkom sustavu molekule PAMP, kao indikator prisutnosti mikroba koji potiču stvaranje signala interleukina-12 i kostimulatornih molekula, imaju jači utjecaj od drugih nekrotičnih signala, odnosno isti broj molekula u jedinici vremena izaziva jači odziv imunološke reakcije. Algoritam dendritičnih stanica prepoznaje oba tipa signala te signale PAMP identificira kao sigurno pozitivno prepoznavanje patogena, a signale opasnosti identificira kao potencijalnu opasnost uz manju težinu kod odluke o diferencijaciji i sazrijevanja dendritičnih stanica. No, za potrebe ovog modela,

zbog pojednostavljenja i dokazane nepotrebnosti potpunih analogija s prirodnim imunološkim sustavom izjednačena su oba tipa te se posljedična produkcija interleukina-12 može smatrati prisustvom opasnosti. Signali sigurnosti prisutni su i kod algoritma TLR i algoritma dendritičnih stanica, ali algoritam dendritičnih stanica dodatno koristi analogiju signala opasnosti i posljedične proizvodnje signala interleukina-10, koji ne samo da potiču diferencijaciju u smjeru poluzrelog stanja, već dodatno koriste negativnu težinu signala u smjeru razvoja zrelog stanja. Ovaj model koristi signale sigurnosti, analogne apoptozi i posljedičnoj proizvodnji signala interleukina-10, na način da oni potiču sazrijevanje dendritične stanice u poluzrelo stanje, ali nužno ne suzbija težinu odluke o usmjerenju diferencijacije u zrelo stanje.

Korištenjem ideje težinskog faktora signala, prisutne kod algoritma dendritičnih stanica, moguće je ostaviti implementatoru konkretnog modela na volju koliko će koji signali imati težinu prilikom odluke o usmjeravanju diferencijacije dendritičnih stanica po primitku signala. U općem slučaju može se smatrati da je dendritična stanica u naivnom stanju sposobna prihvatiti tri tipa signala, od kojih signali opasnosti predstavljaju smjer sazrijevanja u aktivirano stanje, signali sigurnosti predstavljaju smjer sazrijevanja u neaktivirano stanje, dok signali upale samo pojačavaju efekt ostalih signala, ako su takvi primljeni. Ovi procesi prepoznavanja antigenskog uzorka i primitka signala prikazani su na slici osnovnih procesa (Slika 6.1), a signali su prikazani sumarno (Tablica 6.3).

Postoji i alternativna mogućnost za izvedbu signala sigurnosti preuzeta iz ideje algoritma TLR koja ne postoji u algoritmu dendritičnih stanica. Kod nepostojanja adekvatnog ulaznog signala koji bi mogao predstavljati signal sigurnosti i koji ni uz korištenje različitih metoda transformacija i pretprocesiranja nije moguće sintetizirati, može se iskoristiti mehanizam starenja dendritične stanice. U tom slučaju postoji samo signal opasnosti koji se prihvaća i obrađuje na prethodno opisani način, a dendritične stanice koje

su prepoznale antigenski uzorak, čekaju na prepoznavanje tog alternativnog signala opasnosti. Element dendritične stanice sadrži komponentu ekvivalentnu dobi stanice, koja, uz predodređeni životni vijek stanice, može služiti kao okidač pokretanja sazrijevanja u poluzrelo stanje. Ako je duljina životnog vijeka dendritične stanice u naivnom stanju predodređena, a tijekom tog perioda životnog vijeka stanica ne prepozna egzogeni signal opasnosti, onda se takva stanica prebacuju u limfni čvor, ali sazrijeva u neaktivirano stanje. Može se zaključiti da pomanjkanje aktivacije receptora podatkovnih signala opasnosti RSO uzrokuje prelazak dendritične stanice u neaktivirano stanje, koje onda ne potiče daljnju imunološku reakciju, već toleranciju na uzorkovani antigenski uzorak. Egzogeni signal opasnosti u ovom opisu analogan je originalnom opisu signala opasnosti prema teoriji opasnosti [8].

Jedna od mogućih situacija je i nepostojanje adekvatnog ulaznog signala koji može predstavljati signal upale, ali u tom slučaju najjednostavnije rješenje je u zanemarivanju mehanizma pojačavanja preostalih signala i nepostojanju receptora podatkovnih signala upale RSU. Pomanjkanje signala upale ne mora značajno utjecati na rad mehanizma modela, ali njegovo prisustvo može doprinijeti u smislu finog podešavanja prepoznavanja.

Iz svega navedenog se može zaključiti da nakon uspješnog prepoznavanja antigenškog uzorka i primitka egzogenih signala opasnosti ili sigurnosti, dendritične stanice se iz odjeljka tkiva prebacuju u odjeljak limfnog čvora i sazrijevaju u aktivirano ili neaktivirano stanje. Dendritične stanice u odjeljku limfnog čvora, bez obzira na stanje, pomoću proizvođača podatkovnog uzorka predočenja antigenske informacije PUP, predočuju prepoznate i procesirane antigenske uzorke drugim elementima u odjeljku. Limfociti T u naivnom stanju, uporabom receptora podatkovnih uzoraka predočene antigenske informacije RUP sposobni su prepoznati predočene antigenske uzorke. Osim receptora RUP, naivni limfociti T sadrže i receptore podatkovnih signala poticanja aktivacije RSP te receptore podatkovnih

signala poticanja supresije ili deaktivacije RSD. Dendritične stanice u aktiviranom stanju, pomoću proizvođača podatkovnog signala poticanja aktivacije PSP, proizvode signal poticanja aktivacije naivnih limfocita T, koji odgovara biološkom signalu interleukina-12. Analogno, dendritične stanice u neaktiviranom stanju, pomoću proizvođača podatkovnog signala poticanja supresije ili deaktivacije PSD, proizvode signal poticanja deaktivacije ili supresije aktivacije naivnih limfocita T, koji odgovara biološkom signalu interleukina-10.

Kao što egzogeni signali djeluju na diferencijaciju dendritičnih stanica, na sličan način signali aktivacije ili supresije djeluju na diferencijaciju naivnih limfocita T. Ako naivni limfocit pomoću receptora RUP prepozna predočeni antigenski uzorak i paralelno s tim procesom pomoću receptora RSP prepozna signal aktivacije, to je indikator za početak proliferacije većeg broja sukladnih limfocita T u aktiviranom stanju, koji se posljedično prebacuju u odjeljak ekstralimfatičnog tkiva. Takvi aktivirani limfociti T klonirani iz naivnog limfocita T sposobni su uporabom receptora podatkovnih uzoraka antigenske informacije RUA izravno prepoznati antigenske uzorke. Originalni naivni limfocit T ne smije napustiti odjeljak limfnog čvora.

Naivni limfocit koji je pomoću receptora RUP prepoznao predočeni antigenski uzorak, a pomoću receptora RSD prepoznao signal supresije aktivacije, ne sudjeluje u proliferaciji sukladnih limfocita T u aktiviranom stanju, već u apoptozi limfocita T. Prepoznati predočeni antigenski uzorak nije koristan i zanemaruje se.

Alternativni pojednostavnjeni mehanizam, koji ne sadrži signal supresije aktivacije, prisutan kod algoritma TLR, može se primijeniti i na izvedeni model. U ovom slučaju naivni limfocit T ne sadrži receptor podatkovnih signala poticanja supresije aktivacije ili deaktivacije RSD, već samo receptor podatkovnih signala poticanja aktivacije RSP. Nepostojanje proizvodnje signala aktivacije može se okarakterizirati kao da nije prepoznat signal

interleukina-12 jer je signal interleukina-10 suzbio njegovu proizvodnju, pa se onda pretpostavlja da predloženi antigenski uzorak nije proizvela dendritična stanica u aktiviranom stanju, već u neaktiviranom stanju. Dendritična stanica u neaktiviranom stanju ne sadrži proizvođač PSP, pa ni ne može proizvesti signal interleukina-12, što za posljedicu ima da se naivni limfocit T neće proliferirati, niti će promijeniti stanje u aktivirano, već se prepoznavanje predložene antigenskog uzorka smatra nekorisnim i naivni limfocit T koji je izvršio prepoznavanje uklanja se iz populacije postupkom analognim apoptozi.

Na temelju opisa signala procesa izvedena je tablica 6.2 koja prikazuje osnovne apstrakcije signala konceptualnog modela preuzete iz prirodnih imunoloških sustava i njihove biološke funkcije:

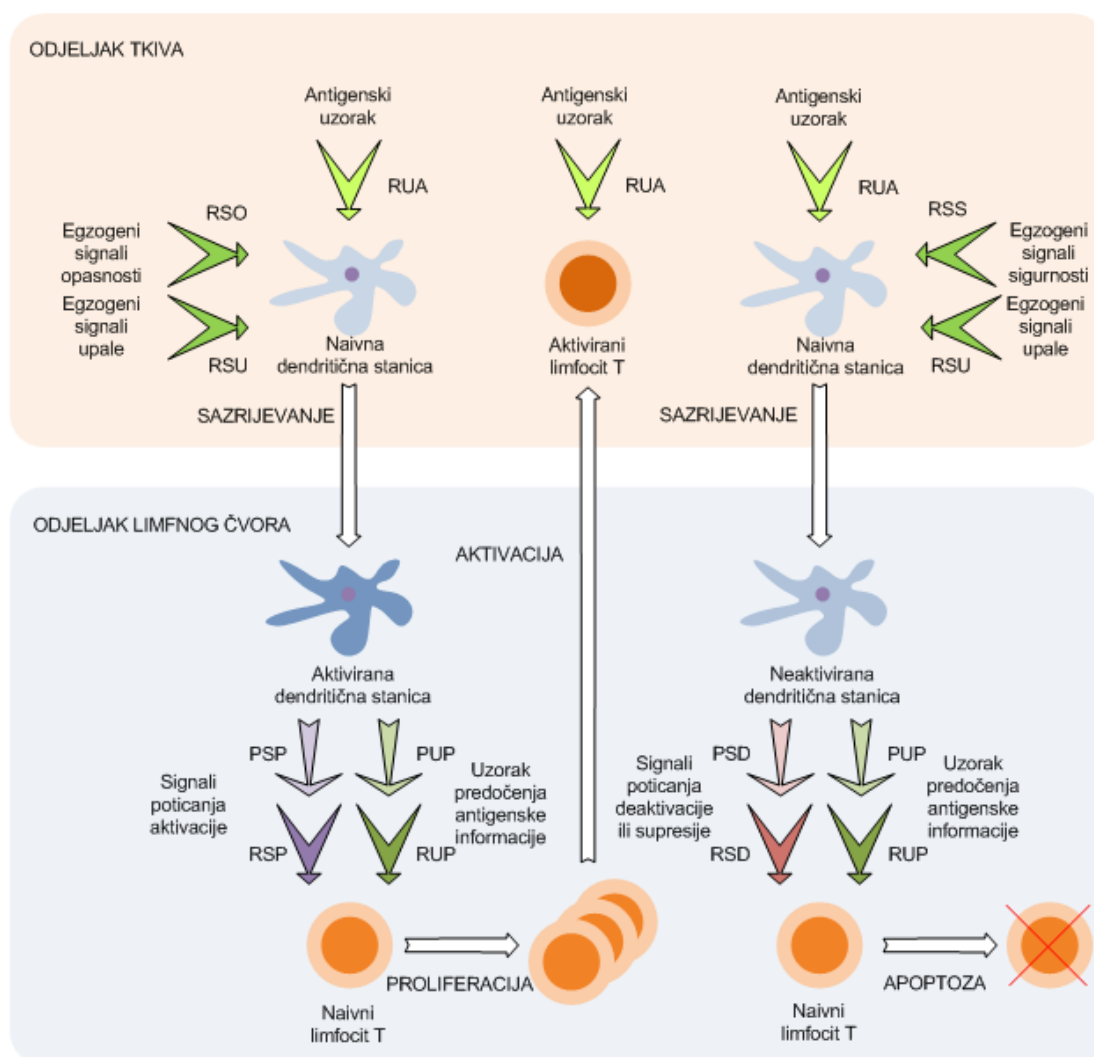
Tablica 6.3 Apstrakcije osnovnih signala konceptualnog modela

Biološki signal	Biološka funkcija signala	Signal izvedenog modela	Funkcija signala kod izvedenog modela
PAMP ili nekrotični signal	Indikator prisutnosti mikroba ili oštećenja tkiva	Ulazni signal opasnosti	Pretpostavke anomalije
Apoptični signal	Indikator zdravog tkiva	Ulazni signal sigurnosti	Normalno funkcioniranje sustava
Proinflamatorni citokin	Indikatori opasnosti u tkivu	Ulazni signal upale	Pojačavanje svih ulaznih signala
Interleukin-12	Indikator poticanja aktivacije reakcije	Izlazni signal poticanja aktivacije	Označavanje antigenskog uzorka za aktivaciju
Interleukin-10	Indikator suzbijanja aktivacije reakcije	Izlazni signal supresije aktivacije	Označavanje antigenskog uzorka za supresiju aktivacije

U prijedlogu modela, a sukladno algoritmu TLR, postoji i uporaba principa analognih signalu preživljavanja čija je uloga u preživljavanju stanica koje su dokazale svoju korisnost. Ovaj princip primjenjiv je na dendritične stanice u aktiviranom i neaktiviranom stanju dokazane učinkovitosti, kojima se produljuje životni vijek, najčešće izvedeno postavljanjem dobi stanice na

inicijalnu vrijednost. Isti princip primjenjiv je i kod naivnih limfocita T koji su pomoću receptora RUP prepoznali predloženi antigenski uzorak, a pomoću receptora RSP prepoznali signal poticanja aktivacije te tako dokazali svoju učinkovitost.

Osnovni prikaz opisanog procesa konceptualnog modela može se prikazati sljedećim dijagramom:



Slika 6.1 Osnovni procesi konceptualnog modela

Ukupni proces prikazan na prethodnom dijagramu može se ukratko predstaviti sljedećim opisom: Dendritične stanice u naivnom stanju koje se nalaze u tkivu prepoznaju antigenske uzorke i signale opasnosti, signale

sigurnosti i signale upale. Ako je stanica prepoznala antigenski uzorak i signal opasnosti potiče se diferencijacija u aktivirano stanje i prelazak u limfni čvor. Ako je stanica prepoznala antigenski uzorak i signal sigurnosti potiče se diferencijacija u neaktivirano stanje i prelazak u limfni čvor. Signali upale samo pojačavaju efekt signala opasnosti i signala sigurnosti pa je moguća izvedba i bez njih. Postoji i alternativna mogućnost bez korištenja signala sigurnosti. Dendritične stanice procesiraju prepoznate antigenske uzorke te ih predočuju naivnim limfocitima T i ovisno o svojem stanju proizvode signale. Dendritična stanica u aktiviranom stanju proizvodi signal aktivacije, a dendritična stanica u neaktiviranom stanju proizvodi signal supresije aktivacije. Naivni limfocit koji prepozna predočeni antigenski uzorak i signal aktivacije, prolifera u više primjeraka i sazrijeva u aktivirano stanje te se vraća u tkivo. Naivni limfocit koji prepozna predočeni antigenski uzorak i signal supresije aktivacije ne prolifera, već se eliminira iz limfnog čvora. Postoji i alternativna mogućnost bez korištenja signala supresije, kada se naivni limfocit eliminira zbog nepostojanja signala aktivacije.

6.3. Izvedba modela u radnom okviru

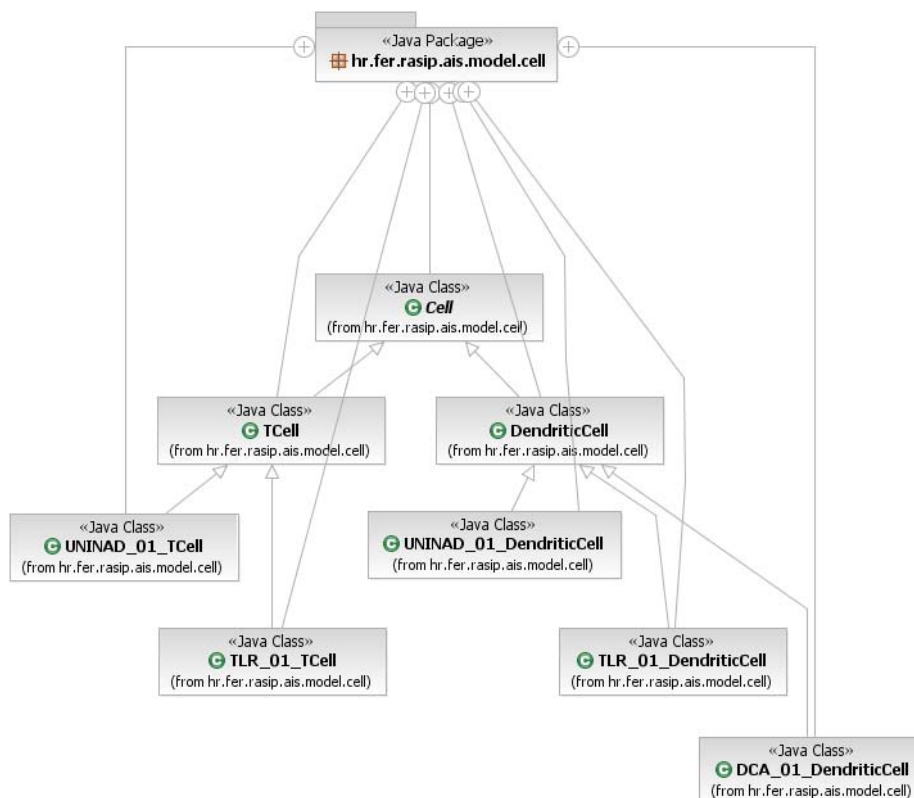
Prilikom izvedbe modela postavlja se pitanje arhitekture i okruženja u kojem se izvodi konkretna implementacija. Na temelju zajedničke, dovoljno generičke podloge, moguće je izgraditi više sličnih modela ili inačica jednog modela koji se tada primjenom na istu domenu problema mogu uspješno uspoređivati. Kao logično rješenje nameće se izgradnja radnog okvira, pa su stoga u potpoglavlju 5.1 predstavljeni postojeći prijedlozi radnih okvira od kojih ovdje ističemo slojeviti radni okvir [50] (Slika 5.1), konceptualni radni okvir i meta-okvir [168, 169] (Slika 5.2 i Slika 5.3) te radni okvir temeljen na principima urođene imunosti [192]. Na temelju analize postojećih istraživanja i ideja nastao je i zajednički radni okvir koji omogućava stvaranje modela umjetnih imunoloških sustava temeljenim na principima urođene i stečene imunosti te njihove kombinacije, koji je predstavljen u potpoglavljima 5.2 i 5.3.

Konceptualni model opisan u potpoglavlju 6.2 izvediv je u predloženom radnom okviru i prateći njegovu arhitekturu poštuje principe oblikovanja opisane u potpoglavlju 5.2.1. Podržane su sve grupe principa oblikovanja, što znači da su podržane principi o populacijama elemenata i signalima (grupa PO1x), o raspodijeljenosti sustava (grupa PO2x), o funkcijama elemenata (grupa PO3x), o životnom vijeku i fazama života elementa (grupa PO4x), o svrsi sustava (grupa PO5x) te najvažnije za ovakav tip modela principi kombiniranja urođene i stečene imunosti (grupa PO6x).

S obzirom da u radnom okviru model i algoritam trebaju biti imenovani, pridružen im je radni naziv UNINAD koji dolazi od početnih slova unifikacije principa urođene i stečene imunosti (*UNified INnate and ADaptive principles*). Tehnološki gledano izvedba modela prati izvedbu radnog okvira predstavljenu u potpoglavlju 5.3. Kao što je već spomenuto izgradnja generičkog modela umjetnog imunološkog sustava i skupa komponenata iz konceptualnog modela zasniva se prije svega na skupu algoritama koji definiraju interakcije komponenata sustava. Izvedba samih elemenata i

algoritama koji njima upravljaju u generičkom smislu omogućava korištenje modela nad raznim područjima primjene. Proces izgradnje modela najčešće započinje opisom samog problema iz domene primjene, što se u ovom slučaju zbog očekivane generičnosti modela ne primjenjuje. Sljedeći korak se odnosi na odabir principa koji će se implementirati, a koji su u slučaju predloženog modela već unaprijed odabrani. Podržani su prvenstveno procesi dendritičnih stanica i limfocita T opisani u konceptualnom modelu, što je vidljivo u prethodnom potpoglavlju 6.2. Temeljem navedenog zapravo se odmah pristupa izgradnji samog modela koja se sastoji od niza koraka.

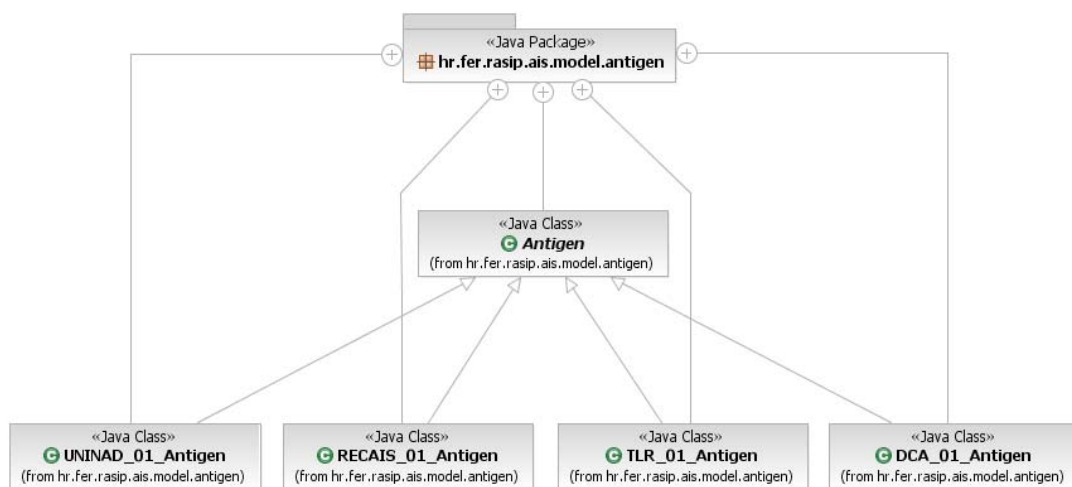
Prvi korak izgradnje se odnosi na odabir strukture i funkcija osnovnih elemenata sustava, konkretno dendritičnih stanica i limfocita T. Elementi stanica izvedeni su kao razredi u potpaketu `cell` paketa `model`. Paket `cell` sadrži osnovni razred `Cell` i njegove podrazrede kao što su `DendriticCell` i `TCell`. Razred `Cell` predočava općeniti generički element stanice, dok podrazred `DendriticCell` predočava generički element dendritične stanice, a podrazred `TCell` predočava generički element limfocita T. Budući da se ovisno o konkretnoj izvedbi modela i prilagodbi domeni primjene pojedine funkcionalnosti i struktura, odnosno oblik zapisa značajki elementa, a time i razredi razlikuju, paket `cell` sadrži niz podrazreda izvedenih iz razreda `DendriticCell` i razreda `TCell`. Ti podrazredi se za izvedbu predloženog modela imenuju sufiksom koji se sastoji od kratice algoritma i dvoznamenkastog broja inačice izvedbe algoritma `nn`, pa su tako primjerice izvedeni podrazredi naziva `UNINAD_nn_DendriticCell` i `UNINAD_nn_TCell`. Na analogan način imenuju se i razredi ostalih izvedenih modela te drugih inačica predloženog modela u radnom okviru (Slika 6.2), pa stoga postoje i drugi nazivi izvedbi elemenata dendritičnih stanica i pripadajućih podrazreda kao što su `TLR_nn_DendriticCell` i `DCA_nn_Dendritic Cell` te drugi nazivi izvedbi elemenata limfocita T i pripadajućih podrazreda kao što je `TLR_nn_TCell`.



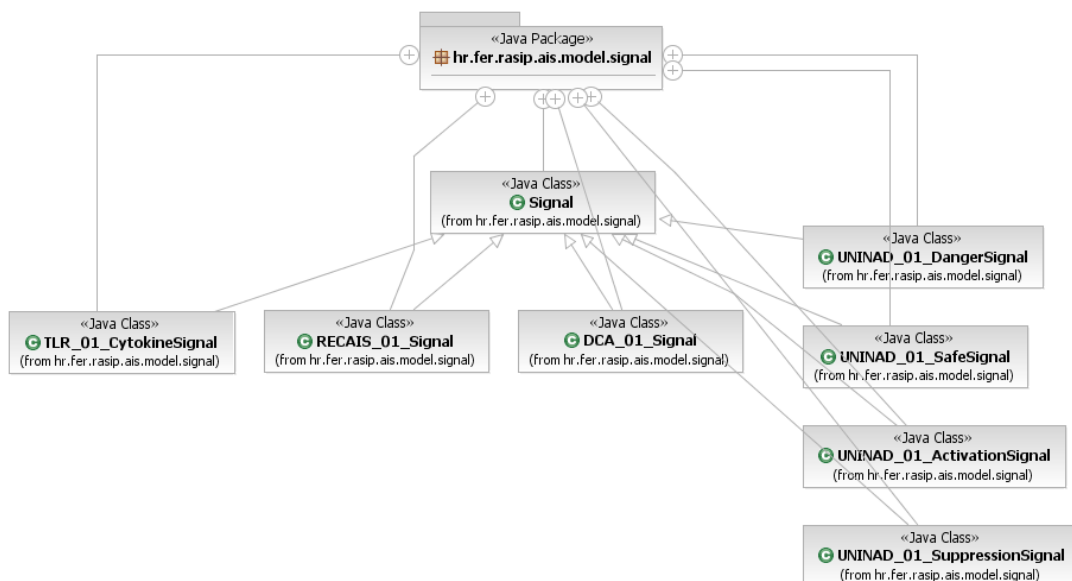
Slika 6.2 Dijagram odabranih razreda paketa `hr.fer.rasip.ais.model.cell`

S obzirom da se podatkovne strukture koje predočavaju antigene i signale također izvode u obliku razreda, stvoreni su potpaketi `antigen` i `signal` koji služe za objedinjavanje svih razreda koji predočavaju antigenske uzorke i podatkovne signale. Potpaket `antigen` paketa `model` sadrži osnovni razred `Antigen`, koji predočava generički element antigenskog uzorka, i sve njegove podrazrede pojedinih izvedbi antigenskog uzorka u različitim oblicima zapisa koji se koriste za različite primjene i algoritme. Tako postoje podrazredi razreda `Antigen` poput `RECAIS_nn_Antigen`, `TLR_nn_Antigen`, `DCA_nn_Antigen` i `UNINAD_nn_Antigen`, gdje `nn` isto označava inačicu izvedbe. Analogno, potpaket `signal` paketa `model` sadrži osnovni razred `Signal`, koji predočava generički podatkovni signal, i sve njegove podrazrede pojedinih izvedbi u različitim oblicima zapisa kao što su primjerice podrazredi `RECAIS_nn_Signal`, `TLR_nn_CytokineSignal` i `DCA_nn_Signal`. Za izvedbu svih pet signala predloženog modela izvedeni

su podrazredi UNINAD_nn_DangerSignal, UNINAD_nn_SafeSignal, UNINAD_nn_InflammationSignal, UNINAD_nn_ActivationSignal i UNINAD_nn_SuppressionSignal, odnosno njihove verzije koje se po broju nn razlikuju ovisno o inačici izvedbe algoritma. Svi osnovni potpaketi paketa model prikazani su grafički u potpoglavlju 5.3 (Slika 5.6), a ovdje su detaljno predstavljeni razredi potpaketa antigen (Slika 6.3) i potpaketa signal (Slika 6.4).



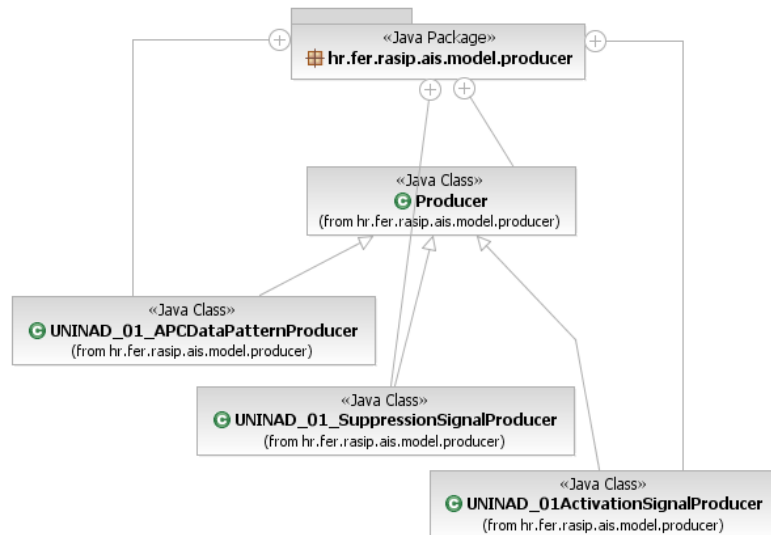
Slika 6.3 Dijagram odabranih razreda paketa hr.fer.rasip.ais.model.antigen



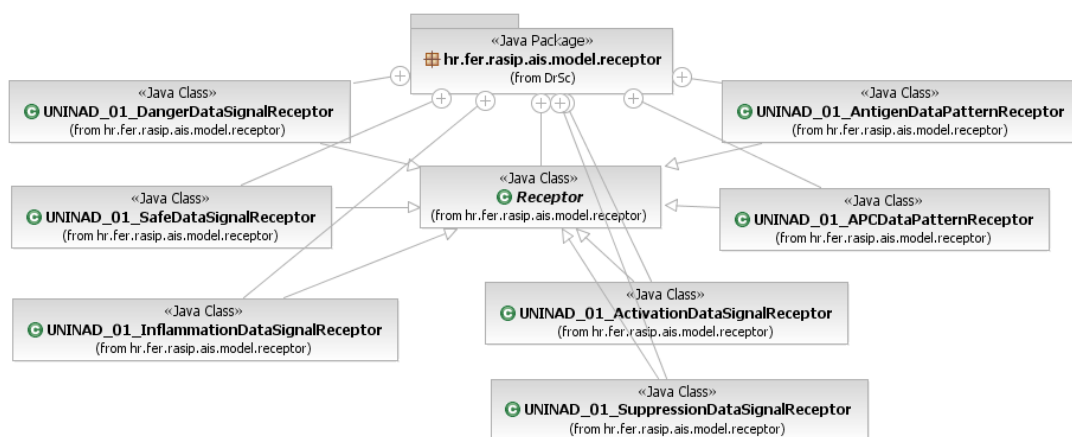
Slika 6.4 Dijagram odabranih razreda paketa hr.fer.rasip.ais.model.signal

Paket `model` sadrži i potpakete `producer` i `receptor` koji služe za objedinjavanje razreda proizvođača i receptora. Paket `producer` sadrži osnovni generički razred `Producer` koji predočava sve oblike proizvođača signala ili predočnika podatkovnih uzoraka i njihove podrazrede kao što su za izvedeni model razredi `UNINAD_nn_APCDataPatternProducer`, `UNINAD_nn_ActivationSignalProducer` i `UNINAD_nn_SuppressionSignalProducer`, koji redom odgovaraju proizvođaču podatkovnog uzorka predočenja antigenske informacije PUP, proizvođaču podatkovnog signala poticanja aktivacije PSP i proizvođaču podatkovnog signala poticanja supresije ili deaktivacije PSD. Uloga proizvođača je u posljednjoj fazi procesa pojedinog elementa kroz generiranje i slanje podatkovnih uzoraka ili podatkovnih signala. Ovisno o implementaciji metode slanja podatkovnih uzoraka ili signala mogu se zamijeniti pokretanjem neke druge interne ili eksterne akcije, odnosno metode. Paket `receptor` sadrži osnovni generički razred `Receptor` koji predočava element i funkcije receptora te njegove podrazrede kao što su u slučaju izvedenog modela `UNINAD_01_AntigenDataPatternReceptor`, `UNINAD_01_APCDataPatternReceptor`, `UNINAD_01_DangerDataSignalReceptor`, `UNINAD_01_SafeDataSignalReceptor`, `UNINAD_01_InflammationDataSignalReceptor`, `UNINAD_01_ActivationDataSignalReceptor` i `UNINAD_01_SuppressionDataSignalReceptor`. Navedeni razredi redom odgovaraju receptoru podatkovnih uzoraka antigenske informacije RUA, receptoru podatkovnih uzoraka predočene antigenske informacije RUP, receptoru podatkovnih signala opasnosti RSO, receptoru podatkovnih signala sigurnosti RSS, receptoru podatkovnih signala upale RSU, receptoru podatkovnih signala poticanja aktivacije RSP i receptoru podatkovnih signala poticanja supresije ili deaktivacije RSD. S obzirom da samo određeni elementi u određenom stanju sadrže proizvođače i receptore, nad `model` su postavljena ograničenja koja onemogućavaju funkciju određenih proizvođača ili receptora ako se objekt ne nalazi u odgovarajućem stanju. Tablica 6.2

prikazuje funkcije određenih proizvođača ili receptora koje su omogućene u pojedinim stanjima elemenata.



Slika 6.5 Dijagram razreda algoritma UNINAD paketa hr.fer.rasip.ais.model.producer



Slika 6.6 Dijagram razreda algoritma UNINAD paketa hr.fer.rasip.ais.model.receptor

U modelu postoje i ograničenja, odnosno kontrolni mehanizmi koji onemogućuju da elementi, odnosno objekti u određenom stanju budu pridruženi pojedinom odjeljku. Tako se odjeljku limfnog čvora ne mogu pridružiti objekti dendritičnih stanica u naivnom stanju, niti objekti limfocita T u aktiviranom stanju. Analogno, odjeljku tkiva se ne mogu pridružiti objekti dendritičnih stanica u aktiviranom ili neaktiviranom stanju, niti objekti limfocita

T u naivnom stanju. Povežu li se ova ograničenja s navedenima u prethodnom odlomku, može se zaključiti da su funkcije određenih proizvođača ili receptora onemogućene i objektima pridruženim određenim odjeljcima. Ovo dodatno osigurava ispravno funkcioniranje algoritma i onemogućava nenamjerne pogreške u implementaciji.

Nakon što su odabrane strukture osnovnih elemenata, pristupa se odabiru oblika zapisa značajki elemenata. Kao što je već objašnjeno i u potpoglavlju 3.2.1 elementi se mogu zapisati na razne načine, a konkretna izvedba modela koristi binarni oblik zapisa, numerički realni oblik zapisa i kombinirani oblik zapisa, dok se uz određene preinake može podržati i simbolički oblik zapisa, što je u skladu s korištenim oblicima zapisa u radnom okviru kao što je objašnjeno u potpoglavlju Oblici zapisa i mjere udaljenosti elemenata.

Primjena imunoloških mehanizama konceptualnog modela izvedena je u objektnom orijentiranom programskom jeziku, a zbog jednostavnosti prikaza predstavljena je u sljedećem poglavlju putem pseudokoda. Istraživana je i mogućnost prikaza scenarija interakcije elemenata kao u nekim drugim kompleksnim sustavima, najčešće korištenjem različitih oblika zapisa u jeziku UML. Primjer su razni oblici grafičkih zapisa jezikom AUML (Agent UML) [147] koji se koristi kod višeagentskih sustava, no ta diskusija izlazi izvan opsega ovog istraživanja i rada.

Usporedba modela zasnovanih na kombinaciji urođene i stečene imunosti kao što je model predstavljen u ovom radu ili samo jedne od njih, moguća je ako se koristi isti oblik zapisa značajki, odnosno podataka. Također izmjena pojedinih algoritama u modelu može se izvesti jednostavnom zamjenom algoritama ako se izvode nad istim oblikom zapisa vektora značajki. Budući da se elementi većine izvedenih modela i algoritama mogu zapisati korištenjem binarnog oblika zapisa, numeričkog realnog oblika zapisa i kombinacije ta dva oblika zapisa, dok god dva algoritma koriste isti

zapis elemenata oni su jednostavno izmjenjivi. Tako se relativno jednostavno mogu zamijeniti algoritmi pozitivne, negativne i klonalne selekcije drugim oblicima.

Na kraju, kada je model uspješno izgrađen, rezultati izvođenja, odnosno simulacije modela mogu se iskoristiti kako bi se rješenje reverzno preslikalo na domenu problema i služilo svojoj osnovnoj svrsi.

6.4. Izvedba metoda modela

Algoritam predloženog modela izvediv je korištenjem niza metoda koje su u ovom potpoglavlju prikazane pseudokodom. Tako su prikazane sljedeće metode:

- Metoda `refreshDendriticCells()` – koristi se za osvježavanje elemenata dendritičnih stanica
- Metoda `refreshTCells()` – koristi se za osvježavanje elemenata limfocita T
- Metoda `mutate()` – koristi se za mutacije vektora značajki
- Metoda `proliferate()` – koristi se kod proliferacije limfocita T

Metoda `refreshDendriticCells()` periodički se poziva kod osvježavanja svih dendritičnih stanica i može se predstaviti pseudokodom:

```
method refreshDendriticCells() {
method refreshDendriticCells() {
  for each dc of DC_T {
    dc.iterations = dc.iterations + 1
    for each RUA of dc {
      for each ag of AG_T {
        if match( ag, RUA ) > rua_th {
          insert( dc.AG_DC, ag )
          remove( AG_T, ag )
        }
      }
    }
    for each RSU of dc {
      for each sg of SG_T {
        if sg.type = INFLAMMATION {
          for each sg' of SG_T {
            if sg'.time in interval ( sg.time ± dt1 )
              AND (sg'.type = DANGER OR
                sg'.type = SAFE) {
              sg'.setValue(
                sg.getValue(), k, sg'.getValue() )
            }
          }
        }
      }
    }
    for each RSO of dc {
      for each sg of SG_T {
        if sg.type = DANGER {
          for each ag of dc.AG_DC {
            if sg.time in interval ( ag.time ± dt2 ) {
```



```

                                RSO.setDanger( ag, sg )
                            }
                        }
                    }
                }
            }
        }
    }
    for each RSS of dc {
        for each sg of SG_T {
            if sg.type = SAFE {
                for each ag of dc.AG_DC {
                    if sg.time in interval ( ag.time ± dt3 ) {
                        RSS.setSafe( ag, sg )
                    }
                }
            }
        }
    }
    select( RSO, rso_th )
    dc.addRSOCumulative()
    select( RSS, rss_th )
    dc.addRSSCumulative()
    if dc.getRSOCumulative () > RSO_th OR
       dc.getRSSCumulative () > RSS_th {
        dc.maturation( DC_LN )
        if dc.getRSOCumulative () > dc.getRSSCumulative () {
            dc.activation( DC_LN )
            dc.PSP.setSignal( SG_LN, dc.getDangerSignal() )
            dc.PUP.setAntigen( AG_LN, dc.getDangerAntigen() )
        } else {
            dc.suppression( DC_LN )
            dc.PSD.setSignal( SG_LN, dc.getSafeSignal() )
            dc.PUP.setAntigen( AG_LN, dc.getSafeAntigen() )
        }
    }
}
for each dc in DC_LN {
    dc.iterations = dc.iterations + 1
    if dc.type = active & dc.iterations >= a_dc_lifespan {
        remove( DC_LN, dc )
    }
    if dc.type = n_active & dc.iterations >= na_dc_lifespan {
        remove( DC_LN, dc )
    }
}
}

```

gdje funkcija `insert(A, a)` dodaje element `a` skupu `A`, funkcija `remove(A, a)` briše element `a` iz skupa `A`, funkcija `match()` uspoređuje uzorak i receptor, funkcija `getValue()` dohvaća vrijednost, funkcija `setValue()` postavlja vrijednost, funkcija `setDanger()` postavlja antigen u kontekstu opasnosti, funkcija `setSafe()` postavlja antigen u kontekstu sigurnosti, funkcija `addRSSCumulative()` osvježava kumulativnu vrijednost signala sigurnosti, funkcija `getRSSCumulative()` dohvaća kumulativnu

vrijednost signala sigurnosti, funkcija `addRSOCumulative()` osvježava kumulativnu vrijednost signala opasnosti, funkcija `getRSOCumulative()` dohvaća kumulativnu vrijednost signala opasnosti, funkcija `select()` odabire komponente, funkcija `maturation()` potiče sazrijevanje, funkcija `activation()` potiče aktivaciju, funkcija `suppression()` potiče supresiju, funkcija `setSignal()` postavlja signal proizvođača, funkcija `setAntigen()` postavlja antigenski uzorak proizvođača, `dc` označava dendritičnu stanicu, funkcija `getDangerSignal()` dohvaća pohranjene signale opasnosti, funkcija `getSafeSignal()` dohvaća pohranjene signale sigurnosti, funkcija `getDangerAntigen()` dohvaća pohranjene antigene u kontekstu opasnosti, funkcija `getSafeAntigen()` dohvaća pohranjene antigene u kontekstu sigurnosti, `iterations` je broj iteracija životnog ciklusa, `RUA` receptor antigenskog uzorka, `RSU` receptor signala upale, `RSO` receptor signala opasnosti, `RSS` receptor signala sigurnosti, `RUP` receptor predočenog antigenskog uzorka, `PUP` proizvođač predočenja antigenskog uzorka, `PSP` proizvođač signala poticanja aktivacije, `PSD` proizvođač signala poticanja supresije, `ag` antigen, `sg` i `sg'` signali, `type` tip elementa, `time` vremenski zapis, `AG_T` skup antigena u tkivu, `AG_LN` skup antigena u limfnom čvoru, `DC_T` skup dendritičnih stanica u tkivu, `DC_LN` skup dendritičnih stanica u limfnom čvoru, `SG_T` skup signala u tkivu, `SG_LN` skup signala u limfnom čvoru, `AG_DC` skup antigena pridruženih dendritičnoj stanici, `DANGER` tip signala opasnosti, `SAFE` tip signala sigurnosti, `INFLAMMATION` tip signala upale, `rua_th` prag receptora RUA, `rso_th` prag receptora RSO, `RSO_th` prag kumulative receptora RSO, `rss_th` prag receptora RSS, `RSS_th` prag kumulative receptora RSS, `dt1` prag bliskosti signala, `k` faktor pojačanja signala upale, `dt2` prag bliskosti signala opasnosti i antigena, `dt3` prag bliskosti signala sigurnosti i antigena, `a_dc_lifespan` maksimalna starost aktivirane dendritične stanice, `na_dc_lifespan` maksimalna starost neaktivirane dendritične stanice.

Metoda `refreshTCells()` periodički se poziva i koristi se za osvježavanje stanja elemenata limfocita T, a prikazana je sljedećim pseudokodom:

```
method refreshTCells() {
  for each tc in TC_LN {
    tc.iterations = tc.iterations + 1
    if tc.iterations >= n_tc_lifespan {
      remove( TC_LN, tc )
      tc = newTC()
      insert( TC_LN, tc )
    }
    for each RUP of tc {
      for each ag of AG_LN {
        if match( ag, RUP ) > rup_th {
          if tc.isRSPActive() {
            tc.activation( TC_T, ag )
            insert( TC_T, tc )
            remove( TC_LN, tc )
            tc_new = newTC()
            insert( TC_LN, tc_new )
            remove( AG_LN, ag )
          }
          if tc.isRSDActive() {
            tc.suppression( ag )
            remove( TC_LN, tc )
            tc_new = newTC()
            insert( TC_LN, tc_new )
            remove( AG_LN, ag )
          }
        }
      }
    }
  }
  for each tc in TC_T {
    tc.iterations = tc.iterations + 1
    if tc.iterations >= a_tc_lifespan {
      remove( TC_T, tc )
    }
    for each ag in AG_T {
      if match( ag, RUP ) > rup_th {
        t.iterations = 0
        break
      }
    }
  }
}
```

gdje su istoimene funkcije, varijable i konstante definirane kao kod metode `refreshDendriticCells()`, funkcija `newTC()` stvara novi limfocit T, funkcija `isRSPActive()` provjerava aktivnost receptora RSP, funkcija `isRSDActive()` provjerava aktivnost receptora RSD, `tc` i `tc_new` su limfociti

T , RUP receptor predočenja antigenskog uzorka, TC_T skup limfocit T u tkivu, TC_{LN} skup limfocita T u limfnom čvoru, rup_{th} prag receptora RUP , a $a_{tc_lifespan}$ maksimalna starost aktiviranog limfocita T .

Metode mutacije i proliferacije prisutne su i kod drugih algoritama, a ovdje su iskorištene postojeće metode kloniranja i mutacije izvedene u modelu RECAIS, koje su dodatno prilagođene i drugim oblicima vektora značajki koji se kod algoritma RECAIS ne koriste. Metoda mutacija služi stvaranju mutiranih klonova kod generiranja novih elemenata ili promjene postojećih. Metoda mutacije `mutate()` mutira element ovisno o funkciji afiniteta, faktoru broja značajki koje se mutiraju i faktoru mutacije. Vrijednost jačine mutacije pojedine značajke je proporcionalna afinitetu, a dobiva se množenjem funkcije afiniteta faktorom mutacije. Pseudokod metode `mutate()` može se zapisati kao:

```
method mutate ( m, f, r, cM, cMN ) {  
    fn = norm( f, r )  
    n = round( cM / fn )  
    I = randMoreInt( m.size, cMN )  
    for each i in I {  
        new_m_feature = mut( m.feature( i ), n )  
        m.feature( i ) = new_m_feature  
    }  
    return m  
}
```

gdje funkcija `norm(x, r)` normira vrijednost x u ovisnosti u rasponu vrijednosti r , funkcija `round(x)` zaokružuje vrijednost argumenta x na cjelobrojnu vrijednost, funkcija `randMoreInt(x, y)` iz cjelobrojnog intervala od 0 do x vraća y cjelobrojnih vrijednosti, funkcija `mut(f, c)` mutira značajku f ovisno o faktoru jačine mutacije c , m element predviđen za mutaciju, f funkcija afiniteta, r raspon funkcije afiniteta, cM faktor mutacije, cMN cjelobrojni faktor broja značajki koje se mutiraju, `m.feature(i)` i -ta značajka elementa m , te `m.size` ukupan broj značajki elementa m .

Metoda `proliferate()` koristi se za stvaranje istovjetnih klonova originalnog elementa u ovisnosti o funkciji afiniteta i faktoru kloniranja. Broj elemenata klonova koji se vraćaju u sustav proporcionalan je afinitetu elementa koji se klonira u odnosu na element usporedbe i obrnuto proporcionalan udaljenosti elemenata, a dobiva se množenjem normirane funkcije afiniteta faktorom kloniranja. Pseudokod metode `proliferate()` može se zapisati kao:

```
method proliferate ( m, f, r, cC ) {  
    C = ∅  
    fn = norm( f, r )  
    n = round( fn * cC )  
    for i = 1 to n {  
        insert( C, m )  
    }  
    return C  
}
```

gdje funkcija `norm(x, r)` normira vrijednost x u ovisnosti u rasponu vrijednosti r , funkcija `round(x)` zaokružuje vrijednost argumenta x na cjelobrojnu vrijednost, funkcija `insert(A, a)` dodaje element, odnosno vektor značajki a ili skup elemenata a skupu A , m element predviđen za kloniranje, f funkcija afiniteta, r raspon funkcije afiniteta, C skup klonova elementa, te cC faktor kloniranja.

7. Primjena modela

Model umjetnog imunološkog sustava temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti predstavljen u ovom radu može se iskoristiti za razne računalne probleme od kojih ovdje ističemo određene slučajeve koji pripadaju u domenu klasifikacije podataka. Model je zasnovan na dobrim iskustvima i mehanizmima postojećih modela umjetnih imunoloških sustava, a naročito modela temeljenih na kombinaciji urođene i stečene imunosti korištenjem signalizacije, teorije opasnosti, izgradnje imunološkog tkiva i mehanizama predočnih stanica antigena, a primjena na područje klasifikacije podataka je već poznata kod drugih oblika umjetnih imunoloških sustava.

U ovom poglavlju opisane su nužne prilagodbe predloženog modela kako bi uspješno rješavao određene probleme klasifikacije te je objašnjeno kako se došlo do tih prilagodbi, opisani su bitni koraci i principi modeliranja. Također, objašnjene su potrebne modifikacije radnog okvira potrebne za prilagodbu određenom računalnom problemu poput prikazanog područja primjene na klasifikaciju podataka te je prikazana izvedba samog modela za ovu primjenu. Opisane su specifičnosti nekih izdvojenih problema klasifikacije, poput sustava preporuka i klasifikacije sadržaja portala Weba. Predstavljene su rezultati izvedenog modela nad različitim oblicima ulaznih podataka, koji su analizirani i uspoređeni s rezultatima sličnih modela. Model je vrednovan, a dani su i prijedlozi poboljšanja modela, kao i prijedlozi alternativnih mogućnost primjena te je na kraju dana ukupna ocjena izvedenog modela i radnog okvira.

7.1. Prilagodba modela domeni primjene

U ovom potpoglavlju bit će objašnjena evaluacija modela nad konkretnim računalnim problemom kao što je klasifikacija podataka. Prvo je potrebno izvesti određene prilagodbe modela području primjene, pri čemu su opisani principi modeliranja i koraci koji ih slijede. Objašnjene su potrebne modifikacije modela i radnog okvira potrebne za prilagodbu određenom računalnom problemu klasifikacije podataka te je prikazana izvedba samog modela za ovu primjenu. Izdvojene su specifičnosti problema klasifikacije poput sustava preporuka i klasifikacije sadržaja portala Weba nad kojima je model testiran.

7.1.1. Prilagodba modela

Kada je riječ o prilagodbi modela konkretnoj domeni primjene, podrazumijeva se da općeniti koraci uključuju detaljnu analizu problema, odabir oblika i vrsta zapisa ulaznih podataka, procjenu adekvatnosti funkcioniranja izvedenih procesa i mehanizama modela nad ulaznim podacima u originalnom ili transformiranom obliku, a na kraju slijedi ocjena izvedivosti prilagodbe modela te finalna procjena korisnosti očekivanih rezultata i učinkovitosti modela za konkretnu primjenu.

Budući da se općeniti model umjetnog imunološkog sustava može definirati odabirom reprezentacije komponenata sustava i mehanizama izvođenja, odnosno procedurama i algoritmima umjetnih imunoloških principa, prilikom osmišljavanja konceptualnog opisa modela neke postavke već su bile unaprijed definirane. Prije svega to se odnosi na postojeće mogućnosti zapisa svojstava i značajki elemenata u nekom od oblika prilagodljivim za računalnu obradu, pri tome misleći na postojeće oblike zapisa opisane u potpoglavlju 3.2.1 kao što su binarni, numerički cjelobrojni, numerički realni i simbolički oblik zapisa te sve kombinacije istih. S druge strane, postojeći

analizirani algoritmi kao što su algoritam RECAIS, algoritam TLR i algoritam dendritičnih stanica odredili su okvir unutar kojeg leži područje istraživanja, a time i mogućnosti osnovnih mehanizama, koji dakako mogu u određenoj mjeri biti nadograđeni novim idejama, ali se općeniti način funkcioniranja ne bi trebao značajno mijenjati jer bi to značilo značajan iskorak izvan opsega istraživanja.

Na temelju ovih pretpostavki, uvidjela su se postojeća ograničenja postojećih modela i ograničenja kod izrade novog modela koja su postavljena samim načinom funkcioniranja i dosadašnjih spoznaja iz područja izgradnje modela umjetnih imunoloških sustava, pogotovo spomenutih algoritama. Osim toga, naglasak je kod ovog istraživanja stavljen na izgradnju izvedivog modela kombinacije mehanizama urođene i stečene imunosti te pratećeg algoritma, a ne na optimalno rješavanje zadatka iz domene problema dodatnim tehnikama koje su izvan opsega istraživanja i principa umjetne imunologije. Kada se prihvatilo da postoji općeniti koncept modela umjetnog imunološkog sustava koji će se koristiti kod izgradnje prilagođenog modela i kada su definirani imunološki principi koji se mogu koristiti za rješavanje problema, došlo je do pitanja adekvatnosti predloženog modela za primjenu u klasifikaciji. Posebna diskusija o ovoj temi dana je u sljedećem potpoglavlju, a ovdje se fokusira na opis mogućih prilagodbi na postojećem modelu, koje nisu nužno ograničene na probleme klasifikacije i koje značajnije ne utječu na funkcioniranje modela umjetnog imunološkog sustava kako ne bi narušile korisnost njegovih mehanizama za pronalazak rješenja problema.

U koraku analize prilagodbe modela izrađena je lista komponenata sustava i mehanizama koji se mogu mijenjati drugim sukladnim komponentama ili mehanizmima, a da se ne naruši osnovna ideja imunoloških principa. Zaključilo se da je u kontekstu prilagodbe moguće izvršiti sljedeće prilagodbe modela, a koje u konačnici ne bi trebale narušiti osnovne principe koncepta kombinacije mehanizama urođene i stečene

imunosti, odnosno da su moguće sljedeće promjene dijelova i značajki modela:

- Promjena oblika i vrsta zapisa podataka u modelu
- Promjena struktura podataka uzoraka prepoznavanja i egzogenih signala
- Odabir alternativnih mehanizama i algoritama imunoloških principa koji su u skladu s osnovnih principima
- Odabir alternativnih načina prepoznavanja uzoraka i signala
- Odabir alternativnih načina odabira elemenata za akcije u sustavu
- Promjena raznih parametara mehanizama, na primjer maksimalne brojnosti populacija elemenata

Svaka od navedenih stavaka ima različitu kompleksnost zahvata, pa se tako kod promjena oblika i vrsta zapisa podataka u modelu moraju mijenjati praktički svi povezani procesi, poput prepoznavanja i proizvodnje podatkovnih uzoraka i signala jer postojeća struktura receptora i proizvođača ne odgovara novim oblicima zapisa. Ako se prilagodba modela zasniva na prilagođavanju oblika zapisa elemenata obliku i vrsti zapisa ulaznih podataka, onda je to u općem slučaju puno opsežniji zahvat nego kad se oblik i vrsta zapisa ulaznih podataka prilagođava obliku zapisa elemenata u modelu. Ako su ulazni podaci, kao što je najčešće slučaj, prikazani u numeričkom cjelobrojnom ili realnom obliku zapisa, zapisu pomoću kategorija ili nekom trećem kombiniranom obliku navedenih zapisa, onda se svi elementi koji služe za pohranu ulaznih podataka moraju prilagoditi tom obliku, a nakon toga i svi povezani procesi te već spomenuti receptori i proizvođači. Bitno je uočiti da se pri tome sami algoritmi ne mijenjaju jer bi to narušilo izvedene principe imunosti, ali se mijenja zapis podataka u elementu, pa se time potencijalno mijenja i smisao podatkovnih uzoraka, odnosno signala. Podrazumijeva se da se temeljem promjene struktura zapisa podataka u elementima i posljedične promjene predočnika, proizvođača i receptora, u

određenoj mjeri mijenjaju i procesi prepoznavanja te mjere koje služe kod izračuna sličnosti pojedinih podatkovnih uzoraka ili signala.

Nakon analize problema i analize modela pristupa se izvedbi prilagodbe modela, koja se u općem slučaju može opisati sljedećim koracima:

1. Odabir oblika i vrsta zapisa podataka u modelu
2. Odabir tipova i oblika zapisa osnovnih elemenata
3. Odabir oblika struktura podataka koje će se koristiti za podatkovne uzorke i signale
4. Odabir funkcija imunoloških principa koji će se podržati
5. Odabir korištenih umjetnih imunoloških mehanizama i algoritama
6. Odabir načina grupiranja elemenata u populacije
7. Odabir odjeljaka koji se koriste za pohranu populacija
8. Odabir principa prepoznavanja te receptora
9. Odabir principa predočavanja i signalizacije te proizvođača
10. Odabir metoda i načina odabira elemenata
11. Odabir metoda i načina metadinamičnosti, slučajnog generiranja i nesigurnosti sustava
12. Odabir načina prihvata i predstavljanje rezultata
13. Odabir parametara rada modela sustava
14. Kombiniranje svih navedenih odabira u izvedivi model
15. Pokretanje i testiranje modela s probnim podacima

Kao što je vidljivo u prethodnom popisu, nakon što se izvede odabir svih navedenih značajki iz popisa može se pristupiti izvedbi prilagodbe modela te pokretanju i testiranju s probnim podacima. Ako su eksperimenti uspješni, model se može primijeniti na stvarne podatke iz domene problema te se može dalje eksperimentirati promjenom navedenih značajki. Nakon uspješne izvedbe modela i eksperimenata na kraju je moguće izvesti reverzno preslikavanje rezultata rješenja iz domene modela u domenu

rješavanog problema, uz potencijalnu interpretaciju ili transformaciju rezultata u oblik iskoristiv u domeni problema.

Kod primjene na neku drugu domenu problema potrebno je ponovno proći kroz sve navedene analize i korake, kako bi se ponovno ispitala izvedivost modela koja za posljedicu može, ali i ne mora imati uspješnu izvedbu modela za novu primjenu.

7.1.2. Primjena modela domeni problema klasifikacije

Umjetni imunološki sustavi već su dokazali svoju učinkovitost u rješavanju problema klasifikacije, a jedan od najpoznatijih predstavnika iz ove domene primjene je sustav AIRS [197, 201] koji se pokazao vrlo uspješnim [70]. Iz tog razloga, a i niza drugih razloga poput srodnosti s postojećim primjenama algoritma TLR i algoritma dendritičnih stanica, kao prva potencijalna primjena izvedenog modela izabrana je klasifikacija nepoznatih podatkovnih uzoraka.

Klasifikacija je cilj koji se u općem slučaju postiže nizom postupaka i metodama kao što su uzorkovanje, izdvajanje značajki, prilagodba domeni primjene i interpretacija rezultata, a koje sve zajedno dovode do uspješne klasifikacije. Uobičajeni redoslijed postupaka je da se prvo izvodi preuzimanje podataka, odnosno uzoraka iz domene stvarnog problema, najčešće u okruženju izvan samog sustava. Proces uzorkovanja prikuplja načelno veliki broj podataka različitih oblika zapisa i pohranjuje ga u diskretnom obliku u neki oblik prostora za pohranu uzoraka u podatkovnom obliku. Postupak izdvajanja značajki je dio pretprocesiranja kojim se odabiru pojedine značajke iz ukupnog skupa svih podataka te se pohranjuju u prostor ili skup značajki odabranih za klasifikaciju. Izdvajanje značajki može biti zasnovano na različitim metodama analize i odabira podataka koji su prikladni za korištenje u postupku klasifikacije. Često se značajke nakon

odabira dodatno obrađuju različitim postupcima transformacija kojima se svode na oblik prihvatljiv za ulaz u model sustava klasifikacije.

Klasifikacije postoje u raznim oblicima i varijantama, a neke od najpoznatijih su temeljene na izračunu najmanje udaljenosti, postupku k susjednih uzoraka k NN (*k Nearest Neighbours*), Bayesovom pravilu, neuronskim mrežama te nizom drugih postupaka i metoda. U ovom istraživanju se nije uspoređivalo učinkovitost klasifikacije takvih postupaka s predstavljanim modelima izvedenim u radnom okviru, već se u skladu s prijedlogom [89] pristupilo usporedbi s drugim sličnim modelima umjetnih imunoloških sustava. Razloga za ovo je nekoliko. Izvedeni model sadrži definiran način kako se podacima značajki može pristupiti te iako je moguće izvesti određene preinake osnovne pretpostavke ostaju nepromijenjene. Prije svega to se odnosi na navedene principe oblikovanja u potpoglavlju 5.2.1 od kojih se izdvajaju principi PO1.3 i PO1.5 koji navode da se strukturne značajke izražavaju elementima, a ponašanje signalizacijom. Iz navedenog je razvidno da se kod korištenja drugih oblika, postupaka, mehanizama i metoda klasifikacije ne može izvesti takva podjela. Problem je dvojak, jer se s jedne strane sami ulazni podaci koji se uzorkuju moraju moći prikazati na način da se podijele na strukturne značajke i značajke ponašanja, a s druge strane se i prihvata od strane modela treba izvesti na način da sinkrono ili asinkrono prihvaća takva dva oblika ulaznih podataka. U općem slučaju vrlo je nezahvalno uspoređivati modele temeljene na uzorkovanim podacima koji koriste suštinski različite načine izdvajanja i pripreme značajki kao što je to ovdje slučaj. Iz tog razloga istraživanje i posljedična analiza metoda klasifikacije su ograničeni na modele koji su sukladni po principu osnovnih ideja izvedbe, kao što su odabrani modeli iz porodice umjetnih imunoloških sustava, ali i po principu mogućnosti prihvata podataka nad kojima su izvedene samo određene inačice izdvajanja značajki, većinski temeljene na podjeli na strukturu i ponašanje, odnosno u konkretnoj izvedbi metafore antigenskih uzoraka i egzogenih signala. O izdvajanju značajki i izvedbi

ulaznih podataka strukture i ponašanja više je objašnjeno u potpoglavlju 7.2 gdje se navode mogućnosti korištenja postojećih podataka u smislu antigenskih uzoraka i signala.

Zbog izvedivosti predloženog modela i njegove prilagodbe u ovom istraživanju testirane su jednostavnije dvoklasne klasifikacije. Jedna od budućih prilagodbi modela i daljnjih istraživanja uključuje mogućnost izvođenja višeklasnih klasifikacija, ali one tek moraju biti pomnije istražene kako bi se mogli donijeti zaključci o učinkovitoj izvedbi takvih modela umjetnih imunoloških sustava zasnovanih na kombinaciji urođene i stečene imunosti.

7.1.3. Primjena modela na klasifikaciju podataka za preporuke

Umjetni imunološki sustavi primjenjivi su na područje klasifikacijskih preporučiteljskih sustava temeljem niza značajki, što je i dokazano u prethodnim radovima [25, 27, 133, 134, 137]. Jedna od najznačajnijih značajki je sposobnost raspoznavanja uzoraka koja implicitno podrazumijeva klasifikaciju, što se može odnositi i na podatkovne objekte i na korisnike preporučiteljskog sustava prikazane podatkovnim profilima. Jedinstvenost se ostvaruje kroz aspekt specifičnosti samog sustava u odnosu na bilo koji drugi sličan sustav, ali i s obzirom na specifičnost pojedinog entiteta u sustavu, odnosno objekta preporuke ili korisnika usluge. U slučaju izrade preporuka sustav treba izražavati dodatna svojstva poput tolerancije šuma ulaznih podataka i mogućnost podešavanja točnosti raspoznavanja uzoraka.

Model primijenjen na klasifikaciju preporuka nije izravno primjenjiv na druge probleme klasifikacije s obzirom da zahtijeva točno određeni oblik podataka koji se modelu mehanizmom pretprocesiranja prosljeđuje na načine koji su podržani od strane modela. Prije svega to se odnosi na to da model u općem slučaju prima dva oblika ulaznih podataka: podatke koji se klasificiraju

u obliku antigenskih uzoraka i podatke koji daju informaciju o ponašanju sustava, odnosno korisnika koji usmjeravaju mehanizme učenja i povećanja znanja umjetnog imunološkog sustava u smislu bilježenja, pamćenja i učenja preferencija korisnika.

Ideja primjena modela na sustav klasifikacije preporuka temeljena je na idejama dosadašnjih istraživanja [132, 133, 135] iz ovog područja i algoritmu RECAIS izvedenom za preporuke vijesti. Problem preporuka vijesti se danas koristi na raznolikim sustavima koji su se razvili kao alternativa pisanom mediju dnevnih novina kao što su multimedijски informacijski portali. Iako u načelu novinski članci u dnevnim novinama imaju ulogu vijesti koje se u nešto izmijenjenom formatu predstavljaju i u raznim drugim medijima poput televizije i radija, svejedno se pojavljuje i dosta drugačiji oblik članaka poput raznih osvrtā, kritika i kolumni, koje pripadaju više u domenu popularnih, stručnih ili literarnih radova, a ne služe samo za informiranje krajnjeg korisnika o trenutnim zbivanjima. Osnovna namjena predloženog klasifikacijskog preporučiteljskog sustava za preporuke vijesti odnosi se baš na alternativne oblike isporuke sadržaja u kontekstu dnevnih vijesti, a to su prvenstveno različiti portali Weba čiji pozadinski sustavi podržavaju funkcionalnost autentikacije korisnika, praćenja njegovog ponašanja i mogućnosti prikazivanja personaliziranog sadržaja. No, područja primjene mogu uključivati i razne sustave za preporuke poruka, poruka na forumima, zapisa bloga, stranica sustava pomoći ili općenito stranica sjedišta Weba.

U slučaju prilagodbe modela problemu klasifikacije preporuka pristupilo se metodom nalaženja u sredini (*meet in the middle*), jer s jedne strane postoje gotovi mehanizmi koji rješavaju problem klasifikacije preporuka, a s druge strane modeli umjetnih imunoloških sustava sa svojim značajkama. Tijekom procesa stvaranja elemenata kao što su antigeni, dendritične stanice limfociti ili neke druge metafore objekta ili korisnika iz stvarnog svijeta prolazi se kroz proces izdvajanja značajki i stvaranja podatkovnog entiteta. Sustav

treba odražavati sposobnost zaključivanja o međuzavisnostima entiteta te otkrivanja anomalija u ulaznim podacima, kao i konstantnog učenja zasnovanog na pamćenju prethodnih aktivnosti korisnika. Komponente sustava su zamjenjive korištenjem mehanizama starenja i odumiranja te posljedičnom eliminacijom iz sustava uz stvaranje novih mutiranih klonova koji održavaju razinu koncentracije populacije. Sustav treba održavati i značajke samoodrživosti, robusnosti, samoorganizacije i autonomnosti, uz određenu razinu integracije s okolinom, odnosno ostalim sustavima u okruženju. Dodatno, sustav treba u određenoj mjeri biti otporan na vanjske smetnje, što uključuje i sigurnosne aspekte namjerne zlouporabe i promjene znanja, ali i nenamjerne promjene znanja zbog neistinitih ulaznih podataka ili drugih zakazivanja funkcija pojedinih komponenti sustava uporabom mehanizmima tolerancije na pogreške. Stalna dinamička ravnoteža koncentracija populacija i uzorak ponašanja lovac-lovina omogućuju prilagodljivost sustava novonastalim situacijama, a veliki broj raznovrsnih komponenti koje su logički odvojene daju na značaju raspodijeljenosti sustava.

Izvedba modela klasifikacijskog preporučiteljskog sustava temeljenog na umjetnom imunološkom sustavu prati određene zakonitosti. Prvenstveno je bitan poman odabir dijelova, odnosno komponenti modela sustava kao i njihovih međuzavisnosti, a i prema taksonomiji preporučiteljskih sustava prvi korak je određivanje konkretnih komponenata sustava. Iz korisničkog kuta gledanja prikupljanje informacija o ponašanju korisnika treba biti nenametljivo pa su bolji odabir implicitne metode koje u većini slučajeva ne traže interakciju korisnika. Iz tih razloga eksplicitne metode izravne korisničke ocjene sadržaja i njegove zanimljivosti, kao i upiti prema korisniku za opis vlastitih interesa se ne koriste u predloženom modelu. No zato se koriste implicitne metode praćenja akcija pregleda određenog sadržaja ili njegovog ispisivanja, što se u kontekstu vijesti koje se pregledavaju i čitaju može smatrati iskazivanjem interesa. Osim toga mogu se koristiti implicitne metode

praćenja korisničke navigacije po portalu i istraživanja zanimljivih sadržaja koje mogu pružiti dodatne informacije, ali izvedba navedenih metoda je primjenjiva tek kod dovoljno razgranate strukture portala gdje se navigacijske akcije mogu dovesti u međuzavisnost s određenim sadržajem. Često gotovi sustavi nemaju izgrađenu takvu dodatnu navigaciju, već se u općem slučaju na svakoj stranici prikazuje lista vijesti, odnosno pojedina vijest sa sadržajem, a praćenje je moguće samo na razini kategorija pregleda.

Vrlo je značajan odabir atributa objekata koji se preporučuju jer se na njemu temelji izgradnja vektora značajki samog objekta koji se koristi za usporedbu s interesima korisnika. U modelu preporučiteljskog sustava izgrađenom nad sustavom vijesti na portalu zatvorene zajednice nije prikladno koristiti popise najčešće korištenih objekata jer se sustav vijesti većinom ne ponaša u skladu sa zakonitostima najviše korištenih objekata. Postoje i iznimke od navedenog a odnose se na slučaj općenitih obavijesti i sličnih sadržaja od općeg značaja.

Izgradnja korisničkog profila izvodi se na temelju iskazanih interesa za sadržaje u obliku niza vektora značajki. Pojedini vektor odgovara značajkama objekata koje korisnik smatra zanimljivim. Izlaz iz sustava je osobna lista preporuka koja se predstavlja korisniku metodom koja kombinira pasivnu isporuku bez eksplicitnog zahtjeva korisnika te prihvata informacija o preporukama od strane korisnika u nekom od najčešćih oblika isporuke. Metoda preporuke se odabire na temelju niza pretpostavki o funkcioniranju sustava, obliku dostupnih ulaznih podataka i definiranom obliku izlaznih podataka. Načelno sustav, osim u specifičnim izvedbama, ne raspolaže s mnogo relevantnih informacija o korisniku koji bi pomogli u izgradnji korisničkog profila. Podaci u sustavu su većinom zasnovani na praćenju ponašanja korisnika pa je uputno korištenje metode određivanja međuzavisnosti objekata i izrade liste preporuka na temelju sličnosti objekata. Ova metoda implicitno naglašava i međuzavisnost korisnika jer su korisnici

koji slične vijesti smatraju interesantnima i sami slični, ali se ovdje izravno ne koriste podaci o međuzavisnosti korisnika. Poželjna osobina je isporuka preporuka u stvarnom vremenu, koja je moguća ako se dio algoritma odgovoran za usporedbu vektora značajki izvodi prije ocjene korisničkih akcija koje izvode repopulaciju skupova vektora značajki i korekciju znanja uporabom pristiglih informacija o korisničkim interesima. U konačnici sustav izrađuje postojeće osobne preporuke zasnovane na preferencijama objekata.

Navedena obrazloženja i značajke navode na pretpostavku da su umjetni imunološki sustavi vrlo vjerojatno uspješno primjenjivi na područje klasifikacijskih problema preporuka sadržaja. Klasifikacijski preporučiteljski sustav za preporuke vijesti iz [133] temeljen je na umjetnom imunološkom sustavu s mehanizmima stečene imunosti te naglašava korištenje signala opasnosti kao indikaciju korisničkog interesa za određeni sadržaj. Algoritam RECAIS temeljen je na dijelovima algoritama klonalne selekcije i imunološke mreže nadograđenih signalizacijom u skladu s teorijom opasnosti. Korisničke preferencije se izražavaju standardnim entitetima preporučiteljskog sustava u obliku značajki i ponašanja korisnika te značajki korisnika.

Objekti preporuke su vijesti koje su predstavljene skupom raznorodnih značajki kao što su naslov vijesti, podnaslov, autori, datum nastanka, ključne riječi, kategorije, sažetak, sadržaj i reference. Osim navedenih postoji i niz značajki koje su prisutne u sustavu kao posljedica korisničkih interakcija s objektom primjerice ukupan broj korištenja objekta, učestalost korištenja, ocjena korisnosti ili zadovoljstva korisnika te eksplicitni osvrt ili kritika korisnika. Značajke mogu biti i nezavisne od samog sustava te dobivene izvan sustava kao što su primjerice nezavisne ocjene iz drugih sustava ili položaj na nezavisnoj top ljestvici. Oblici zapisa podataka pojedine značajke se razlikuju pa tako neke od navedenih značajki pripadaju predefiniranom rječniku, kao što su imena autora, ključne riječi i kategorije, a neke mogu biti cjelobrojne ili realne vrijednosti poput ocjena, ranga ili broja korištenja.

Najmanje zahvalni podaci za računalnu obradu su različiti oblici slobodnog teksta u koje pripada sadržaj vijesti, sažetak, osvrti i kritike. Ovakvi podaci ne pružaju dovoljno sumjerljive vrijednosti te ih je stoga vrlo teško uspoređivati bez korištenja dodatnih tehnika obrade tekstualnih sadržaja i izdvajanja značajki koji izlaze izvan područja istraživanja ovog rada.

Značajke koje se mogu jednostavnije mjeriti, evaluirati i uspoređivati pogodne su za izravnu računalnu obradu bez potreba za dodatnim transformacijama. Dodatno, u kontekstu modela umjetnih imunoloških sustava zanimljive su značajke za koje se može jednostavno izračunati stupanj bliskosti ili međusobnog podudaranja te ih se može podvrgnuti postupcima umnožavanja uporabom kloniranja ili proliferacije i djelomične promjene uporabom mutacije. S obzirom na sličnost ciljeva metoda preporuka sadržaja s metodama pretraživanja koje filtriraju sadržaj u ovisnosti o eksplicitnim interesima izraženim u obliku uvjeta pretrage, mogu se analizirati načini zapisa značajki kod pretraga koji se mogu koristiti i kod metoda preporuka. No, ovo istraživanje ograničava se na analizu odabira značajki koje se mogu koristiti u modelu umjetnog imunološkog sustava, a ne promatraju se značajke koje su jednostavno pretražive kao što su upiti za određeni period i po ključnim riječima ili značajke poput podatka o autoru ili autorima vijesti koje je vrlo kompleksno usporediti ili mutirati. Značajke zasnovane na slobodnom tekstu podliježu metodama pretprocesiranja kako bi se dodatnim postupkom izdvajanja značajki izdvojile one koje se zatim mogu koristiti kao ulazni podaci modela. Problematika procesiranja tekstova metodama strojnog učenja, klasifikacije tekstova, izdvajanja pojmova, ključnih riječi i drugih disciplina analize tekstova izlazi izvan područja istraživanja pa se ovdje koriste samo osnovne mogućnosti manipulacije tekstem uz izdvajanje dostupnijih značajki.

Pri obradi objekata vijesti značajke prikladne za računalnu manipulaciju su ključne riječi vijesti i kategorije kojima vijest pripada. Podaci o vijestima

često ne sadrže ključne riječi, a vijesti nisu kategorizirane, pa je prikladnost podataka upitna ako ti podaci ne postoje. Kod većine postojećih portala Weba koji pružaju vijesti autora se savjetuje ili primorava da upiše ključne riječi te kategorizira vijest već pri unosu. Ako unos nije uvjetovan, već se daje na volju korisniku, u praksi se ovi podaci najčešće ne ispunjavaju. No, moguć je naknadni upis ključnih riječi i određivanje kategorija.

Portali koriste i principe neosobnih preporuka koji se kombiniraju sa statističkom obradom liste najtraženijih ili najkorištenijih objekata, pa se korisniku pružaju preporuke zasnovane na mišljenju i interesima većine. Kada ne postoje uvjeti i podaci za osobne preporuke „top liste“ su vrlo česti oblici preporuka. Prosječan korisnik sklon je povoditi se za trendovima i preferirati određene objekte zbog mišljenja drugih korisnika, a to je primjetno kod knjiga i lista bestsellera. Stvaranje inicijalnog korisničkog profila može za početne preporuke koristiti liste neosobnih preporuka i najtraženijih objekata ili na početku rada s korisnikom eksplicitno ispitati njegove interese. U drugom slučaju značajke korisničkog interesa izvode se iz odgovora na određena eksplicitna pitanja, najčešće u obliku upitnika, pa sustav posljedično može odrediti sličnost novog korisničkog profila s nekim drugim korisničkim profilom ili grupom profila. Ovisno o podudarnosti korisničkih profila novom korisniku se mogu definirati inicijalni interesi, a sustav daljnjim praćenjem aktivnosti korisnika usavršava znanje i poboljšati učinkovitost preporuka usavršavanjem znanja o osobnim preporukama. Preporuke zasnovane na listama najtraženijih objekata ili interesima sukladnih profila u načelu dobro pretpostavljaju interese korisnika, ali ne pružaju razinu učinkovitosti osobnih preporuka.

Model preporučiteljskog sustava zasnovan na algoritmu RECAIS [132, 133] ne sadrži mogućnost eksplicitnog ispitivanja korisnika, niti listu najkorištenijih objekata jer je izgrađen u eksperimentalnim uvjetima. No, ideje i saznanja iz istraživanja navedenog modela mogu koristiti za općenite

preporuke sadržaja vijesti, koje su iskorištene i u ovom istraživanju. Sustav prvo uči o korisničkim interesima i kroz određeno vrijeme ne pruža preporuke, a tek kad se izgradi znanje o korisničkim interesima počinje predstavljati preporuke. Ovaj vremenski odmak je potreban stoga što je pretpostavka da sustav može donositi određene preporuke tek kada prikupi dovoljnu količinu znanja o korisničkim interesima u periodu učenja. Tijekom životnog vijeka u sustavu se korisnički profil kontinuirano izgrađuje, a promjene znanja odgovaraju na promjene u interesima korisnika. Moguće je i da korisnik u početku nema dovoljno specifične ili izražene interese, pa potencijalna promjena interesa korisnika tijekom vremena temeljem sazrijevanja mišljena treba kroz određeno vrijeme utjecati i na promjenu znanja.

7.2. Rezultati

Validaciju izvedenog modela moguće je izvesti korištenjem odabranih podatkovnih skupova koji će pomoću niza eksperimenata utvrditi ispravno funkcioniranje algoritma, posljedično i cijelog modela sustava u skladu s osnovnim konceptom, a nakon toga ocijeniti i učinkovitost algoritma. U ovom potpoglavlju predstavljeni su rezultati klasifikacije korištenjem različitih skupova ulaznih podataka te je mjerena učinkovitost sustava usporedbom s alternativnim modelima. Izveden je niz eksperimenata koji uključuju promjenu radne konfiguracije izvedenog modela, a i sve je provedeno nad nekoliko različitih skupova podataka kako bi se dodatno potvrdili uočeni rezultati.

U općem slučaju učinkovitost sustava i uspješnost rješavanja postavljenog problema kao što je klasifikacija moguće je odrediti usporedbom razlike rezultata klasifikacije predviđanja koje je dao model sustava i stvarne klasifikacije objekata, odnosno klasifikacije izvedene nekim drugim načinom. Ako se rezultat klasifikacije sustava za potrebe predviđanja postavi kao dvoklasni odabir sa klasama *pozitivno* i *negativno*, predviđanje može biti točno ili netočno u obje klase (Tablica 7.1), pa su moguća četiri slučaja:

- TP – točno pozitivno predviđanje (*true positive*)
- FP – netočno pozitivno predviđanje (*false positive*)
- TN – točno negativno predviđanje (*true negative*)
- FN – netočno negativno predviđanje (*false negative*)

Kod evaluacije klasifikacijskih modela bitan je pojam *greške* koji u slučaju klasifikacijskih problema pojednostavnjeno predstavlja pogrešnu klasifikaciju. Ako se model, odnosno klasifikator primijeni na određeni primjer iz skupa ulaznih podataka koji se onda klasificira u pogrešnu klasu, događa se greška u općem smislu te omjer broja grešaka prema ukupnom broju klasificiranih primjera predstavlja prikladnu mjeru rada modela. No, nemaju sve greške isto značenje, pa su razlike u određenim tipovima grešaka od

velike važnosti. Tako je primjerice pogrešno klasificiranje bolesnog pacijenta s po život opasnom bolesti u klasu zdravih osoba puno ozbiljnija greška od suprotnog. Za razlikovanje različitih tipova grešaka koristi se *matrica grešaka* (*confusion matrix*), potrebna za njihovu kvalitetnu analizu.

Tablica 7.1 Matrica točnosti predviđanja za dvoklasnu klasifikaciju

	Pozitivno predviđanje	Negativno predviđanje
Pozitivni primjer	TP - točno pozitivno	FN - netočno negativno
Negativni primjer	FP - netočno pozitivno	TN - točno negativno

Iz prethodnog prikaza (Tablica 7.1) primjetno je da su netočno pozitivno i negativno predviđanje zapravo greške. Na temelju ovih vrijednosti moguće je izmjeriti efikasnost sustava korištenjem različitih mjera učinkovitosti kao što su preciznost, točnost, odziv, senzitivnost, specifičnost i mjera F. *Odziv R* (*recall*) definira se kao omjer broja točno pozitivno predviđenih objekata i ukupnog broja stvarnih pozitivnih objekata, a *preciznost P* (*precision*) definira se kao omjer broja točno pozitivno predviđenih objekata i ukupnog broja objekata koji su pozitivno predviđeni.

$$R = \frac{TP}{TP+FN} , \quad (7.1)$$

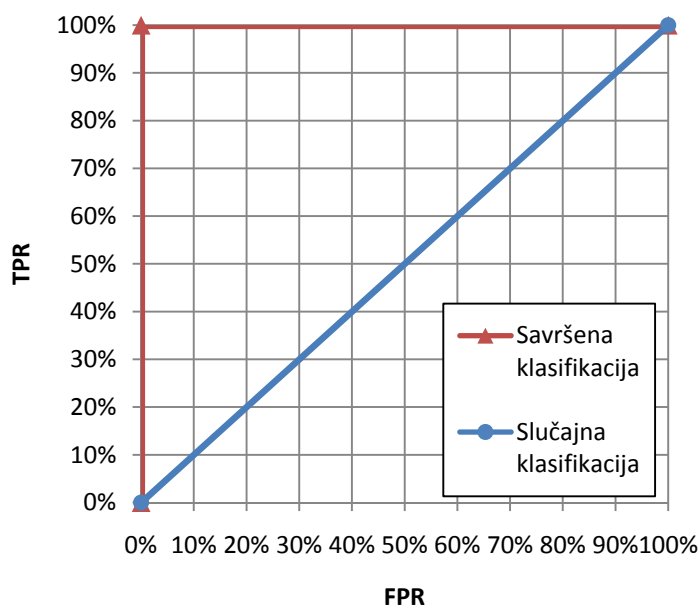
$$P = \frac{TP}{TP+FP} , \quad (7.2)$$

Na temelju preciznosti i odziva moguće je izraditi *krivulju PR* (*Precision Recall*) koja prikazuje grafikon ovisnosti preciznosti o odzivu, no češće se za prikaz učinka klasifikacije koristi *krivulja ROC* (*Receiver Operating Characteristics*) [60]. Krivulja ROC prikazuje ovisnost omjera netočno pozitivnih predviđanja na horizontalnoj osi u odnosu prema omjeru točno pozitivnih predviđanja na vertikalnoj osi za danu klasu primjera. Zato je potrebno definirati pojmove *omjera točnih pozitivnih predviđanja TPR* (*true positive rate*) koji je sukladan odzivu *R*, kao i *omjera netočnih pozitivnih predviđanja FPR* (*false positive rate*) na sljedeći način

$$TPR = \frac{TP}{TP+FN} = R, \quad (7.3)$$

$$FPR = \frac{FP}{FP+TN} = 1 - \frac{TN}{FP+TN}, \quad (7.4)$$

Prikazan je granični slučaj krivulje ROC za slučajnu klasifikaciju (Slika 2.1) gdje se može uočiti da se klasifikacija koja se odvija po krivulji nazvanoj „slučajna klasifikacija“ može po točnosti izjednačiti sa slučajnim odabirom klasa, odnosno slučajnim predviđanjem. Sve krivulje ROC koje se nalaze iznad prikazane krivulje imaju bolji učinak od slučajne klasifikacije. Drugi granični slučaj bi bio kada bi klasifikacija bila savršena što je prikazano krivuljom nazvanom „savršena klasifikacija“. Realni slučaj krivulje ROC očekuje se između dvije prikazane krivulje.



Slika 7.1 Krivulja ROC kod slučajne i savršene klasifikacije

Osim navedenih mogu se koristiti i druge mjere kao što su osjetljivost i specifičnost. *Osjetljivost O (sensitivity)* se definira kao točnost pozitivnih primjera koji odgovara odzivu R i omjeru točnih pozitivnih predviđanja TPR , a *specifičnost S* se definira kao točnost negativnih primjera

$$O = \frac{TP}{TP+FN} = TPR = R , \quad (7.5)$$

$$S = \frac{TN}{FP+TN} = 1 - FPR , \quad (7.6)$$

Visoka specifičnost označava da je prepoznata većina stvarnih negativnih primjera te malu pogrešku netočnih pozitivnih predviđanja, dok visoka osjetljivost označava da je prepoznata većina stvarnih pozitivnih primjera te malu pogrešku netočnih negativnih predviđanja. Može se dodatno definirati i *točnost T (accuracy)* kao

$$T = \frac{TP+TN}{TP+FN+FP+TN} , \quad (7.7)$$

Kada se točnost primjenjuje na podatke, onda se odnosi na količinu točnih vrijednosti, a kada se primjenjuje na modele onda pokazuje koliko dobro model reproducira vrijednosti određene varijable. Budući da točnost ne koristi informaciju o cijeni određenog tipa grešaka, moguće je da model s manjom točnosti bude povoljniji za određenu primjenu. Bitno je uočiti da preciznost ne mjeri točnost. Preciznost predviđanja vrijednosti je mjera varijabilnosti procjene na nizu sličnih skupova podataka, a vrlo precizno predviđanje se ne mijenja značajno od skupa do skupa. Točnost je mjera koliko je predviđanje blizu stvarnoj vrijednosti parametra, a mjeri se prosječnim odstupanjem parametra od stvarne vrijednosti za niz različitih skupova podataka. Predviđanja tako mogu biti točna i neprecizna, ali i precizna, a netočna.

U nekim slučajevima kao što su klasifikacije tekstualnih objekata moguće je koristiti *mjeru F (F score)* kao harmonijski prosjek preciznosti i odziva na sljedeći način

$$F_{\beta} = \frac{(\beta^2+1) \cdot P \cdot R}{\beta^2 \cdot P + R} , \quad (7.8)$$

gdje faktor β određuje relativnu važnost između točnosti i odziva. Uz faktor $\beta = 1$, točnost i odziv se uzimaju u jednakom omjeru te se dobiva mjera F_1 .

$$F_1 = \frac{2 \cdot P \cdot R}{P + R} = \frac{2 \cdot TP^2}{TP \cdot (2 \cdot TP + NN + NP)}, \quad (7.9)$$

Mjera F_1 (F_1 score) korištena je i za mjerenje uspješnosti preporuka, odnosno učinkovitosti sustava kod primjene algoritma RECAIS.

U potpoglavlju 7.2.1 predstavljeni su rezultati izvedenog modela i algoritma nad validacijskim podatkovnim skupom podataka koji služe kao inicijalni test ispravnog funkcioniranja modela i algoritma, a u potpoglavlju 7.2.2 predstavljeni su rezultati dobiveni korištenjem nekoliko raspodjela skupa podataka klasifikacije preporuka.

Kako bi se model evaluirao korištenjem podatkovnog skupa potrebno je pronaći ili izraditi podatkovni skup koji sadrži značajke strukture i značajke ponašanja. U idealnom slučaju to bi značilo da postoji vremenski slijed u podacima koji predočavaju ili strukturu ili ponašanje te da je svaki podatak upotpunjen zapisom vremena (*timestamp*). U stvarnom organizmu bi se identificirala sekvenca događaja prema određenom redosljedu. Prvo bi bio primljen podatak koji iskazuje značajke strukture predstavljen kao antigen. Prepoznale bi se njegove značajke, podatak bi se obradio i potencijalno bio prepoznat od receptora određenih dendritičnih stanica. Nakon toga slijedi period u kojem bi sustav promatrao dolazak signala. Ako bi se u tom periodu pojavio podatak koji iskazuje značajke ponašanja sustava i reakcije okruženja na antigen, isti bi se mogao predstaviti kao signal. Ovisno o određenim karakteristikama signala, odnosno vrijednostima pojedinih značajki zaključilo bi se o kojoj se vrsti signala radi. Kada se odredi vrsta signala, odnosno odluči radi li se o signalu opasnosti ili signalu sigurnosti, pokrenula bi se daljnja akcija. U slučaju da je primljen signal koji predstavlja upalu, pronašao bi se prvi prethodni signal opasnosti ili sigurnosti i njegov

značaj bi se povećao, najvjerojatnije povećanjem vrijednosti određenih značajki.

Iz navedenog je primjetno da se u podacima nalaze i strukturne informacija i informacije o ponašanju okruženja te da je vremenski slijed pristizanja podataka kao i njihova vremenska udaljenost bitna za odluku o ponašanju algoritma. No, u većini slučajeva podaci koji služe za klasifikaciju izražavaju samo strukturne značajke bez prisustva podataka o ponašanju. Čak i kada se pronađe postojeći skup u kojem postoji mogućnost diferencijacije podataka na strukturu i ponašanje, u većini slučajeva takav skup ne sadrži zapis o vremenu, već samo prikazuje slijed podataka. Vrlo je teško zaključiti utječe li podatak o ponašanju na prethodni podatak o strukturi ako ne postoji informacija o količini proteklog vremena između pojave ta dva podatka. Također, ako podaci o ponašanju značajnije kasne u vremenu za strukturnim podacima, onda je moguć slučaj da signali zapravo ne predstavljaju odziv okruženja na prethodni podatak o strukturi, nego neki koji se dogodio prije njega. Tada bi se takvo kašnjenje trebalo ugraditi i u model, kako bi se u algoritmu omogućilo da se adekvatno odgovori na kašnjenje signala u odnosu na antigene.

Većina dostupnih podatkovnih skupova za klasifikaciju sadrži isključivo podatke o strukturi bez zapisa o vremenu i ovo je jedan od većih problema na koji se naišlo tijekom ovog istraživanja. Neki autori doskočili su tome pa pretpostavljaju da dio značajka takvog podatka predstavlja signale okruženja, ali u općem slučaju takvo zaključivanje nije ispravno. S obzirom na pomanjkanje informacije o vremenu pojedinog događaja neki autori pretpostavljaju da su se svi događaji, a time i podaci, dogodili u pravilnim vremenskim razmacima. Obje ove pretpostavke nisu u skladu sa stvarnim ponašanjem imunoloških principa u prirodi i više služe za izradu ulaznih podataka potrebnih za dokaz funkcioniranja modela, nego za stvarne mjere učinkovitosti algoritma i modela. Tek podaci koji mjere neke realne događaje

u vremenu mogu se okarakterizirati kao prikladni podatkovni skupovi. Jedan od takvih primjera je iz domene sigurnosti gdje se u strukturnom smislu proučavaju sistemski pozivi sa zapisom o vremenu, a signale predstavljaju očitavanja nekih aktivnosti računala poput stanja memorijskih spremnika, opterećenja procesora ili količine mrežnog prometa, opet bilježeni sa zapisom o vremenu očitavanja, ali se u tom slučaju više radi o uočavanju anomalija, nego o klasičnom obliku klasifikacije.

7.2.1. Rezultati nad validacijskim podatkovnim skupom

Validacijski skup podataka korišten je za demonstraciju rada modela i provjeru ispravnosti pretpostavljenih mehanizama imunosti. Eksperiment izvodi dvoklasnu klasifikaciju nad statičkim podatkovnim skupom s prethodno pripremljenim podacima u određenom poretku. Kao što je navedeno, u idealnom slučaju podatkovni skup bi trebao sadržavati podatke koji predstavljaju antigenske uzorke i koji su u vremenskoj ovisnosti s podacima koji predstavljaju signale, a ne statički, no tijekom istraživanja nije pronađen postojeći skup s definiranim vremenima pojedinih značajki koje bi se mogla diferencirati na značajke strukture i značajke ponašanja, pa se stoga pristupilo prilagodbi jednog od postojećih statičkih podatkovnih skupova za potrebe modela.

S obzirom da postojeći podatkovni skupovi koji su javno dostupni i mogu se preuzeti s Interneta nemaju unaprijed određenu podjelu ulaznih podataka na način koji bi odgovarao izvedenom modelu, a to je na antigenske uzorke i odgovarajuće signale, podatkovni skup za ovu potrebu morao je prvo biti transformiran u takav oblik. Iz tog razloga koristi se pretprocesiranje u kojem se vrijednosti atributa normaliziraju i mapiraju na odgovarajuće antigenske uzorke i ulazne signale.

Za potrebe izvođenja ovog eksperimenta koristi se postojeći podatkovni skup *UCI Wisconsin Breast cancer* kojem se dodaje dodatni atribut ocjene

pripadnosti jednoj od dvije klase koji se koristi pri ocjeni pripadnosti klasi. Osim što potvrđuje da primijenjeni mehanizmi i algoritmi funkcioniraju, eksperiment odgovara i na osnovna pitanja točnosti i preciznosti klasifikacije. Budući da je skup već preuzet s postojećim atributima, prvo se pristupilo izdvajanju značajki i odabiru podataka, odnosno redaka atributa koji će označavati antigenski uzorak i pripadne signale.

Za odabir značajki moguće je koristiti razne tehnike od kojih ovdje kao poželjnu izdvajamo analizu principalnih komponenata PCA [105] (*principal component analysis*) koja je uspješno korištena kod sličnih modela [83]. Smanjenje broja dimenzije poželjan je korak kod korištenja bilo kojeg podatkovnog skupa, pa se u ovom slučaju zaključilo da bi pet atributa bilo poželjno. Pregledom svih podataka u podatkovnom skupu i izračunom standardne devijacije svakog pojedinog atributa može se odrediti koji atributi bi trebali biti sadržani u reduciranom podatkovnom skupu. Atribut s najnižom standardnom devijacijom odabran je za izvođenje signala sigurnosti, a preostala četiri signala koriste se za izračun signala opasnosti, dok se antigenski uzorak izvodi iz identifikatora samog antigena.

Klasifikacija podataka signala u kategorije signala upale, signala opasnosti i signala sigurnosti može se izvesti prema semantičkom objašnjenju atributa koje prati podatkovni skup ili prema osnovnim pravilima pridruženim prirodi signala, a to su:

- Signali sigurnosti su indikatori apoptoze i zdravog tkiva
- Signali opasnosti su indikatori nekroze i pretpostavke oštećenja tkiva
- Signali upale su indikatori opasnosti u tkivu te pojačavaju ostale signale

Neki modeli predlažu korištenje jednog atributa za dva signala, na način da se postavi granica ispod koje vrijednost atributa označava signal sigurnosti, a iznad koje označava signal PAMP. Prikladan odabir je atributa s

najnižom vrijednosti standardne devijacije, kojem se može izračunati medijan po vrijednostima atributa obje klase. Ako je vrijednost atributa veća od vrijednosti medijana, onda je vrijednost signala sigurnosti apsolutni iznos razlike srednje vrijednosti i vrijednosti atributa, a vrijednost signala PAMP je nula. Ako je vrijednost atributa manja od vrijednosti medijana, onda je vrijednost signala PAMP apsolutni iznos razlike srednje vrijednosti i vrijednosti atributa, a vrijednost signala sigurnosti je nula. No, u ovom istraživanju, budući da se ne koristi signal PAMP, pristupilo se drugačijoj obradi. Vrijednost signala sigurnosti izračunava se kao apsolutni iznos razlike srednje vrijednosti i vrijednosti atributa, što je dovoljno dobro za potrebe izvedenih modela.

Za izračun vrijednosti signala opasnosti, koji uvodi određenu dozu nesigurnosti, odnosno pretpostavku anomalije kod podatka, mogu se upotrijebiti vrijednosti više atributa, kod kojih se za svakog izračunava srednja vrijednost samo za prvu klasu. Za svaku vrijednost atributa moguće je utvrditi razliku vrijednosti atributa i srednje vrijednosti za prvu klasu, a vrijednost signala opasnosti se može postaviti kao srednja vrijednost tih razlika. Izračun derivacije granične vrijednosti anomalija se koristi kod analize koeficijenta klasifikacije, ovdje korištenog u kontekstu indikacije pripadnosti određenoj klasi.

Dodatno, nad podatkovnim skupom vrijednosti atributa se uzimaju kao ulazni parametri za sintezu antigenskog uzorka koji se koristi prilikom prepoznavanja. Vrijednosti atributa se mogu u obliku vektora značajki kombinirati kao podatak koji je potrebno prepoznati. Na taj način moguće je ostvariti testni antigenski uzorak koji se koristi kod prepoznavanja pomoću receptora antigenskog uzroka korištenjem neke od mjera sličnosti. Budući da se ovdje radi o ulaznim podacima u numeričkom cjelobrojnom obliku, vektor značajki antigenskog uzorka koristi isti oblik zapisa.

S obzirom da podatkovni skup za validaciju ne koristi više istovjetnih antigenskih uzoraka, ili ako postoje onda je to u manjem obimu, potrebno je izvršiti multiplikaciju procesom kloniranja antigenskih uzoraka. Uočeno je da se ispravno funkcioniranje algoritme može postići s podatkovnim skupom koji sadrži između 5 i 10 klonova antigenskog uzorka te je odlučeno da se inicijalno testiranje izvrši s vrijednošću od 5 klonova.

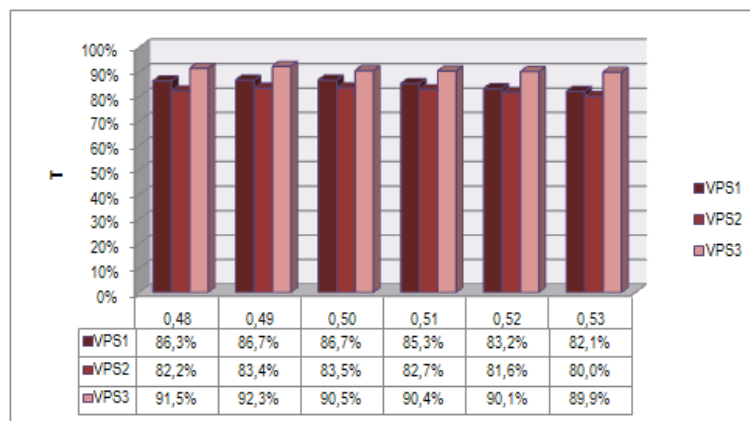
Testiranje ispravnosti funkcioniranja algoritma koristi prostor oblika prilagođen ulaznim podacima podatkovnog skupa. Za potrebe pokretanja algoritma, slučajnim odabirom stvoren je inicijalni skup od 100 elemenata naivnih dendritičnih stanica i 100 elemenata naivnih limfocita T. Može se smatrati da slučajan odabir odgovara nekom predefiniranom skupu vektora značajki dobivenih statističkom analizom, iako realno statički podatkovni skup u ovakvom obliku ne zadovoljava u potpunosti osnovni koncept algoritma. Konfiguracijski parametri algoritma su ostavljeni na inicijalnim vrijednostima te se u eksperimentima nije pristupilo značajnijem podešavanju vrijednosti, budući da ovaj eksperiment ima za dokaz samo potvrdu osnovnih ideja funkcioniranja algoritma te posljedično modela.

Uočeno je da se stabilnost sustava se postiže već nakon prosječno 150 iteracija, odnosno učenja nad 150 ulaznih objekata antigena praćenih s barem toliko signala. Kod potpune promjene znanja o klasi nekog područja, brisanju određenog područja i uvođenje novog primjećuje ispravnom klasifikacijom elemenata nakon prosječno 90 iteracija. Simulacija s istim postavkama provedena je i nad 100, 200, 300, 400 i 500 iteracija. Uvidjelo se da sustav već nakon prosječno 100 iteracija ispravno prepoznaje klase te da se u stacionarnom stanju ne događaju značajni pomaci u identifikaciji klasa. Brojnost populacije ne fluktuiraju značajnije već se održava na konstantnim vrijednostima, i to na prosječnoj vrijednosti od 89 elemenata dendritičnih stanica i 56 elemenata limfocita T. Kao dodatni dokaz stabilnosti ponašanja ukupnog broja elemenata populacija, algoritam je testiran na 500 iteracija, a

brojnosti populacija nisu značajnije odstupale od veličina u inicijalnim testovima. Može se zaključiti da sustav nakon određenog broja iteracija ulazi u stanje dinamičke ravnoteže koja je analogna homeostazi organizma.

Kako bi se analizirao utjecaj pojedinih značajki konfiguracije modela iz inicijalnog validacijskog podatkovnog skupa, slučajnim odabirom konstruirana su tri podatkovna skupa, nazvana VPS1, VPS2 i VPS3, svaki sa 100 podataka. Svi sljedeći eksperimenti izvedeni su u 10 iteracija nad sva tri podatkovna skupa kako bi se uočio utjecaj različitih ulaznih podataka na rješenje.

Eksperiment promjene migracijskog praga izveden je kako bi se analizirao utjecaj vrijednosti migracijskog praga na točnost klasifikacije, a time i predviđanja. Slika 7.2 prikazuje promjenu vrijednosti migracijskog praga od 0,48 do 0,53 u koraku od 0,1 te prosječnu vrijednosti točnosti u 10 iteracija.

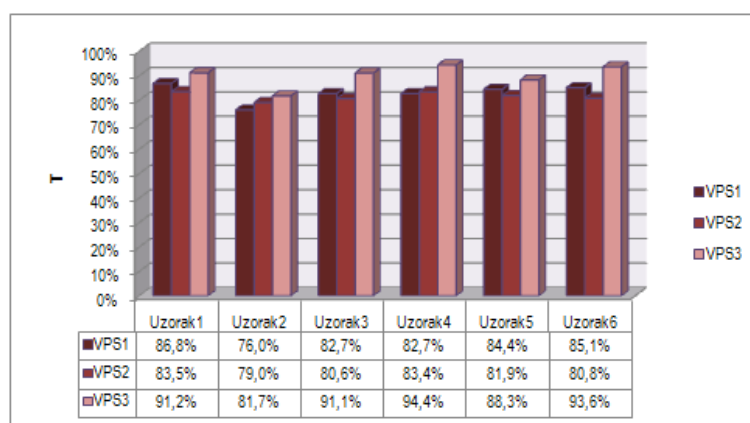


Slika 7.2 Rezultati kod promjene migracijskog praga

Primjetno je da promjena migracijskog praga svakako utječe na točnost klasifikacije te je kao optimalna vrijednost migracijskog praga za sva tri podskupa uočena prosječna vrijednost 0,494. Ovo se može i uočiti na grafu (Slika 7.2), gdje je primjetno da se u sva tri podskupa najveća točnost postiže u intervalu migracijskog praga od 0,49 do 0,50.

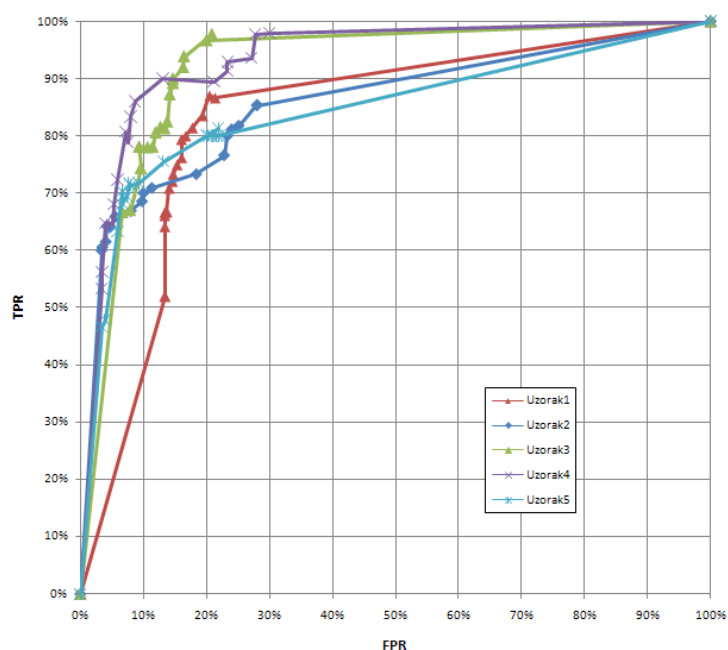
Simulacijom slučajeva promjene interesa u vremenu uočilo se da sustav relativno sporo reagira na nagle promjene te da je potrebno prosječno 87 iteracija da se pozitivno uoči novi interes korisnika, što je usporedivo s duljinom perioda početnog učenja. No, manji pomaci interesa koji su posljedica sazrijevanja mišljenja korisnika, odnosno specijalizacije u području interesa, uočljivi su u upola kraćem broju iteracija te se mogu prepoznati kao neznatni pomaci uočenih grupa u smjeru promjene pojedine značajke.

Izvršen je i eksperiment promjena u konstrukciji antigenskog uzorka te su antigenski uzorci konstruirani na šest različitih načina iz identifikatora podatka. Ovaj eksperiment za cilj nije imao traženje najboljeg načina konstrukcije antigenskog uzorka, već služi kao dokaz da različita konstrukcija antigenskog uzorka utječe na točnost klasifikacije. Promatrani su prosječni odmaci od rješenja za najbolji od odabranih uzoraka koji je za podatkovni podskup VPS3 postigao vrlo dobru točnost d 94,4%. Slika 7.3 prikazuje rezultate točnosti svih šest konstrukcija antigenskog uzorka nad sva tri podatkovna podskupa. Može se zaključiti da već i manje promjene u konstrukciji antigenskog uzorka mogu utjecati na točnost u iznosu od desetak posto te se kao zaključak nameće da se kod konkretne primjene svakako treba testirati s različitim konstrukcijama antigenskog uzorka.



Slika 7.3 Rezultati s različitim konstrukcijom antigenskog uzorka

Dodatno, izvršen je eksperiment promjena u konstrukciji signala na pet različitih načina te je konstruirano pet podatkovnih uzoraka signala iz podataka validacijskog skupa podatka. Cilj ovog eksperimenta je bio pronaći najbolji način za konstrukciju uzorka signala i dokazati primjerenost konstruiranih uzoraka signala, a dokazao je i da manje promjene u konstrukciji uzorka signala mogu izazvati zamjetne promjene u točnosti klasifikacijskog mehanizma. Slika 7.4 prikazuje krivulju ROC za pet različitih konstruiranih uzoraka signala te je primjetno da model s konstrukcijom signala Uzorak3 i Uzorak4 daje zamjetno veću točnost klasifikacije.



Slika 7.4 Krivulja ROC za različite konstrukcije uzorka signala

Nad validacijskim skupom, odnosno tri izvedena podskupa izveden je i niz drugih eksperimenata koji nisu donijeli neke bitnije zaključke, pa ovdje nisu predstavljani, ali će poslužiti pri promišljanju budućih istraživanja modela.

7.2.2. Rezultati kod podatkovnih skupova klasifikacije preporuka

Podatkovni skup klasifikacija preporuka, korišten za evaluaciju rada modela i provjeru učinkovitosti izvedenog modela s kombinacijom mehanizama urođene i stečene imunosti, izveden je u prethodnom istraživanju za potrebe testiranja algoritma RECAIS. Nad podatkovnim skupom izvodi se dvoklasna klasifikacija, a budući da podaci u podatkovnom skupu sadrže i vremensku oznaku pojedinog događaja, podaci se mogu promatrati i u vremenskoj domeni, odnosno ne samo u vremenskom slijedu, već i u međusobnom vremenskom odnosu. Prvo se nad podatkovnim skupom uočavaju atributi koji mogu biti iskorišteni za konstrukciju antigenskog uzorka i signala. Nakon uočavanja spomenutih značajki atributa pristupa se izvedbi prilagodba vrijednosti atributa navedenim potrebama ulaznih podataka izvedenog modela.

Za potrebe izrade podatkovnog skupa preuzeti su podaci portala FER-a u obliku 6881 vijesti objavljenih od početka rada portala do rujna 2005. godine. Vijesti su inicijalno podijeljene u 91 kategoriju koje su iskorištene za izvedbu jedne značajke antigenskog uzorka. U ovom slučaju se u odnosu na originalni podatkovni skup korišten kod algoritma RECAIS nije poništilo višestruke podatke iste vijesti i reduciralo skup, zato jer se vijesti objavljene u više kategorija koriste kao ponavljajući antigenski uzorak s promjenom samo određenih atributa, kao što su tip, vrijeme objave i kategorija. Nad podatkovnim skupom izvedena je ekstrakcija značajki te su podaci pripremljeni u obliku ulaznih podataka potrebnih za izvedene modele. U postupku pretprocesiranja su sve numeričke vrijednosti atributa normalizirane i mapirane na odgovarajuće značajke antigenskog uzorka i ulaznih signala.

Redukcija dimenzija atributa podatkovnog skupa korak je koji se može koristiti kod uporabe bilo kojeg podatkovnog skupa, pa se tako i u ovom slučaju pristupilo redukciji broja dimenzija te su neke vrijednosti atributa

odbačene kod konstrukcije inačice podatkovnog skupa. Uvidom u cjelokupne podatke u podatkovnom skupu i izračunom odstupanja svakog pojedinog atributa dobila se i osnovna ocjena atributa.

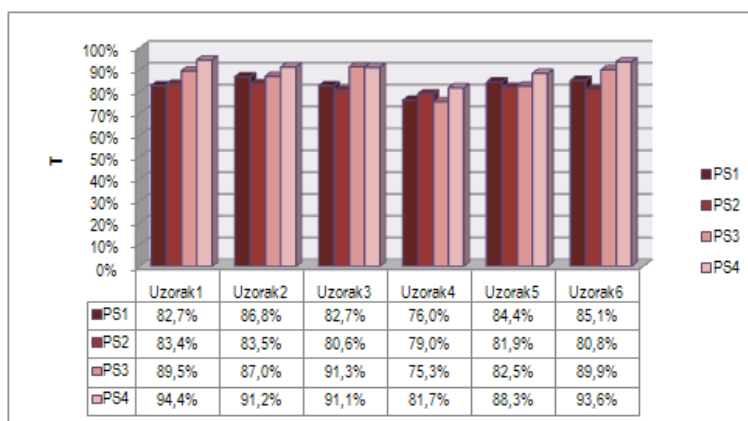
Konstrukcija uzoraka signala iz vrijednosti atributa za potrebe definicije sve tri kategorije signala - upale, opasnosti i sigurnosti, izvedena je u skladu sa semantičkim objašnjenjem vrijednosti atributa iz podatkovnog skupa, odnosno prema prirodi vrijednosti pojedinog atributa. Osnovne zakonitosti konstrukcije signala dane su već ranije, a ovdje su samo ponovljene iz razloga preglednosti. Signali sigurnosti koriste se kao indikatori događaja u zdravom tkivu, signali opasnosti pretpostavljaju oštećenja elemenata, a signali upale samo pojačavaju ostale signale.

Eksperimenti se provode nad četiri podatkovna podskupa nazvana PS1, PS2, PS3 i PS4. Podskupovi su priređeni tako da se djelomično izmijene podaci s početka i kraja skupa te podjelom rezultatnih klasa. Svaki podskup inicijalno sadrži 500 podataka odabranih vrijednosti atributa skupa vijesti nad kojima se još ne izvode preporuke te sustav uči, a preostali podaci vijesti su objekti nad kojima se istovremeno izvodi klasifikacija i preporuka. Podskupovi prve faze učenja odabrani su metodom slučajnog odabira za podatkovne skupove PS1 i PS2, a praćenjem pojedinih kategorija od posebnog interesa korisniku i ručnim odabirom kod podatkovnih skupova PS3 i PS4. U usporedbi rezultata nad podatkovnim podskupovima zadržat ćemo se na analizi uspješnosti preporuka vijesti u ovisnosti o pripadnosti klasi temeljenoj na mjeri točnosti. Ispravno funkcioniranje klasificiranja moguće je izvesti provjerom koeficijenta klasifikacije. Kao i kod validacijskog skupa, antigenski uzorci s pripadnim koeficijentom klasifikacije iznad granične vrijednosti pripadaju prvoj klasi, a ispod granične vrijednosti pripadaju drugoj klasi. Granična vrijednost koja služi da usporedbom s koeficijentom klasifikacije razdvaja dvije klase postavljena je u eksperimentima na različite vrijednosti temeljem izračuna potencijalne pripadnosti klasi.

Usporedbe provedene nad podatkovnim podskupovima PS1, PS2, PS3 i PS4 podijeljene su u grupe ovisno o izmjenama izvedenim nad konstrukcijom antigenskog uzorka, signala ili parametara i mehanizama sustava. Tako su izvršene usporedbe modela:

- korištenjem različite konstrukcije antigenskog uzorka pomoću vektora značajki
- promjenom vrijednosti konfiguracije algoritma
- promjenom mehanizama i metoda algoritma

Usporedba učinkovitosti algoritma korištenjem različite konstrukcije antigenskog uzorka izvedeno je nad kombinacijama značajki ključnih riječi sažetka, imena autora i ključnih riječi naslova. Test je proveden nad četiri navedena podatkovna skupa u 10 ponavljanja sa šest konstruiranih uzoraka iz ključnih riječi sažetka i naslova te imena autora. Zaključilo se da se najveća točnost dobiva korištenjem značajki ključnih riječi sažetka i imena autora (Uzorak6), odnosno ključnih riječi sažetka i imena autora (Uzorak2), što je prikazano i grafički (Slika 7.5).



Slika 7.5 Rezultati korištenja različite konstrukcije antigenskog uzorka

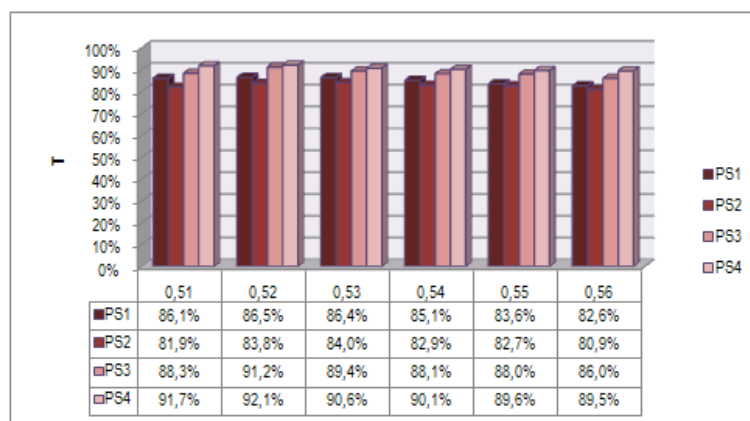
Promjenom konstrukcije antigenskog uzorka izmjenom vektora značajki, mijenjaju se i mjere sličnosti vektora, tako da ovu usporedbu možemo promatrati i kao usporedbu korištenja različitih funkcija izmjene vektora

značajki. U sljedećim usporedbama koristi se najbolji slučaj iz ovog testiranja izgradnje vektora značajki temeljen na ključnim riječima sažetka i autoru.

Test usporedbe uspješnosti algoritma promjenom vrijednosti konfiguracije algoritma značajki proveden je promjenom:

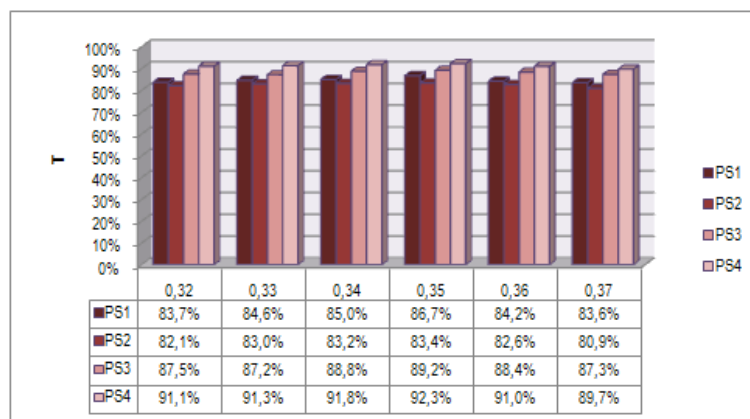
- granične vrijednosti koeficijenta klasifikacije
- praga jačine signala pokretanja sazrijevanja dendritičnih stanica
- praga supresije skupa naivnih limfocita T
- praga supresije skupa dendritičnih stanica
- praga klonalnog odabira

Odabir granične vrijednosti koeficijenta klasifikacije utječe na pripadnost pojedinog uzorka klasi, ali u očekivanoj mjeri. Promjena ove granice nema veliki učinak na ukupno ponašanje algoritma, ali ima utjecaj na odabir klase graničnih elemenata. Usporedba korištenja različite granične vrijednosti koeficijenta klasifikacije prikazana je sljedećom slikom.



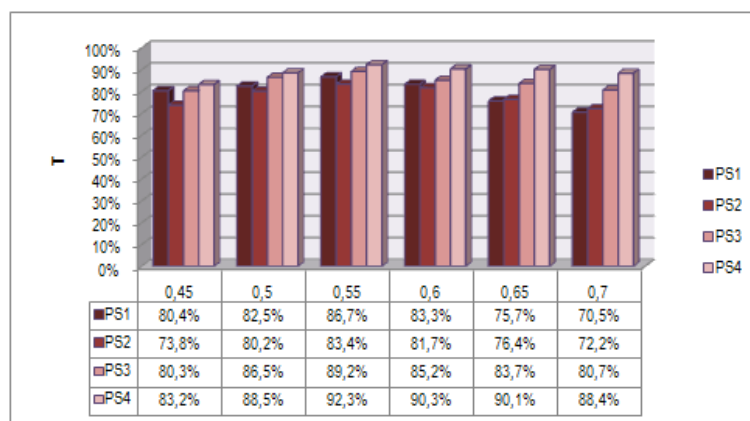
Slika 7.6 Rezultati korištenja različitih vrijednosti koeficijenta klasifikacije

Eksperiment utjecaja promjene praga jačine signala za pokretanje sazrijevanja dendritičnih stanica, nešto više utječe na rezultate, budući da ima izravan utjecaj na diferencijaciju elemenata, a time i klasifikaciju antigenskih uzoraka. Već manje promjene vrijednosti praga signala za pokretanje sazrijevanja značajnije utječu na rezultate (Slika 7.7).



Slika 7.7 Rezultati korištenja različitih vrijednosti praga jačine signala za sazrijevanje

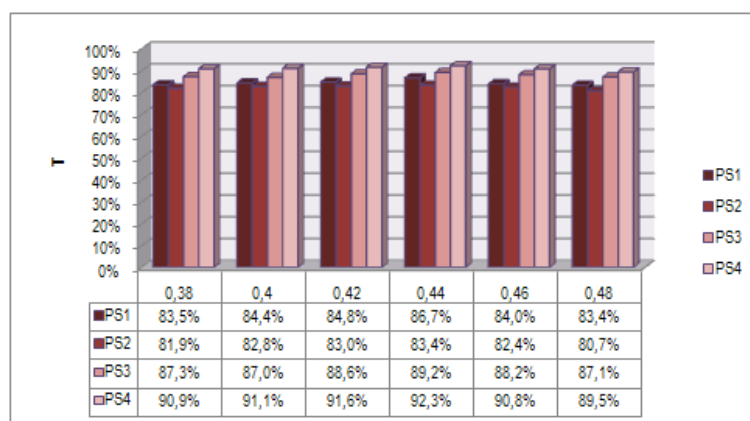
Vrijednost praga supresije kod skupa limfocita T utječe na rezultat algoritma samo u slučajevima netočnog pozitivnog predviđanja. Primjetno je da je utjecaj praga supresije skupa limfocita manji od ostalih utjecaja koji su analizirani u ovom poglavlju (Slika 7.8), što je objašnjivo činjenicom da supresija skupa limfocita T nema toliko veliki utjecaj na ukupno znanje sustava, jer ne ispravlja znanje izravno, već posredno.



Slika 7.8 Rezultati korištenja različitih vrijednosti praga supresije limfocita T

Iako supresija ne utječe značajno na brzinu odziva pri promjeni znanja, modifikacija načina rada supresijske metode iz eliminacijske funkcije u destimulacijsku funkciju i pomak praga supresije omogućuju je detaljnije podešavanja rada algoritma.

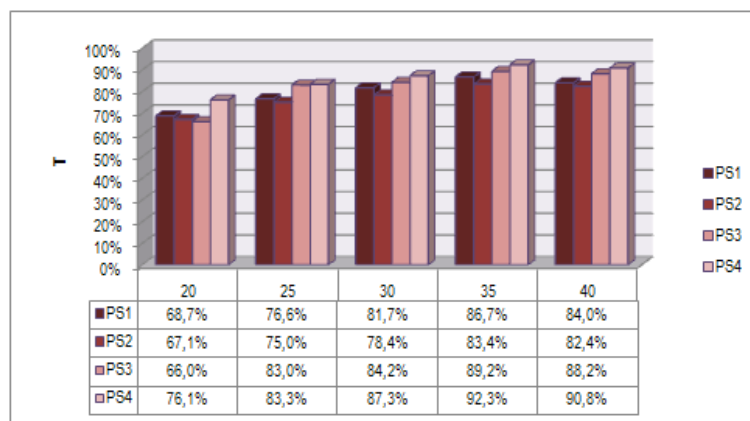
Način odabira i broj elemenata koji se odabiru u pojedinim metodama algoritma mogu se kod pojedinih vrsta odabira podešavati putem koeficijenta postupka odabira. Za inicijalno odabrani elitistički odabir koristi se faktor klonalnog odabira. Eksperiment se izvodi promjenom vrijednosti praga klonalnog odabira i usporedbom rezultata kroz 10 ponavljanja. Opći zaključak je se da faktor utječe na rezultate, njegov značaj nije toliko velik kao kod drugih eksperimenata te u većoj mjeri negativno djeluje na produkciju klonova samo kod izrazito malih vrijednosti. Nakon što se prijeđe određeni prag, daljnje povećanje faktora tek neznatno utječe na produkciju mutiranih klonova koji su bolji od postojećih.



Slika 7.9 Rezultati promjene vrijednosti praga klonalnog odabira

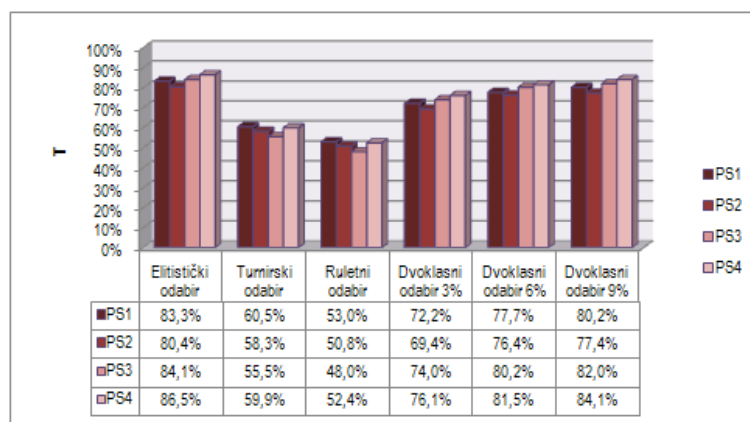
Početne vrijednosti razina stimulacija, vrijednost koeficijenta brzine starenja u svakoj iteraciji i maksimalne vrijednosti starosti pojedinih elemenata izravno utječu na duljinu životnog vijeka vrsta elemenata pa time odlučuju i o periodu zadržavanja znanja u sustavu. Kod premalih odabranih vrijednosti faktora maksimalne starosti javlja se negativna pojava preranog odumiranja prepoznatog znanja, odnosno elemenata koji pohranjuju to znanje, pa postoje donje granične vrijednosti. Gornje granične vrijednosti onemogućuju predugi životni vijek elemenata, koji može prouzročiti polagani, ali stalni rast populacije i prepunjenje resursa sustava, kao što je memorija. U konačnici ovo može uzrokovati nemogućnost postizanja dinamičke ravnoteže sustava ili pad sustava, slično kao i kod drugih modela. Prikazana je

usporedba utjecaja korištenja različitih vrijednosti maksimalnih vrijednosti starosti elemenata dendritičnih stanica na točnost preporuka (Slika 7.10) uz uporabu koraka povećanja starosti od 0,2 u svakoj iteraciji.



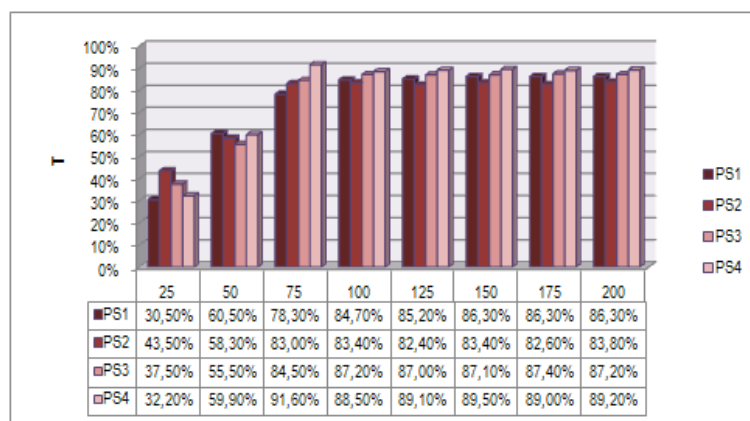
Slika 7.10 Rezultati s različitim vrijednostima maksimalne starosti

Izvedeni algoritam inicijalno koristi elitistički odabir u određenim metodama kako bi odabrao određeni broj najboljih elemenata skupa. Kako bi se analizirao utjecaj vrste i koeficijenta odabira na točnost izvedeni su eksperimenti s različitim inačicama vrsta odabira. Korišteni su elitistički odabir, turnirski odabir, ruletni odabir i dvoklasni odabir s različitim postocima najboljih i najlošijih elemenata. Usporedbom rezultata pokazalo se da je elitistički odabir najprimjereniji za izvedbu u ovakvom tipu modela, što zbog načina rada, a što zbog sukladnosti principa s evolucijskim mehanizmima.



Slika 7.11 Rezultati korištenja različitih načina odabira

Podešavanje perioda do kojeg sustav nije u mogućnosti dati preporuke ima utjecaja na točnost preporuka, jer ispravna duljina faze učenja omogućuje prikupljanje veće količine znanja u sustavu. U općem slučaju sustav koji dulje uči proizvodi bolje preporuke, ali učenje sustava je kontinuirano i nakon davanja preporuka. Povećanjem perioda iznad određene vrijednosti ne omogućuje se daljnje povećanje točnosti, pa je cilj eksperimenta otkriti najkraći period za postizanje optimalnih rezultata.



Slika 7.12 Rezultati promjene duljine stadija do davanja preporuka

Promjena duljine stadija do davanja preporuka ne pomaže značajno daljnjem razvoju znanja sustava i uspješnijim preporukama te ne utječe na rezultate nakon prosječno 95 iteracija (Slika 7.12), što odgovara i rezultatima nad validacijskim podatkovnim skupom.

Na kraju se može zaključiti da prikazani eksperimenti tek otvaraju detaljna istraživanja izvedenog modela, ali su već i u ovom obliku bitni kod odabira ispravnih inicijalnih vrijednosti konfiguracije algoritma. Naravno, optimalne vrijednosti konfiguracije mogu se utvrditi tek praćenjem uspješnosti u velikom broju eksperimenata s podacima iz domene problema.

7.3. Usporedba modela

Usporedba izvedenog modela s drugim modelima umjetnih imunoloških sustava moguća je isključivo ako se koriste isti ulazni podatkovni skupovi, pretprocesirani i obrađeni na način koji korištenjem ulaznih transformacija ne mijenja smisao ulaznih podataka. Tome uvelike doprinosi izvedeni radni okvir koji uniformira određene mehanizme imunosti, olakšavajući tako potencijalnu usporedbu različitih mehanizama nad istom domenom problema, odnosno njeno predstavljanje unificiranim podatkovnim skupom. Budući da su nad radnim okvirom izvedene i pojednostavnjene inačice drugih imunoloških algoritama, kao što su algoritam RECAIS, algoritam TLR i algoritam dendritičnih stanica, u ovom potpoglavlju se diskutira usporedba modela.

Kako je svaki od navedenih algoritama, kao posljedica izvedivosti i funkcioniranja, sadržan u modelu koji ga koristi, navedeno je da su nad radnim okvirom, u nešto pojednostavljenom obliku, izvedeni:

- Modela temeljenog na algoritmu RECAIS (potpoglavlje 4.1)
- Modela temeljenog na algoritmu TLR (potpoglavlje 4.2)
- Modela temeljenog na algoritmu dendritičnih stanica (potpoglavlje 4.3)
- Modela umjetnog imunološkog sustava i prateći algoritam UNINAD temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti

Važno je istaknuti da navedeni i izvedeni modeli nisu potpune reprezentacije imunoloških mehanizama kako su oni izvedeni u prirodi, ali ni modela izvedenih od originalnih autora. Za potrebe usporedbe u ovom radu modeli su pojednostavnjeni i prilagođeni, prije svega domeni problema klasifikacije i ulaznim podacima koji su primjenjivi i na izvedeni model kombinacije urođene i stečene imunosti te svim drugim implementacijskim ogradama koje svaka pojedina inačica modela postavlja kao pretpostavke uspješne izvedbe.

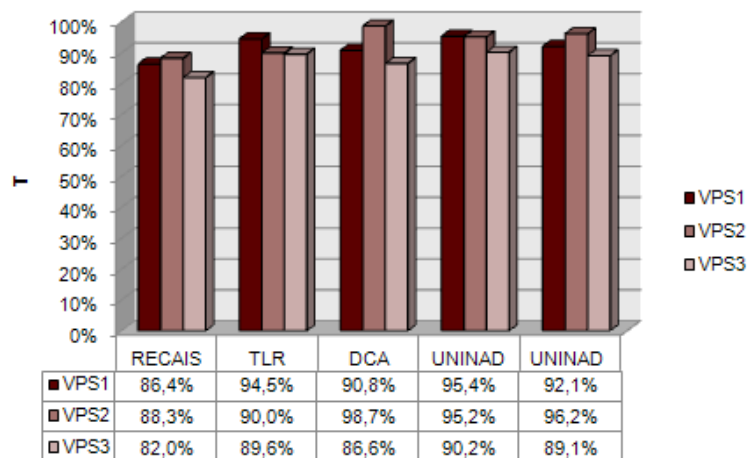
Iz tog razloga usporedba je izvedena nad validacijskim podatkovnim skupom, detaljno opisanim u potpoglavlju 7.2.1, koji je za potrebe ove usporedbe dodatno transformiran u oblik koji mogu prihvatiti svi navedeni modeli. Kako se zbog ograničenog prostora za opis svih preinaka ne bi ulazilo u detalje izvedbe, može se ukratko objasniti da je kod svih modela podatkovni skup reduciran na 5 odabranih atributa. Budući da svaki pojedini model koristi drugačiju strukturu ulaznih podataka, prilagodbe su uključile kompletno konstruiranje podatkovnih uzoraka predloženih antigenima, kao i signala, ali kod svakog modela na ponešto drugačiji način. Kako bi uočili potencijalnu ovisnost odabira atributa o konačnoj ocjeni učinkovitosti, iz validacijskog podatkovnog skupa izvedena su 3 podskupa, označeni s VPS1, VPS2 i VPS3. Podskupovi su izvedeni tako da je originalni validacijski skup podataka podijeljen na tri dijela tako da svaki podskup sadrži 100 podataka.

Kod modela temeljenog na algoritmu dendritičnih stanica, zanemaren je aspekt prilagodbe antigenskog uzorka te je veća pažnja posvećena izgradnji tri oblika ulaznih signala, konkretno signala PAMP, signala opasnosti i signala sigurnosti, kombinacijom vrijednosti atributa. Model temeljen na algoritmu TLR kao ulazne podatke sadrži i antigenske uzorke prepoznate od receptora uzoraka i signale prepoznate od receptora signala, pa je ovdje prilagodba bila nešto kompleksnija. Model s algoritmom RECAIS, iako originalno izveden za potrebe preporučiteljskog sustava, ovdje je zahtijevao prilagodbu ulaznog podatkovnog skupa na antigensku strukturu koju prepoznaju elementi limfocita, a odabrani atribut predstavljao je ulazni signal korisničkog interesa. Na ovaj način pretprocesirani su svi podaci iz validacijskog podatkovnog skupa u navedena tri podskupa.

Budući da je svrha ovog eksperimenta dvojaka: prvo, da dokaže izvodivost različitih modela umjetnih imunoloških sustava nad istim podatkovnim skupom, kao što su u principu različiti modeli temeljeni na katkad potpuno drugačije osmišljenim algoritmima, i drugo, da u općem

slučaju ulaznih podataka eksperimentom usporedi njihovu učinkovitost, smatra se da je ista ispunjena. Cilj ovog eksperimenta nije prilagodba svih navedenih modela određenom konkretnom podatkovnom skupu, već samo dokaz njihovog ispravnog funkcioniranja i usporedba inicijalnih rezultata. Iz tog razloga u ovom istraživanju nisu provedene detaljne analize rada svakog pojedinog modela, niti njihove detaljne usporedbe. Smatra se da je funkcioniranje navedenih modela temeljenih na algoritma dendritičnih stanica i TLR već dovoljno dobro opisano u drugim radovima, a reference na iste su navedene u ovom radu, dok je samo model temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti, predstavljen prvi put u ovom radu, detaljnije istražen u rezultatima s primjerima različitih podatkovnih skupova u potpoglavlju 7.2.

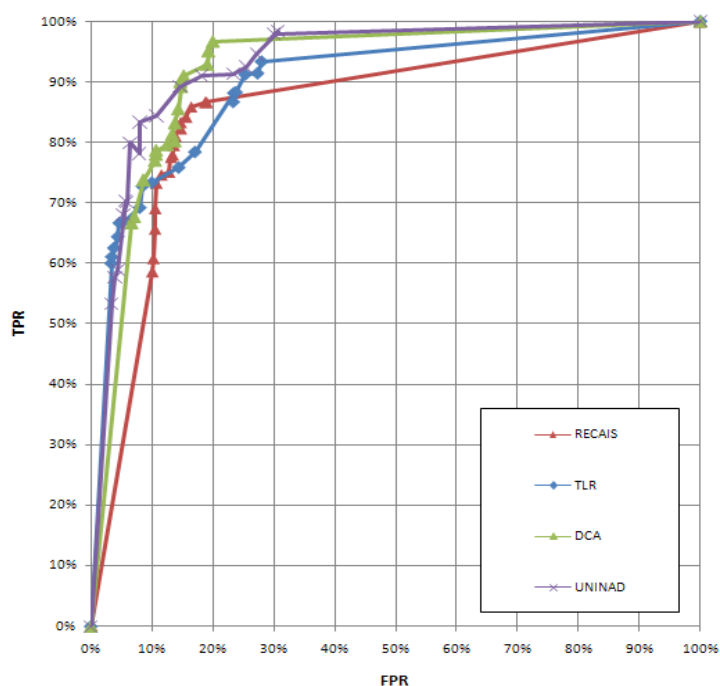
Kao što je vidljivo u sljedećem prikazu (Slika 7.13), modeli temeljeni na algoritmu RECAIS, algoritmu TLR, algoritmu dendritičnih stanica i algoritmu kombinacije urođene i stečene imunosti u dvije inačice, uspjeli su nakon prilagodbe validacijskog skupa izvesti dvoklasnu klasifikaciju te su polučili usporedive rezultate.



Slika 7.13 Usporedba različitih algoritama na validacijskom podatkovnom skupu

Iako se može uočiti da pojedini modeli polučuju bolje rezultate s određenim podskupovima validacijskog skupa podataka, u općem slučaju izvedeni modeli imaju sukladne rezultate. Primjetno je da slične rezultate s

podskupom VPS1 izražavaju model temeljen na algoritmu TLR i prva inačica modela kombinacije urođene i stečene imunosti, dok kod podskupa VPS2 najbolji rezultat ima algoritam dendritičnih stanica, a druga inačica izvedenog modela ima usporedivu učinkovitost. Kod podskupa VPS3 najbolji rezultat ima prva inačica modela s algoritmom UNINAD, a model temeljen na algoritmu TLR je prvi sljedeći. Krivulja ROC (Slika 7.14) uspoređuje prvu inačicu modela s algoritmom UNINAD i ostala tri modela te potvrđuje usporedive rezultate svih modela.



Slika 7.14 Krivulja ROC usporedbe modela

Eksperiment se smatra uspješnim jer je dokazao kako izvedeni model kombinacije urođene i stečene imunosti pokazuje dobre rezultate kao klasifikacijski mehanizam u usporedbi s drugim modelima umjetnih imunoloških sustava. Prijedlog daljnjih istraživanja je detaljnija analiza mogućnosti usporedbe ovih modela, a realno je očekivati i usporedbu s nekim drugim sukladnim metodama evolucijskog računarstva koje je moguće koristiti u klasifikacijske svrhe.

7.4. Prijedlog alternativnih mogućnosti primjene

Dosad je otkriven niz područja gdje umjetni imunološki sustavi dokazuju svoju korisnost, a nova područja primjene se svakodnevno otkrivaju. Umjetni imunološki sustavi, često kombinirani s principima teorije opasnosti, kao što je prikazano u potpoglavljima 3.5. i 4.4. uspješno se primjenjuju u područjima računalne sigurnosti, detekcije anomalija, strojnog učenja, detekcije pogrešaka, klasifikacije, grupiranja, optimizacija, robotike, dubinske analize podataka i samoj računalnoj imunologiji. U tim područjima su mogu biti uspješniji od drugih poznatih metoda evolucijskog i biološki inspiriranog računarstva, jer su za neka područja predodređeni tipom i domenom problema, kao što je sigurnost i detekcija, a s obzirom da je to potpuno analogno zadatku prirodnog imunološkog sustava. Razlučivo je da su primjene umjetnih imunoloških sustava brojne, a da se one temeljene na novijim idejama poput teorije opasnosti razvijaju kako bi pokušale što vjernije istražiti i samo funkcioniranje imunološkog sustava čovjeka te posljedično analogne principe primijeniti na rješavanje raznolikih računalnih problema.

Sva područja navedena u potpoglavljima 3.5. i 4.4. potencijalne su domene primjene modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na kombinaciji principa urođene i stečene imunosti. Budući da istraživanja i radovi koji se intenziviraju zadnjih nekoliko godina daju veću važnost i mehanizmima urođene imunosti, za očekivati je da će se sve više stvarati novi i poboljšavati postojeći algoritmi urođene imunosti, koji će se samostalno ili u kombinaciji s mehanizmima stečene imunosti primjenjivati na postojeća i nova područja primjene. Domena raspoznavanja uzoraka svakako je zanimljiva, bez obzira radi li se o problema raspoznavanju raznih uzoraka u općenitim podacima, vremenskim sljedovima podataka ili multimedijalnim sadržajima poput zvučnih i video zapisa. Za očekivati je da će se i dalje razvijati primjena na sigurnost računalnih sustava, koja uključuje i antivirusnu problematiku, ali razvijat će se i druge primjene, uključivo optimizacije

različitih funkcija u domeni operacijskih istraživanja, kretanja robota u robotici te nadzor i dijagnostiku rada sustava ili komponenti. Primjena će sigurno biti prisutna i u domeni klasifikacija, pogotovo kod klasifikacije tekstova i dokumenata, kao i kod klasifikacija drugih objekata u podatkovnom smislu.

Budući da određeni raznorodni problemi dijele određene zakonitosti ponašanja i druge sličnosti, za očekivati je da će se modele i algoritme primijenjene na jednu domenu moći preslikati na druge. Promatrajući izvedeni model i njegov glavni konstitucijski dio, a to je algoritam temeljen na kombinaciji principa urođene i stečene imunosti, zaključuje se da je mogućnost njegove primjene na druge probleme vrlo izgledna uz poštivanje određenih zakonitosti koje domena problema mora zadovoljiti kako bi se izvedeni model mogao primijeniti.

Izgrađeni model i algoritam nisu ovisni o obliku strukture podatkovnog uzorka predstavljenom antigenom, ni o obliku podataka uzorka ponašanja predstavljenom signalima. Promjeni oblika zapisa podatkovnog uzorka prilagođavaju se i sve metode koje ga koriste, kao što su metode prepoznavanja temeljene na usporedbi uzoraka i metode predočavanja uzoraka drugim komponentama. Podrazumijeva se i prilagodba mjera afiniteta novim oblicima zapisa uzorka kao i kombiniranje mjera u slučaju heterogenih vektora značajki. Potrebno je obratiti pažnju na povećanje količine informacija ulazne strukture, odnosno oblika vektora značajki, koje svakako utječe na učinkovitost modela, a i na potrebe modela za resursima i druga ograničenja sustava kao što su dostupnost procesorske snage te memorijskih resursa radne memorije i medija za pohranu.

Većina promatranih modela koristi raznolike oblike zapisa podatkovnih uzoraka i raznolike mehanizme zasnovane na reprezentacijama molekularnih uzoraka i stanica kao što su antigeni, limfociti B, limfociti T i dendritičnih stanica te receptori i protutijela. Preporuča se svakako da se izvedba modela temelji na dokazanim osnovama postojećih modela uz odgovarajuće

dogradnje i prilagodbe konkretnoj primjeni. U tom slučaju potrebno je izvesti odgovarajuću analizu značajki modela i algoritma kako bi se zaključilo može li postojeći model zadovoljiti potrebe nove primjene. Površnom analizom uviđa se da je primjena izvedenog modela načelno moguća u domeni raznih oblika klasifikacija, odnosno ocjenjivanja entiteta ili uzoraka. U nastavku su diskutirane mogućnosti primjene izvedenog modela na druge postojeće domene problema.

7.4.1. Primjena modela na klasifikaciju preporuka drugih oblika sadržaja i objekata

Klasifikacijske sposobnosti izvedenog modela omogućuju širenje primjene na druge oblike dvoklasnih klasifikacija primjerice u sustavima koji sadrže informacije o određenom sadržaju ili objektima. Vijesti portala su objekti sustava za upravljanje sadržajem i tek jedan oblik pojavnosti informacija, pa se može pretpostaviti da se izgrađeni sustav može uspješno primijeniti na klasifikacije drugih oblika sadržaja poštujući određene zakonitosti.

Vijesti portala Weba su po nizu značajki usporedive s porukama elektroničke pošte, oglasima, porukama na Usenet grupama i forumima, statusima i porukama na socijalnim mrežama, zapisima na blogovima i informacijskim portalima, multimedijским zapisima na javnim portalima, porukama pružatelja informacija u obliku RSS, podacima s odgovorima na često postavljana pitanja i interaktivnim sustavima pomoći. Osnovni preduvjet uporabe je odgovarajuća definicija postupka pretprocesiranja i izdvajanja značajki te konstrukcija ulaznih podatkovnih uzorka i signala. Različite značajke mogu imati različito značenje u sustavu, pa ne moraju nužno značajke koje su dobre za izdvajanje sadržaja u postupku pretrage na temelju podudarnosti biti iskoristive i u postupku izgradnje znanja klasifikacijskog sustava. Značaj korištenja predloženih mehanizama leži u

otkrivanju skrivenog znanja praćenjem signalizacije okružja, a nikako samo u mehanizmima usporedbe uzoraka.

Portalski sustav za upravljanje sadržajima je dobar kandidat za primjenu klasifikacijskog sustava za preporuke pogotovo ako objekti preporuke sadrže niz značajki koje ih čine pogodnima za konstrukciju podatkovnih uzoraka, a s druge strane postoje odzivi sustava koji se mogu interpretirati u obliku signala.

7.4.2. Primjena u drugim oblicima klasifikacijskih sustava i sustava otkrivanja anomalija

U prethodnom potpoglavlju navedene su neke potencijalne primjene izvedenog modela na klasifikacije preporuka drugih oblika sadržaja, no postoji i niz drugih klasifikacijskih primjena, kao i primjena iz bliskog područja otkrivanja anomalija. Bitno je napomenuti da izvedeni model nije općeniti klasifikator, ali se može prilagoditi raznim oblicima klasifikacije kao i otkrivanju anomalija u podacima, pogotovo kod podataka razlučivih na podatkovne uzorke i signale okruženja koje sustav proizvodi u vremenskoj zavisnosti.

Klasifikacija sadržaja ima veliku primjena kod trgovine na Internetu, odnosno maloprodajnog e-poslovanja gdje je potrebno klasificirati objekte prema potencijalno skrivenim ili neizrazitim značajkama. Motivacija u potencijalnom razvoju ovog područja zasnovana je na komercijalnoj isplativosti i poticajima od sponzora. Pospješivanjem prodaje ponudom dodane vrijednosti pri kupnji proizvoda putem preporučiteljskog sustava moguće je privući širi krug korisnika koji očekuje osobniji pristup putem personaliziranih preporuka. Korisniku se osobni pristup može predstaviti i kroz izravni marketing potpomognut tehnikama analize podataka i preporukama ovisno o interesima. Izravni marketing je danas vrlo raširen kroz različite medije, kao što su razni oblici telekomunikacija, a budući da je

korisnik sustava često već identificiran uz praćenje njegovog ponašanja moguće je doći do podataka o signalima okružja. Usluge klasifikacije sadržaja moguće su i na raznim sustavima za pružanje i isporuku sadržaja.

Korištenje predstavljenih algoritama u sklopu ideje izgradnje naprednog imunološki kontroliranog operacijskog sustava prema konceptu [89], s prilagodljivom kontrolom i nadzorom procesa, omogućila bi učinkovitu sigurnost računalnog sustava poput antivirusne zaštite i dijagnostike pogrešaka, no za izgradnju takvog sustava potrebna su daljnja opsežna istraživanja i samih algoritama i koncepta uporabe. Moguća primjena prilagođenog modela i algoritma moguća je i u otkrivanju uzoraka u porukama elektroničke pošte, odnosno domeni antispam alata. Antispam sustavi u načelu izvode ocjenjivanje i dvoklasnu klasifikaciju poruka na poželjne i nepoželjne te otkrivanje anomalija, a izvedba može biti osobna i općenita, ovisno o konfiguraciji sustava.

Kao što je vidljivo, ne nedostaje ideja korištenja i primjene predstavljenih modela, pa je vjerojatno za očekivati da će se barem jedan dio ovdje navedenih ideja primjene pomnije istraživati u bliskoj budućnosti.

7.5. Ocjena izvedbe modela i radnog okvira

Izvedenim eksperimentima i usporedbom rezultata modela, uz uvažavanje svih izvedenih modifikacija u načinu rada, korištenja različitih oblika vektora značajki i signala, promjene konfiguracije i parametara algoritama i kombiniranja pojedinih metoda algoritma UNINAD, došlo se do zaključaka o optimalnoj konfiguraciji izvršavanja. Provjere rezultata izmjenom metoda odabira i načina obrade ulaznih podataka eksperimentalno potvrđuju da su inicijalni odabiri načina funkcioniranja algoritma zasnovani na ispravnim pretpostavkama. Optimalna konfiguracija izvođenja algoritma UNINAD nad validacijskim podatkovnim skupo te podacima vijesti s portala izvršava se koristeći metode elitističkog odabira klonalne selekcije i supresije pomoću eliminacijskih mehanizama. Sustav pokazuje najveću učinkovitost kod podataka vijesti kada vektori značajki sadrže ključne riječi sažetka i imena autora vijesti. Rezultati izvođenja prikazani u potpoglavljima 7.2.1 i 7.2.2, a u konačnoj ocjeni se može zaključiti da su u testovima s validacijskim podatkovnim skupom izvedene klasifikacije preporuka s točnošću od 94,4%. Kod testiranja s podacima vijesti se u nekim slučajevima približilo tom rezultata, ali se zaključuje da točnost dosta ovisi o podacima u podatkovnom podskupu, jer su odstupanja između pojedinih testiranja mnogo veća.

Eksperimenti usporedbe rezultata različitih modela nad istim podatkovnim skupom opisani su u poglavlju 7.3, a cilj eksperimenta je postignut. Dokazana je izvedivost različitih modela umjetnih imunoloških sustava s različitim algoritmima nad istim podatkovnim skupom i uspješna usporedba učinkovitosti tih modela. Modeli temeljeni na algoritmu RECAIS, algoritmu TLR, algoritmu dendritičnih stanica i algoritmu kombinacije urođene i stečene imunosti UNINAD, uspješno su, nakon određene prilagodbe validacijskog skupa, izveli dvoklasnu klasifikaciju, a njihovi rezultati su uspoređeni (Slika 7.13). S obzirom da su eksperimenti izvođeni s tri podskupa validacijskog skupa, pojedini modeli iskazali su bolje rezultate nad

određenim podskupovima, ali se načelno može zaključiti da izvedeni modeli imaju sukladne rezultate. Važno je za istaknuti kako model temeljen na algoritmu UNINAD, iskazuje slične ili u određenim slučajevima bolje rezultate u odnosu na druge testirane modele te je točnost klasifikacije u nekim slučajevima nadilazila 96,2%. Učinak klasifikacije jednog eksperimenta prikazan je i krivuljom ROC (Slika 7.14) koja uspoređuje prvu inačicu modela UNINAD i ostala tri modela te potvrđuje usporedive rezultate svih modela. Eksperimenti se u načelu smatraju uspješnim jer su dokazali kako izvedeni model kombinacije urođene i stečene imunosti temeljen na algoritmu UNINAD pokazuje dobre rezultate kao klasifikacijski mehanizam, a nastavak ovog istraživanja pokušati će dokazati koliko je model i algoritam učinkovit u drugim oblicima klasifikacija.

Izvedeni model moguće propitati i korištenjem ODISS pitanja koja daju odgovore o otvorenosti, različitosti, interakcijama, strukturi i veličini sustava te smislu elemenata modela. Pitanja o strukturi, koncentraciji i brojnosti elemenata u sustavu, njihovim razlikama i međusobnom odnosu nadopunjuju se pitanjima o odnosu stanica urođenog dijela i kontrolnih mehanizama kojima upravljaju stečenim dijelom. Raznolikost se analizira između različitih vrsta elemenata, ali i unutar pojedine vrste, promatrajući stanja elemenata, a može se promatrati i na razini signalizacije, kod egzogenih signala, ali i kod internih signala proizvedenih unutar sustava. Uočava se i područje analize međudjelovanja mehanizama urođene i stečene imunosti te njihovog odnosa. U modelu je izražena i podjela na strukturu i ponašanje, a s obzirom da se i značajke ponašanja u konačnici zapisuju određenim podatkovnim strukturama, korisna je i analiza razlika struktura uzoraka i signala. Analiza brojnosti populacija, količine i veličine odjeljaka te fluktuacija u populacijama doprinosu boljem razumijevanju homeostaze i robusnosti sustava, kao i podešavanja brzine odziva i tromosti sustava te količine znanja u sustavu i njegove koncentracije u elementima sustava.

7.6. Prijedlozi poboljšanja

U potpoglavlju 6.1.1 naveden je niz mogućih modifikacija koje mogu unaprijediti postojeće mehanizme. Kao što je već spomenuto, jedan dio navedenih potencijalnih modifikacija postojećih modela rezultirao je određenim doradama u sklopu prijedloga modela kombinacije principa urođene i stečene imunosti. Ostatak predstavljenih modifikacija kao i nadogradnji izvedenih promjena te alternativni pristupi modeliranju mogući su kao nastavak ovog istraživanja ili u sklopu novih istraživanja.

Navedene potencijalne modifikacije i nadogradnje su analizirane i strukturirane te se ovdje prikazuju u glavnim grupama i podgrupama izvedenim na temelju potencijalne zavisnosti principa:

- Alternativni oblici zapisa antigenskog uzorka
 - Kombinacija vrijednosti značajki konstrukcije antigenskog uzorka
 - Zapis strukture antigenskog uzorka homogenim i heterogenim vektorima značajki
 - Kombinacija različitih oblika vektora značajki i različitih oblika zapisa pojedine značajke
- Prepoznavanje antigenskih uzoraka u obliku vektora značajki korištenjem različitih mjera afiniteta
 - Uporaba različitih metoda umnožavanja, odnosno proliferacije
 - Uporaba različitih metoda promjene, odnosno mutacije
 - Kombiniranje prepoznavanja antigenskih uzoraka i uočavanja signala kod procesa sazrijevanja, diferencijacije i aktivacije elemenata
- Alternativni oblici zapisa signala
 - Kombinacija vrijednosti konstrukcije signala
 - Uporaba višestrukih signala – signala opasnosti i signala sigurnosti

- Redukcija signala – objedinjavanje signala opasnosti i signala sigurnosti
- Uporaba dodatnog signala kao pojačanja osnovnih signala
- Alternativno korištenje kostimulacijskog signala ili vremenske ograde za pokretanje sazrijevanja stanica
- Uporaba signala poticanja i signala suzbijanja aktivacije
 - Modifikacija aktivacije limfocita na temelju relativnog omjera signala poticanja i signala suzbijanja aktivacije

Budući da detaljno istraživanje svake od navedenih modifikacija i nadogradnji izlazi izvan opsega ovog rada, a i kako ne bi pretjerano proširili objašnjenja, ovdje je dan kraći osvrt na osnovne značajke po grupama. Iz navedene liste je razvidno da se predstavljeni mehanizmi mogu unaprijediti na razne načine, od kojih svaki može zahtijevati posebno istraživanje.

Kod većine algoritama i modela predstavljenih u ovom radu, ulazni podaci u obliku antigenskih uzoraka mogu se zapisati u značajno drugačijim oblicima od onih korištenih kod izvedenog modela. Prije svega moguće je kombinirati vrijednosti ulaznih atributa kako bi se izvela drugačija struktura podatka antigenskog uzorka, a broj ovih kombinacija je praktički ograničen samo značajkama podatkovnog skupa. Zatim se mogu istraživati različiti oblici zapisa pomoću vektora značajki, gdje se pojedine značajke mogu koristiti iz skupa binarnih oblika zapisa, numeričkih cjelobrojnih ili realnih oblika zapisa, simboličkih oblika i zapisa pomoću kategorija i kombinacijom svih navedenih oblika kod heterogenih vektora značajki. Pretpostavlja se da je načelno moguće ostvariti heterogene vektore značajki s različitim oblicima zapisa značajki koji bolje odgovaraju konkretnim problemima.

Zapis antigenskih uzoraka u obliku vektora značajki omogućava uporabu receptora specifičnih za određene antigenske uzorke, koji se mogu koristiti primjerice kod dendritičnih stanica za egzogene antigenske uzorke i limfocita za predočene antigenske uzorke. Metode prepoznavanja i

usporedbe antigenskih uzoraka mogu se unaprijediti uporabom mjera sličnosti, odnosno afiniteta. Dosadašnji principi urođene imunosti uglavnom izvode odluku o klasifikaciji ili detekciji anomalija na temelju značajki ponašanja sustava u obliku signala pa je ovo nova ideja prepoznavanja pojedinih antigenskih uzoraka na temelju strukturnih značajki kombiniranih sa primljenim signalima, koja potencijalno može donijeti veliku korist postojećim mehanizmima. Biološki principi prepoznavanja koriste sličan kombinirani pristup prepoznavanju koje objedinjuje problematiku prepoznavanja strukturnih značajki i ponašanja okruženja. Na temelju zapisa strukturnih značajki pomoću vektora značajki moguće je korištenje različitih metoda umnožavanja i promjena vektora značajki, odnosno metoda proliferacije i metoda mutacije. Proliferacija i mutacija se ne rade temeljem slučajnih vrijednosti ili u konstantnim vrijednostima, već jačina procesa, odnosno njegova kvantiteta, ovisi o afinitetu elemenata, pa je tako najčešće proliferacija proporcionalna afinitetu, a mutacija obrnuto proporcionalna. Mutacija se najčešće koristi kod dodavanja novih elemenata i zamjene postojećih nekorisnih elemenata populacije gdje potpomaže u održavanju raznolikosti populacije, ali se može koristiti i kod generiranja receptora, a odabir mehanizma mutacije ovisan je o obliku zapisa elementa koji se mutira.

Egzogeni signali predstavljaju odziv okruženja domene problema te je u skladu s idejom algoritma dendritičnih stanica moguće korištenje skupa signala različitih značenja i njihove kombinacije pri izgradnji sumarnog ulaznog signala. Alternativa je korištenje više različitih ulaznih signala koji imaju pozitivan ili negativan utjecaj na diferencijaciju elemenata te posljedičnu aktivaciju odziva sustava ili suzbijanje istog. U postojećim rješenjima predstavljena je uporaba težinske sume vrijednosti signala i različite interpretacije postojećih signala PAMP, opasnosti, sigurnosti i upale, koji potiču sazrijevanje u zrelo ili poluzrelo stanje. No, osim uporabe višestrukih signala moguće je i reducirati signale. Budući da svaka redukcija dimenzija ili broja ulaznih podataka umanjuje računsku složenost pronalaska

problema, ovakva je promjena sa stanovišta pojednostavljena metoda poželjna. Budući da istraživanja bioloških modeli predlažu pozitivne i negativne težinske faktore kod kojih prisutnost jednog signala suzbija drugi, tako se mogu signal opasnosti i signal sigurnosti također promatrati kao isti oblik signala samo sa suprotnim predznakom.

Kao mjeru duljine faze uzorkovanja antigenskih uzoraka od dendritične stanica moguće je konstruirati izlazni kostimulacijski signal i uspoređivati ga s migracijskim pragom ili alternativno prepoznavati prisustvo određenog oblika ulaznog signala, odnosno isteka vremenskog perioda bez prepoznavanja tog signala. Oba pristupa mogu se izvesti u jedinstvenom sistemu, gdje se mogu izmjenjivati ili kombinirati ovisno o zahtjevima ulaznih podataka i prilagodbi domeni problema. U općem slučaju može se koristiti kostimulacijski signal, a kada višestruki signali nisu jednostavno izvedivi iz ulaznih podataka ili kada je potrebno uvesti mehanizam uništenja beskorisnih elemenata, može se koristiti vremenska ograda.

Prilikom osmišljavanja izlaza iz procesa dendritičnih stanica moguće je, na temelju postignutih stanja poluzrelosti i zrelosti stanja, generirati signale koji utječu na aktivaciju limfocita T. Signal poticanja aktivirao bi diferencijaciju i proliferaciju limfocita T, dok bi signal suzbijanja poticao apoptozu. Odluka o pokretanju aktivacije izvodila bi se na temelju relativnog odnosa oba signala ili neki drugi prihvatljivi način.

Osim navedenih poboljšanja u obliku potencijalnih modifikacija i nadogradnji postojećih algoritama postavljaju se i izazovi izvedivosti predloženih algoritama, modela i radnog okvira u obliku višeagentskog sustava. I u postojećem obliku radnog okvira postoji niz mogućnosti poboljšanja, pogotovo u izvedbi prihvata podataka iz domene problema, kao i povratnih informacija, odnosno vraćanja rezultata rješenja u tu domenu. Dodatno, u pogledu ispitivanja rada samih algoritama od velike važnosti bi bile implementacije raznih oblika mjera korištenih za evaluaciju modela, kao i

vizualizacijske biblioteke koje bi omogućile jednostavniji prikaz rada algoritama i učinkovitosti modela. Radni okvir bi se svakako mogao izvesti još više generički i s čvrstom teoretskom podlogom. Novi modeli temeljeni na urođenoj, stečenoj ili kombinaciji obje imunosti mogli bi se izvoditi korištenjem općenitih gradivih blokova koji su prethodno izvedeni u radnom okviru. Pri tome bi se trebala poticati izgradnja modela zasnovanih na novootkrivenim procesima iz imunologije, a pogotovo modelima temeljenim na nedovoljno istraženim i iskorištenim imunološkim principima urođene imunosti, kao i mehanizmima suradnje urođene i stečene imunosti koji postoje kao realnost svakodnevnog života kompleksnijih organizama. Principi urođene imunosti danas upravljaju većinom života kojeg poznajemo te su samostalno ili u suradnji sa stečenim dijelom temelj prirodnih imunoloških procesa, a dosad su u domeni računarstva bili nepravedno zapostavljeni od strane umjetnih imunoloških sustava temeljenih na stečenoj imunosti.

Najveći od svih izazova idu u dvije krajnosti, prva je detaljna teoretska i matematička provjera rada svih aspekata navedenih algoritama u domeni računarstva, a druga je uspješna primjena navedenih modela na stvarne probleme koji bi mogli pomoći u čovječanstvu u rješavanju niza različitih problema za koje trenutno ne postoje odgovarajuće metode i tehnike. Osnovne ideje uključuju primjene navedenih modela na postojećim podatkovnim skupovima uz odgovarajuću prilagodbu značajki antigenskim uzorcima i egzogenim signalima, no pravi izazovi bi bile primjene na nove probleme te vraćanje duga onome iz čega je proizašla i prva ideja računalne imunologije – prirodnoj imunologiji. Ključ znanstvenih suradnji su interdisciplinarna istraživanja stručnjaka, znanstvenika i istraživača iz raznih područja koji bi sinergijskim efektom došli do korisnih algoritama i modela po sve uključene strane. Pretpostavka je da su osim ovdje navedenih poboljšanja i izazova moguće i mnoge druge ideje, a namjera budućim istraživanjima je da se barem dio ovdje navedenih detaljnije istraži.

8. Zaključak

Ideja korištenja kombinacije urođenih i stečenih principa imunosti kod izgradnje umjetnih imunoloških sustava potaknula je istraživanje predstavljeno u ovom radu. Još se davno uočilo kako imunološki sustav čovjeka sadrži niz svojstava karakterističnih za rješavanje računalnih problema od kojih se naročito izdvajaju raspoznavanje uzoraka, prepoznavanje, klasifikacija, održavanje pamćenja o prethodnim susretima i njihovom ishodu te učenje i prilagodba novonastalim situacijama. Na temelju tih karakteristika već se niz godina istražuju i stvaraju različiti oblici umjetnih imunoloških sustava sa širokim spektrom primjena. Znanost se do pred nekoliko godina većinom bavila principima stečene imunosti, dok su modeli temeljeni na urođenoj imunosti bili vrlo rijetki. No, u zadnjih nekoliko godina nova saznanja iz imunologije potiču istraživanja mehanizama i modela urođene imunosti. Modeliranje umjetnog imunološkog sustava kombiniranjem principa urođene i stečene imunosti je nova ideja koja se dosad pojavila tek u nekoliko konceptualnih radova te ponekoj implementaciji i primjeni kao što je otkrivanje anomalija. S obzirom da je većina algoritama umjetnih imunoloških sustava dovoljno prilagodljiva da se može primijeniti na niz različitih računalnih problema, javila se želja za izradom modela koji sinergično iskorištava vrline mehanizama iz obje vrste imunosti, kao što je to i u prirodi. Pri tome se željelo odgovoriti i na probleme pojednostavljivanja analogija prirodnih procesa na razinu složenosti potrebnu za rješavanje konkretnog problema jer korišteni modeli nikad nisu doslovna preslika mehanizama koje nalazimo u prirodi, već njihove prilagođene inačice za određenu primjenu.

Prvi dio ovog rada objašnjava osnovnu ideju istraživanja i motivaciju, definira ciljeve istraživanja, prikazuje metode i plan istraživanja te sadrži kraći osvrt na postojeća rješenja. Slijedi objašnjenje medicinske osnove imunologije kao temelj razumijevanja analogija korištenih kod umjetnih imunoloških sustava te se naglašavaju osnovne ideje, principi i algoritmi s

naglaskom na signalizaciju. Posebno je istaknuta teorija opasnosti jer signalizacija čini glavnu poveznicu procesa urođene i stečene imunosti. U skladu sa zaključcima novih imunoloških istraživanja istaknuti su i procesi predočnih stanica antigena kao što su dendritične stanice koje služe u inicijatorskom mehanizmu urođene imunosti povezanog s reakcijom stečenog dijela umjetnog imunološkog sustava. U drugom dijelu rada opisuju se osnovna svojstva i građa umjetnih imunoloških sustava te mogućnosti prepoznavanja temeljene na mjerama sličnosti i afinitetu elemenata. Objašnjavaju se različiti oblici zapisa elemenata i mjere izračuna afiniteta te se prikazuju osnovni modeli i algoritmi umjetnih imunoloških sustava i područja njihove primjene. Nakon toga slijedi prikaz novijih algoritama kao što su algoritam RECAIS, algoritam TLR i algoritam dendritičnih stanica te njihovih mehanizama bitnih za razumijevanje funkcioniranja predloženog modela umjetnog imunološkog sustava koji kombinira principe urođene i stečene imunosti. Treći, glavni dio rada započinje prikazom radnog okvira koji služi kao platforma nad kojom je izrađen model umjetnog imunološkog sustava temeljen na kombinaciji urođene i stečene imunosti. Prikazana je analiza postojećih prijedloga radnih okvira te su navedeni usvojeni opći principi oblikovanja koji definiraju izvedbu modela u radnom okviru. Slijedi opis izvedbe radnog okvira te prikaz mogućnosti stvaranja alternativnih oblika postojećih algoritama kao i uporabe različitih oblika zapisa elemenata. Nakon toga navedene su mogućnosti kombiniranja principa urođene i stečene imunosti te unaprjeđenja postojećih algoritama. Na temelju predstavljenih ideja prikazan je apstraktni i konceptualni opis modela te posljedična izvedba u zajedničkom radnom okviru. Slijedi opis mogućnosti primjene izvedenog modela i evaluacija konfiguracija modela nad različitim oblicima ulaznih podatkovnih skupova. Objašnjene su mogućnosti prilagodbe modela području primjene poput klasifikacije podataka te je model uspoređen s drugim izvedenim modelima. Predlažu se i alternativne mogućnosti primjene. Na kraju se daje konačna ocjena izvedenog radnog okvira i modela umjetnog

imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti kao i prijedlozi poboljšanja.

Modele imunoloških sustava temeljenih na urođenoj i stečenoj imunosti tek treba preispitati kroz različita multidisciplinarna istraživanja i dokazati njihovu učinkovitost u različitim domenama primjene. Istraživanja učinkovitosti izgrađenih modela, kao i testovi brzine i zauzeća resursa dati će odgovore na primjerenost primjene izvedenih modela te će inspirirati istraživanja novih inačica samostalnih modela ili kombinacija s drugim evolucijskim i biološki inspiriranim paradigmatama. Budući da kod postojećih modela postoje i zamjerke nemogućnosti primjene na određene domene problema, mišljenje je da se u trenutnom statusu razvoja realna korist umjetnih imunoloških sustava ne može ocijeniti izravnom usporedbom s rezultatima drugih metoda i paradigmi, već se treba uočiti značajke koje ih čine različitim i prepoznatljivim u odnosu na ostale postojeće metode te donose neku novu dodanu vrijednost koju ostale metode ne mogu ponuditi. Smatra se da je osnovni znanstveni doprinos ovog istraživanja ostvaren u prijedlogu modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti, radnom okviru pogodnom za stvaranje alternativnih oblika modela zasnovanih na različitim algoritmima i prikazima elemenata imunološkog sustava, algoritmu predloženog modela i unaprjeđenju postojećih algoritama umjetnih imunoloških sustava u radnom okviru, izvedbi modela u radnom okviru i predloženoj primjeni te usporedbi s postojećim modelima.

Nakon što su u prijedlogu modela predstavljenog u ovom radu iskorištene i objedinjene postojeće i nove ideje imunoloških paradigmi može se izvesti nekoliko zaključaka. Prvi i očigledni zaključak je da je model umjetnog imunološkog sustava temeljen na kombinaciji principa urođene i stečene imunosti izvediv. Kombiniranje relativno nedavno prepoznatih procesa kod dendritičnih stanica s već poznatim mehanizmima nad limfocitima T

uporabom različitih metoda odabira elemenata, prepoznavanja, procesiranja i signalizacije mogu dovesti do izgradnje izvedivih modela koji se posljedično mogu koristiti za rješavanje određenih računalnih problema. Zatim, zaključeno je da se izvedeni model može primijeniti na određene specifične računalne probleme kao što su problemi klasifikacije, ali se pri tome mora obratiti pažnju na proces prilagodbe ulaznih podataka u oblik koji model može prihvatiti i prilagodbe oblika zapisa elemenata modela ulaznim podacima. Iako su prilikom prilagodbe modela domeni primjene različite promjene modela moguće i očekivane, one su ipak ograničenog karaktera te je potrebno analizirati i mogućnosti uporabe te prilagodbe ulaznih podataka na antigenske uzorke i signale. Sljedeći zaključak je da nakon uspješne prilagodbe model pokazuje učinkovitost usporedivu s drugim sličnim modelima iz područja umjetnih imunoloških sustava s rezultatima u granicama očekivanog. U ovom trenutku nije moguće izravno uspoređivati rezultate s drugim računalnim modelima rješenja sličnih problema prvenstveno zbog specifičnosti prilagodbe ulaznih podataka, koji kod drugih računalnih paradigmi nisu prikazani u sukladnom obliku, pri tome misleći na podatkovne uzorke antigena i signale. No, poželjne i moguće su usporedbe s drugim modelima umjetnih imunoloških sustava, bez obzira da li izražavaju principe urođene imunosti, stečene imunosti ili kombinacije obje imunosti. Ovaj proces je dodatno pospješen izgradnjom radnog okvira u okviru istraživanja prikazanih u ovom radu koji osim modifikacija izvedenog modela korištenjem različitih alternativnih mehanizama omogućava i izvedbu drugih modela, primjerice model algoritma TLR i model algoritma dendritičnih stanica. Na kraju, konačni zaključak ovog rada je da su ovim istraživanjem tek odškrinuta vrata budućih eksperimenata i novih modela zasnovanih na kombinaciji principa urođene i stečene imunosti u ovom relativno mladom području novih računalnih imunoloških paradigmi.

Popis literature

- [1] "The Danger Project," stranica Weba, pristup: 11.07.2009.; <http://ima.ac.uk/dangertheory>.
- [2] "FER Quilt CMS," stranica Weba, pristup: 16.08.2009.; <http://www.fer.hr>.
- [3] "ImmunoGrid - The European Virtual Human Immune System Project," stranica Weba, pristup: 17.06.2009.; <http://www.immunogrid.org>.
- [4] "International Conferences on Artificial Immune Systems - ICARIS," stranica Weba, pristup: 14.08.2009.; <http://www.artificial-immune-systems.org/icaris.shtml>.
- [5] Adams, B. i Boots, M., "Modelling the relationship between antibody-dependent enhancement and immunological distance with application to dengue," *Journal of Theoretical Biology*, sv. 242, str. 337-346, 2006.
- [6] Aha, D. W., "Tolerating noisy, irrelevant and novel attributes in instance-based learning algorithms," *International Journal of Man-Machine Studies*, sv. 36, str. 267-287, 1992.
- [7] Aickelin, U., Bentley, P. J., Cayzer, S. i dr., "Danger Theory: The Link between AIS and IDS?," u Proceedings of the Second International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2003, 2003.
- [8] Aickelin, U. i Cayzer, S., "The Danger Theory and Its Applications to Artificial Immune Systems," u Proceedings of the First International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2002, Canterbury, 2002.
- [9] Aickelin, U. i Chen, Q., "On Affinity Measures for Artificial Immune System Movie Recommenders," u Proceedings of the 5th International Conference on Recent Advances in Soft Computing RASC 2004, Nottingham, UK, 2005.
- [10] Aickelin, U., Greensmith, J. i Twycross, J., "Immune System Approaches to Intrusion Detection - A Review," u Proceedings of the 3rd International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2004, Edinburgh, 2004, str. 316-329.
- [11] Al-Hammadi, Y., Aickelin, U. i Greensmith, J., "DCA for Bot Detection," u Proceedings of the IEEE World Congress on Computational Intelligence WCCI2008, 2008, str. 1807-1816.

- [12] Alonso, O. M., Niño, L. F. i Velez, M., "A robust immune based approach to the iterated prisoner's dilemma," u Proceedings of the 3rd International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2004, Edinburgh, 2004, str. 290-301.
- [13] Altman, D. G., "Some common problems in medical research," *Practical statistics for medical research*, str. 396-439, 1991.
- [14] Andreis, I., Batinić, D., Čulo, F. i dr., *Imunologija*, 6. izd., Zagreb: Medicinska naklada, 2004.
- [15] Ayara, M., Timmis, J., de Lemos, R. i dr., "Immunising Automated Teller Machines," u International Conference on Artificial Immune Systems (ICARIS 2005), 2005, str. 404-417.
- [16] Balthrop, J., Esponda, F., Forrest, S. i dr., "Coverage and Generalization in an Artificial Immune System," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2002, 2002.
- [17] Bentley, P. J., Greensmith, J. i Ujjin, S., "Two Ways to Grow Tissue for Artificial Immune Systems," u Proceedings of the 4th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2005, 2005, str. 139-152.
- [18] Bersini, H., "Self-Assertion versus Self-Recognition: A Tribute to Francesco Varela," u Proceedings of the First International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2002, 2002.
- [19] Bersini, H. i Varela, F. J., "Hints for Adaptive Problem Solving Gleaned from Immune Networks," *Parallel Problem Solving from Nature*, str. 343-354, 1990.
- [20] Bradley, D. W. i Tyrrell, A. M., "Immunotronics: Hardware Fault Tolerance Inspired by the Immune System," u Proceedings of the Third International Conference on Evolvable Systems: From Biology to Hardware, 2000.
- [21] Bretscher, P. i Cohn, M., "A theory of self-nonsel self discrimination," *Science*, izd. 169, str. 1042-1049, 1970.
- [22] Brownlee, J., *Artificial Immune System Thesis Bibliography*, Technical Report 071110A, Faculty of Information and Communication Technologies, Swinburne University of Technology, Melbourne, Australia, 2007.

- [23] Burnet, F. M., *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*: Cambridge University Press, 1959.
- [24] Cayzer, S. i Aickelin, U., "On the Effects of Idiotypic Interactions for Recommendation Communities in Artificial Immune Systems," u *Proceedings of the First International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2002*, Canterbury, 2002, str. 154-160.
- [25] Cayzer, S. i Aickelin, U., "A Recommender System based on Idiotypic Artificial Immune Networks," *Journal of Mathematical Modelling and Algorithms*, sv. 4, br. 2, str. 181-198, 2005.
- [26] Cayzer, S. i Aickelin, U., "A Recommender System based on the Immune Network," u *Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2002*, Honolulu, USA, 2002, str. 807-813.
- [27] Chen, Q. i Aickelin, U., "Movie Recommendation Systems using an Artificial Immune System," u *Poster Proceedings of the 6th International Conference in Adaptive Computing in Design and Manufacture ACDM 2004*, Bristol, UK, 2004.
- [28] Cohen, J., "A coefficient of agreement for nominal scales," *Educational and Psychological Measurement*, sv. 20, br. 1, str. 37-46, 1960.
- [29] Coutinho, A., "Beyond clonal selection and network," *Immunological Reviews*, sv. 110, str. 63-88, 1989.
- [30] Cutello, V., Nicosia, G. i Pavone, M., "Exploring the Capability of Immune Algorithms: A Characterization of Hypermutation Operators " u *Proceedings of the 3rd International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2004*, Edinburgh, 2004, str. 263-273.
- [31] Čavrak, I., "Prilagodljivost bežične mreže osjetila temeljena na umjetnom imunološkom sustavu," PhD thesis, Faculty of Electrical Engineering and Computing, University of Zagreb, 2005.
- [32] D'Haeseleer, P., Forrest, S. i Helman, P., "An immunological approach to change detection: Algorithms, analysis and implications," u *Proceedings of the IEEE Symposium on Research in Security and Privacy*, Los Alamitos, CA, 1996, str. 110-119.
- [33] Damerau, F. J., "A technique for computer detection and correction of spelling errors," *Communications of the ACM*, sv. 7, br. 3, str. 171-176, 1964.
- [34] Dasgupta, D., *Artificial Immune Systems and Their Applications*: Springer, 1999.

- [35] Dasgupta, D., *Artificial Immune Systems: A Bibliography*, CS-07-004, Computer Science Department, The University of Memphis, USA, 2007.
- [36] Dasgupta, D., "Immunity-Based Intrusion Detection System: A General Framework," u Proceedings of the 22nd National Information Systems Security Conference (NISSC), 1999, str. 147-160.
- [37] Dasgupta, D., Cao, Y. i Yang, C., "An Immunogenetic Approach to Spectra Recognition," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 1999, 1999, str. 149-155.
- [38] Dasgupta, D. i Forrest, S., "Novelty Detection In Time Series Data Using Ideas From Immunology," u Proceedings of the 5th International Conference on Intelligent Systems, 1996.
- [39] Dasgupta, D. i Gonzalez, F., "An Immunity-Based Technique to Characterize Intrusions in Computer Networks," *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, sv. 6, br. 3, str. 1081-1088, 2002.
- [40] Dasgupta, D., Ji, Z. i Gonzalez, F., "Artificial immune system (AIS) research in the last five years," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2003, 2003, str. 123-130.
- [41] Dasgupta, D., KrishnaKumar, K., Wong, D. i dr., "Negative Selection Algorithm for Aircraft Fault Detection " u Proceedings of the 3rd International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2004, Edinburgh, 2004.
- [42] Dasgupta, D., Majumdar, N. i Niño, L. F., *Artificial Immune Systems: A Bibliography*, CS 01-002, Computer Science Department, The University of Memphis, USA, 2001.
- [43] Dasgupta, D. i Niño, L. F., "Comparison of Negative and Positive Selection in Novel Pattern Detection," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2000, 2000, str. 125-130.
- [44] Dasgupta, D. i Niño, L. F., *Immunological Computation: Theory and Applications*: CRC Press, 2009.
- [45] de Castro, L. N., *Fundamentals of Natural Computing: Basic Concepts, Algorithms, and Applications*: Chapman & Hall/CRC, 2006.
- [46] de Castro, L. N. i Timmis, J., "An artificial immune network for multimodal function optimization," u Proceedings of the Special Session on Artificial Immune Systems in Congress on Evolutionary

- Computation, IEEE World Congress on Computational Intelligence, Honolulu, 2002.
- [47] de Castro, L. N. i Von Zuben, F. J., "Learning and optimization using the clonal selection principle," *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, sv. 6, br. 3, str. 239-251, 2002.
- [48] de Castro, L. N. i Von Zuben, F. J., "opt-aiNet: An artificial immune network for multimodal function optimization," u Proceedings of the IEEE Congress on Evolutionary Computation CEC2002, Honolulu, 2002, str. 669-674.
- [49] de Castro, N. L., "Immune Engineering: Development of Computational Tools Inspired by the Artificial Immune Systems," PhD thesis, DCA - FEEC/UNICAMP, Campinas/SP, Brazil, 2001.
- [50] de Castro, N. L. i Timmis, J., *Artificial Immune Systems: A New Computational Intelligence Approach*: Springer, 2002.
- [51] de Castro, N. L. i Von Zuben, F. J., "aiNet: An Artificial Immune Network for Data Analysis," *Data Mining: A Heuristic Approach*, 2001.
- [52] de Castro, N. L. i Von Zuben, F. J., *Artificial Immune Systems: Part I - Basic Theory and Applications*, Tech. Rep. DCA-RT 01/99, 1999.
- [53] de Castro, N. L. i Von Zuben, F. J., *Artificial Immune Systems: Part II - A Survey of Applications*, Tech. Rep. DCA-RT 02/00, 2000.
- [54] de Castro, N. L. i Von Zuben, F. J., "The Clonal Selection Algorithm with Engineering Applications," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2000, 2000, str. 36-37.
- [55] de Castro, N. L. i Von Zuben, F. J., "An Evolutionary Immune Network for Data Clustering," u Proceedings of the IEEE Brazilian Symposium on Artificial Neural Networks, 2000, str. 84-89.
- [56] de Lemos, R., Timmis, J., Ayara, M. i dr., "Immune-Inspired Adaptable Error Detection for Automated Teller Machines," *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - Part C: Applications and Reviews*, sv. 37, br. 5, 2007.
- [57] Deza, M. M. i Deza, E., *Encyclopedia of Distances*: Springer Verlag, 2009.
- [58] Farmer, J. D., Kauffman, S. A., Packard, N. H. i dr., "Adaptive Dynamic Networks as Models for the Immune System and Autocatalytic Sets," izd. 504, str. 118-131, 1987.

- [59] Farmer, J. D., Packard, N. H. i Perelson, A. S., "The Immune System, Adaptation, and Machine Learning," *Physica*, izd. 22D, str. 187-204, 1986.
- [60] Fawcett, T., "ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers," *Machine Learning*, sv. 31, str. 1-38, 2004.
- [61] Forrest, S., Hofmeyr, S. A. i Somayaji, A., "Computer Immunology," *Communications of the ACM*, str. 88-96, 1996.
- [62] Forrest, S. i Longstaff, T., "A sense of self for UNIX processes," u *Proceedings of the 1996 IEEE Symposium on Research in Security and Privacy*, 1996, str. 120-128.
- [63] Forrest, S., Perelson, A. S., Allen, L. i dr., "Self-Nonself Discrimination in a Computer," u *Proceedings of the IEEE Symposium on Research in Security and Privacy*, 1994, str. 202-212.
- [64] Freitas, A. A. i Timmis, J., "Revisiting the Foundations of Artificial Immune Systems for Data Mining," *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, sv. 11, br. 4, str. 521-540, 2007.
- [65] Freitas, A. A. i Timmis, J., "Revisiting the Foundations of Artificial Immune Systems: A Problem-oriented Perspective," u *Proceedings of the Second International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2003*, 2003.
- [66] Galton, F., "Co-relations and their Measurement, chiefly from Anthropometric Data," *Proceedings of the Royal Society of London*, sv. 45, str. 135-145, 1888.
- [67] Garrett, S. M., "How Do We Evaluate Artificial Immune Systems?," *Evolutionary Computing*, sv. 13, br. 2, str. 145-177, 2005.
- [68] Giraud-Carrier, C. i Martinez, T., "An Efficient Metric for Heterogeneous Inductive Learning Applications in the Attribute-Value Language," *Intelligent Systems*, str. 341-350, 1995.
- [69] González, F. A., Galeano, J. C. i Veloza-Suan, A., "A comparative analysis of artificial immune network models," u *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2005*, Washington, 2005, str. 361-368.
- [70] Goodman, D. E. J., Boggess, L. C. i Watkins, A. B., "Artificial Immune System Classification of Multiple-Class Problems," u *Artificial Neural Networks In Engineering ANNIE 2002*, 2002.

- [71] Greensmith, J., "The Dendritic Cell Algorithm," PhD thesis, University of Nottingham, 2007.
- [72] Greensmith, J. i Aickelin, U., "Dendritic Cells for Real-Time Anomaly Detection," u Proceedings of the Workshop on Artificial Immune Systems and Immune System Modelling AISB 2006, 2006.
- [73] Greensmith, J. i Aickelin, U., "Dendritic Cells for SYN Scan Detection," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2007, 2007.
- [74] Greensmith, J. i Aickelin, U., "The Deterministic Dendritic Cell Algorithm," u Proceedings of the 7th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2008, 2008, str. 291-303.
- [75] Greensmith, J., Aickelin, U. i Cayzer, S., "Detecting Danger: The Dendritic Cell Algorithm," *Robust Intelligent Systems*, Schuster, A., ured., str. 89-112, 2008.
- [76] Greensmith, J., Aickelin, U. i Cayzer, S., "Introducing Dendritic Cells as a Novel Immune-Inspired Algorithm for Anomaly Detection," u Proceedings of the 4th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2005, 2005.
- [77] Greensmith, J., Aickelin, U. i Twycross, J., "Articulation and Clarification of the Dendritic Cell Algorithm," u Proceedings of the 5th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2006, 2006, str. 404-417.
- [78] Greensmith, J., Twycross, J. i Aickelin, U., "Dendritic Cells for Anomaly Detection," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2006, 2006, str. 664-671.
- [79] Gu, F., Aickelin, U. i Greensmith, J., "An Agent-based Classification Model," *9th European Agent Systems Summer School EASSS2007*, 2007.
- [80] Gu, F., Greensmith, J. i Aickelin, U., "Exploration Of The Dendritic Cell Algorithm Using The Duration Calculus," u Proceedings of the 8th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2009, 2009, str. 54-66.
- [81] Gu, F., Greensmith, J. i Aickelin, U., "Further Exploration of the Dendritic Cell Algorithm: Antigen Multiplier and Time Windows," u Proceedings of the 7th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2008, 2008, str. 142-153.

- [82] Gu, F., Greensmith, J. i Aickelin, U., "Integrating Real-Time Analysis With The Dendritic Cell Algorithm Through Segmentation," u Proceedings of Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2009, 2009, str. 1203-1210.
- [83] Gu, F., Greensmith, J., Oates, R. i dr., "PCA 4 DCA: The Application Of Principal Component Analysis To The Dendritic Cell Algorithm," u Proceedings of the 9th Annual Workshop on Computational Intelligence UKCI 2009, 2009.
- [84] Hamaker, J. S. i Boggess, L. C., "Non-Euclidean distance measures in AIRS, an Artificial Immune Classification System," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC2004, 2004, str. 1067-1073.
- [85] Hamming, R. V., "Error detecting and error correcting codes," *Bell Sys. Tech. Journal*, sv. 29, str. 359-365, 1950.
- [86] Harmer, P. K. i Lamont, G. B., "An Agent Based Architecture for a Computer Virus Immune System," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2000, 2000, str. 45-46.
- [87] Harmer, P. K., Williams, P. D., Gunsch, G. H. i dr., "An artificial immune system architecture for computer security applications," *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, sv. 6, br. 3, str. 252-280, 2002.
- [88] Hart, E., Ross, P., Webb, A. i dr., "A Role for Immunology in "Next Generation" Robot Controllers," u Proceedings of the Second International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2003, 2003.
- [89] Hart, E. i Timmis, J., "Application areas of AIS: The past, the present and the future," *Journal of Applied Soft Computing*, sv. 8, br. 1, str. 191-201, 2008.
- [90] Hirschberg, D. S., "A linear space algorithm for computing maximal common subsequences," *Communications of the ACM*, sv. 18, br. 6, str. 341-343, 1975.
- [91] Hofmeyr, S. A. i Forrest, S., "Architecture for an Artificial Immune System," *Evolutionary Computation*, sv. 7, br. 1, str. 45-68, 2000.
- [92] Hofmeyr, S. A., Forrest, S. i Somayaji, A., "Intrusion Detection using a Sequence of System Calls," *Journal of Computer Security*, sv. 6, str. 151-180, 1998.

- [93] Hood, L. E., Weissman, I. L., Wood, W. B. i dr., *Immunology: The Benjamin/Cummings Publishing Company*, 1984.
- [94] Hunt, J. E. i Cooke, D. E., "An adaptive, distributed learning system based on the immune system," *The Proceeding of the IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics, 1995*, sv. 3, str. 2494-2499, 1995.
- [95] Hunt, J. E. i Cooke, D. E., "Learning Using an Artificial Immune System," *Journal of Network and Computer Applications*, sv. 19, str. 189-212, 1996.
- [96] Hunt, J. E., Cooke, D. E. i Holstein, H., "Case Memory and Retrieval Based on the Immune System," *Case-Based Reasoning Research and Development, Lecture Notes in Artificial Intelligence*, sv. 1010, str. 205-216, 1995, 1995.
- [97] Ishida, Y., "Distributed and Autonomous Sensing Based on the Immune Network," *Artificial Life Robotics*, izd. 2, str. 1-7, 1998.
- [98] Ishida, Y., "The immune System as a Self-Identification Process: A Survey and a Proposal," u *Proceedings of the ICMACS International Workshop on Immunity-Based Systems*, 1996, str. 92-104.
- [99] Ishida, Y., *Immunity-Based Systems: A Design Perspective*: Springer, 2004.
- [100] Jaccard, P., "Étude comparative de la distribution florale dans une portion des Alpes et des Jura," *Bulletin del la Société Vaudoise des Sciences Naturelles* 37, str. 547-579, 1901.
- [101] Janeway Jr, C. A., "The Immune System Evolved to Discriminate Infectious Nonself form Noninfectious Self," *Immunology Today*, izd. 13, br. 1, str. 11-16, 1992.
- [102] Janeway Jr, C. A., Travers, P., Walport, M. i dr., *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*: Garland Publishing, 1999.
- [103] Jaro, M. A., "Advances in record linking methodology as applied to the 1985 census of Tampa Florida," *Journal of the American Statistical Society*, sv. 84, br. 406, str. 414-420, 1989.
- [104] Jerne, N. K., "Towards a Network Theory of the Immune System," *Annals of Immunology*, izd. 125C, str. 373-389, 1974.
- [105] Jolliffe, I. T., *Principal Component Analysis*, 2. izd., str. 487: Spinger-Verlag, 2002.

- [106] Kappler, J. W., Roehm, N. i Marrack, P., "T cell tolerance by clonal elimination in the thymus," *Cell*, sv. 49, br. 2, str. 273-280, 1987.
- [107] Kapsenberg, M. L., "Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization," *Nature Reviews in Immunology*, sv. 3, str. 984-993, 2003.
- [108] Kelsey, J., Timmis, J. i Hone, A., "Chasing chaos," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2003, 2003, str. 413-419.
- [109] Kephart, J. O., "A Biologically Inspired Immune System for Computers," u Proceedings of the 4th International Workshop on Synthesis and Simulation of Living Systems, 1994, str. 130-139.
- [110] Kim, J., "Integrating Artificial Immune Algorithms for Intrusion Detection," PhD thesis, University College London, 2002.
- [111] Kim, J. i Bentley, P. J., "The Human Immune System and Network Intrusion Detection," u Proceedings of the EUFIT 99, 1999.
- [112] Kim, J. i Bentley, P. J., "Towards an Artificial Immune Systems for Network Intrusion Detection: An Investigation on Clonal Selection with a Negative Selection Operator," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2001, 2001, str. 1244-1252.
- [113] Kim, J., Bentley, P. J., Aickelin, U. i dr., "Immune System Approaches to Intrusion Detection - A Review," *Natural Computing*, sv. 6, br. 4, str. 413-466, 2007.
- [114] Kim, J., Bentley, P. J., Wallenta, C. i dr., "Danger is Ubiquitous: Detecting Malicious Activities in Sensor Networks Using the Dendritic Cell Algorithm," u Proceedings of the 5th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2006, 2006.
- [115] Kim, J., Greensmith, J., Twycross, J. i dr., "Malicious Code Execution Detection and Response Immune System inspired by the Danger Theory," u Adaptive and Resilient Computing Security Workshop ARCS 2005, 2005.
- [116] Kim, J., Wilson, W. O., Aickelin, U. i dr., "Cooperative Automated Worm Response and Detection ImmuNe ALgorithm (CARDINAL) Inspired by T-Cell Immunity and Tolerance," u International Conference on Artificial Immune Systems, ICARIS, 2005, str. 168-181.
- [117] Kleinstein, S. i Seiden, P. E., "Simulating the Immune System," *Computing in Science and Engineering*, izd. 7-8, str. 69-77, 2000.

- [118] Knight, T. i Timmis, J., "AINE: An Immunological Approach to Data Mining," u Proceedings of the 2001 IEEE International Conference on Data Mining, 2001.
- [119] Lafferty, K. i Cunningham, A., "A new analysis of allogeneic interactions," *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Sciences*, izd. 53, str. 27-42, 1975.
- [120] Lamont, G. B., Marmelstein, R. E. i Van Veldhuizen, D. A., "A Distributed Architecture for a Self-Adaptive Computer Virus Immune System," *New ideas in optimization, McGraw-Hill'S Advanced Topics In Computer Science Series*, Corne, D., Dorigo, M., Glover, F. i dr., ured., str. 167-184: McGraw-Hill, 1999.
- [121] Lance, G. N. i Williams, W. T., "Mixed-Data Classificatory Programs I - Agglomerative Systems," *Australian Computer Journal*, sv. 1, br. 1, str. 15-20, 1967.
- [122] Le Boudec, J.-Y. i Sarafijanović, S., "An Artificial Immune System Approach to Misbehavior Detection in Mobile Ad Hoc Networks," u Biologically Inspired Approaches to Advanced Information Technology, First International Workshop, BioADIT 2004, 2004, str. 396-411.
- [123] Lee, D. W. i Sim, K. B., "Artificial Immune Network-Based Cooperative Control in Collective Autonomous Mobile Robots," u Proceedings of the 6th IEEE International Workshop on Robot and Human Communication, 1997, str. 58-63.
- [124] Levenshtein, V. I., "Binary codes capable of correcting deletions, insertions, and reversals," *Soviet Physics Doklady*, sv. 10, str. 707-710, 1966.
- [125] Lukač, J., *Klinička imunologija*, 2004.
- [126] Lutz, M. B. i Schuler, G., "Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signal induce tolerance and immunity?," *Trends in Immunology*, sv. 23, br. 9, str. 445-449, 2002.
- [127] Marceau, C., "Characterizing the behavior of a program using multiple-length N-grams," u Proceedings of the 2000 workshop on New security paradigms, Ballycotton, County Cork, Ireland, 2001, str. 101-110.
- [128] Matzinger, P., "The Danger Model in Its Historical Context," *Scandinavian Journal of Immunology*, izd. 54, br. 1-2, str. 4-9, 2001.
- [129] Matzinger, P., "Tolerance, danger and the extended family," *Annual Review on Immunology*, izd. 12, str. 991-1045, 1994.

- [130] Medzhitov, R. i Janeway Jr., C. A., "Decoding the Patterns of Self and Nonself by the Innate Immune System," *Science*, sv. 296, br. 5566, str. 298-300, 2002.
- [131] Metsker, S. J. i Wake, W. C., *Design Patterns in Java*: Addison-Wesley, 2006.
- [132] Mihaljević, B., "Model preporučiteljskog sustava temeljen na umjetnom imunološkom sustavu," Magistarski rad, Fakultet elektrotehnike i računarstva, Sveučilište u Zagrebu, 2005.
- [133] Mihaljević, B., Cvitaš, A. i Žagar, M., "Recommender System Model Based on Artificial Immune System," u Proceedings of the 28th International Conference on Information Technology Interfaces ITI 2006, 2006, str. 367-72.
- [134] Mihaljević, B., Čavrak, I. i Žagar, M., "An Artificial Immune System Approach to News Article Recommendation," u Proceedings of the 27th International Conference on Information Technology Interfaces ITI 2005, Zagreb, 2005, str. 411-416.
- [135] Mihaljević, B., Orlić, M. i Mlinarić, H., "News Article Recommendation Using Artificial Immune System," u Proceedings of the 29th International Convention MIPRO 2006, CTS & CIS, 2006, str. 196-201.
- [136] Mori, M., Tsukiyama, M. i Fukuda, T., "Adaptive Scheduling System Inspired by Immune System," u Proceedings of the IEEE Systems, Man, and Cybernetics Conference, 1998, str. 3833-3837.
- [137] Morrison, T. i Aickelin, U., "An Artificial Immune System as a Recommender for Web Sites," u Proceedings of the First International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2002, Canterbury, UK, 2002.
- [138] Mosmann, T. R. i Livingstone, A. M., "Dendritic cells: the immune information management experts," *Nature Immunology*, sv. 5, br. 6, str. 564-566, 2004.
- [139] Nasraoui, O., Gonzalez, F., Cardona, C. i dr., "A Scalable Artificial Immune System Model for Dynamic Unsupervised Learning," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2003, 2003.
- [140] Neal, M., "An Artificial System for Continuous Analysis of Time-Varying Data," u Proceedings of the First International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2002, 2002.

- [141] Neal, M., "Meta-stable memory in an artificial immune network," *Proceedings of the Second International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2003*, 2003, str. 168-180.
- [142] Needleman, S. B. i Wunsch, C. D., "A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins," *Journal of Molecular Biology*, sv. 48, br. 3, str. 443-453, 1970.
- [143] Noether, G. E., "Why Kendall's Tau," *The Best of Teaching Statistics*, str. 41-43, 1986.
- [144] Oates, R., Greensmith, J., Aickelin, U. i dr., "The Application of a Dendritic Cell Algorithm to a Robotic Classifier," u *Proceedings of the 6th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2007*, 2007, str. 204-215.
- [145] Oda, T. i White, T., "Developing an Immunity to Spam," u *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2003*, 2003.
- [146] Olivetti de França, F., Von Zuben, F. J. i de Castro, L. N., "An artificial immune network for multimodal function optimization on dynamic environments," u *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO2005*, Washington, 2005, str. 289-296.
- [147] Orlić, M., Mihaljević, B. i Žagar, M., "*Modelling Interaction Scenarios in Multi-Agent Systems*," u *Proceedings of the 28th International Conference on Information Technology Interfaces ITI 2006*, 2006, str. 373-8.
- [148] Parisi, G., "A simple model for the immune network," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, sv. 87, str. 429-433, 1990.
- [149] Paton, R., "Computing with Biological Metaphors," *Annals of Immunology*, 2004.
- [150] Percus, J. K., Percus, O. E. i Perelson, A. S., "Predicting the Size of the T-cell Receptor and Antibody Combining Region from Consideration of Efficient Self-nonself Discrimination," *Immunology*, izd. 90, str. 1691-1695, 1993.
- [151] Perelson, A. S., "Immune Network Theory," *Annual Review on Immunology*, izd. 110, str. 5-36, 1989.

- [152] Perelson, A. S. i Oster, G. F., "Theoretical Studies of Clonal Selection: Minimal Antibody Repertoire Size and Reliability of Self-Nonself Discrimination," *Journal of Theoretical Biology*, sv. 81, str. 645-670, 1979.
- [153] Pinto, J. C. i von Zuben, F. J., "Fault Detection Algorithm for Telephone Systems Based on the Danger Theory " u Proceedings of the 4th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2005, 2005, str. 418-431.
- [154] Rogers, D. J. i Tanimoto, T. T., "A computer program for classifying plants," *Science*, sv. 132, str. 1115-1118, 1960.
- [155] Russel, P. F. i Rao, T. R., "On habitat and association of species of anopheline larvae in south-eastern Madras," *J. Malaria Inst. India*, sv. 3, str. 153-178, 1940.
- [156] Sarafijanović, S. i Le Boudec, J.-Y., "An Artificial Immune System for Misbehavior Detection in Mobile Ad-Hoc Networks with Virtual Thymus, Clustering, Danger Signal and Memory Detectors," u Proceedings of the 3rd International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2004, Edinburgh, 2004, str. 342-356.
- [157] Sarafijanović, S. i Le Boudec, J.-Y., "An Artificial Immune System for Misbehavior Detection in Mobile Ad Hoc Networks with both Innate, Adaptive Subsystems and with Danger Signal," u Proceedings of AISB 2004 Symposium on The Immune System and Cognition ImmCog-2004, Leeds, UK, 2004, str. 45-46.
- [158] Schafer, J. B., Konstan, J. i Riedl, J., "E-Commerce Recommendation Applications," *Data Mining and Knowledge Discovery*, sv. 5, br. 1/2, str. 115-153, 2001.
- [159] Secker, A., Freitas, A. A. i Timmis, J., "AISEC: an Artificial Immune System for E-mail Classification," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2003, 2003.
- [160] Secker, A., Freitas, A. A. i Timmis, J., "A Danger Theory Inspired Approach to Web Mining," u Proceedings of the Second International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2003, Edinburgh, UK, 2003.
- [161] Secker, A., Freitas, A. A. i Timmis, J., "A Danger Theory Inspired Approach to Web Mining - Slides," *Proceedings of the Second International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2003*, 2003.

- [162] Seiden, P. E. i Celada, F., "A Model for Simulating Cognate Recognition and Response in the Immune System," *Journal of Theoretical Biology*, sv. 158, str. 329-357, 1992.
- [163] Singh, S., "Anomaly detection using negative selection based on r-contiguous matching rule," u Proceedings of the First International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2002, 2002.
- [164] Sokal, R. R. i Michener, C. D., "A statistical method for evaluating systemaic relationships," *University of Kansas Scientific Bulletin*, izd. 38, str. 1409-1438, 1958.
- [165] Spörri, R. i Reis e Sousa, C., "Inflammatory mediators are insufficient for full dendritic cell activation and promote expansion of CD4+ T cell populations lacking helper function.," *Nature immunology*, sv. 6, br. 2, str. 163-70, 2005.
- [166] Stanfill, C. i Waltz, D., "Toward memory-based reasoning," *Communications of the ACM*, sv. 29, str. 1213-1228, 1986.
- [167] Stepney, S., Clark, J., Johnson, C. i dr., "Artificial Immune Systems and the Grand Challenge for Non-Classical Computation," u Proceedings of the Second International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2003, 2003.
- [168] Stepney, S., Smith, R., Timmis, J. i dr., "Towards a Conceptual Framework for Artificial Immune systems," u Proceedings of the 3rd International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2004, Edinburgh, 2004, str. 53-64.
- [169] Stepney, S., Smith, R. E., Timmis, J. i dr., "Conceptual Frameworks for Artificial Immune Systems," *International Journal of Unconventional Computing*, sv. 1, br. 3, str. 315-338, 2005.
- [170] Stewart, J. i Carneiro, J., "The central and the peripheral immune systems: what is the relationship?," *Artificial Immune Systems and Their Applications*, Dasgupta, D., ured., str. 47-64, Berlin: Springer, 1999.
- [171] Stibor, T., "Foundations of r-contiguous matching in negative selection for anomaly detection" *Natural Computing*, 2008.
- [172] Stibor, T., Timmis, J. i Eckert, C., "A Comparative Study of Real-Valued Negative Selection to Statistical Anomaly Detection Techniques," u Proceedings of the 4th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2005, 2005, str. 262-275.

- [173] Suzuki, J. i Yamamoto, Y., "A Decentralized Policy Coordination Facility in OpenWebServer," u Proceedings of the SPA 2000, 2000.
- [174] Tanimoto, T. T., *IBM Internal Report 17th Nov. 1957*, 1957.
- [175] Tao, L., Zhifeng, H., Yan, Z. i dr., "A Modified Resource Limited Artificial Immune System," u International Symposium on Electronic Commerce and Security 2008, 2008, str. 981-985.
- [176] Taradi, M. "Uvodno predavanje iz imunologije," stranica Weba, pristup: 20.08.2009.;
<http://www.mef.hr/~mtaradi/nastava/imunologija/predavanja/uvodno/uvodno.htm>.
- [177] Tarakanov, A. i Dasgupta, D., "A Formal Model of An Artificial Immune System," *BioSystems*, izd. 55, br. 1-3, str. 151-158, 2000.
- [178] Tarakanov, A. i Dasgupta, D., "An Immunochip Architecture and Its Emulation," u Proceedings of the 2002 NASA/DoD Conference on Evolvable Hardware (EH'02), 2002.
- [179] Tarakanov, A., Sokolova, S., Abramov, B. i dr., "Immunocomputing of the Natural Plague Foci," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2000, 2000, str. 38-39.
- [180] Tarakanov, A. O., Skormin, V. A. i Sokolova, S. P., *Immunocomputing: Principles and Applications*: Springer, 2003.
- [181] Taylor, D. i Corne, D., "An Investigation of the Negative Selection Algorithm for Fault Detection in Refrigeration Systems," u Proceedings of the Second International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2003, 2003.
- [182] Taylor, R. J., *Predation*, New York: Chapman and Hall, 1984.
- [183] Timmis, J., "Artificial Immune Systems - Today and Tomorrow," *Natural Computing*, sv. 6, br. 1, str. 1-18, 2007.
- [184] Timmis, J., "Artificial Immune Systems: A Novel Data Analysis Technique Inspired by the Immune Network Theory," PhD thesis, University of Wales, Aberystwyth, 2000.
- [185] Timmis, J. i Edmonds, C., "A Comment on opt-AINet: An Immune Network Algorithm for Optimisation," u Genetic and Evolutionary Computing, 2004, str. 308-317.

- [186] Timmis, J., Edmonds, C. i Kelsey, J., "Assessing the performance of two immune inspired algorithms and a hybrid genetic algorithm for function optimisation," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2004, 2004, str. 1044-1051.
- [187] Timmis, J., Hart, E., Hone, A. i dr., "Immuno-engineering," u Proceedings of the 2nd IFIP International Conference on Biologically Inspired Collaborative Computing, 20th IFIPWorld Computer Congress, 2008.
- [188] Timmis, J. i Neal, M., "Investigating the Evolution and Stability of a Resource Limited Artificial Immune Systems," u Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference GECCO 2000, Las Vegas, USA, 2000, str. 40-41.
- [189] Timmis, J. i Neal, M., "A Resource Limited Artificial Immune System for Data Analysis," *Knowledge Based Systems*, izd. 14, br. 3-4, str. 121-130, 2001.
- [190] Timmis, J., Neal, M. i Hunt, J. E., "An artificial immune system for data analysis," *Biosystems*, sv. 55, str. 143-150, 2000.
- [191] Twycross, J. i Aickelin, U., "libtissue - implementing innate immunity," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2006, 2006, str. 499-506.
- [192] Twycross, J. i Aickelin, U., "Towards a Conceptual Framework for Innate Immunity," u Proceedings of the 4th International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2005, 2005.
- [193] Twycross, J. P., "Integrated Innate and Adaptive Artificial Immune Systems applied to Process Anomaly Detection," PhD thesis, University of Nottingham, 2007.
- [194] Tyrrell, A. M., "Computer know thy self!: a biological way to look at fault-tolerance," u Proceedings of the 25th EUROMICRO Conference Milano, Italija, 1999, str. 129-135.
- [195] Varela, F. J. i Coutinho, A., "Second Generation Immune Networks," *Immunology Today*, izd. 12, br. 5, str. 159-166, 1991.
- [196] Varela, F. J., Lost, D., Dupire, E. i dr., "Cognitive Networks: Immune Neural and Otherwise," *Theoretical Immunology, Part II*, Perelson, A. S., ured., str. 359-375, 1988.
- [197] Watkins, A., "AIRS: A Resource Limited Artificial Immune Classifier," MSc thesis, Mississippi State University, 2001.

- [198] Watkins, A., "Exploiting Immunological Metaphors in the Development of Serial, Parallel and Distributed Learning Algorithms," PhD thesis, University of Kent in Canterbury, 2005.
- [199] Watkins, A., Bi, X. i Phadke, A., "Parallelizing an immune-inspired algorithm for efficient pattern recognition " u In Intelligent Engineering Systems through Artificial Neural Networks: Smart Engineering System Design: Neural Networks, Fuzzy Logic, Evolutionary Programming, Complex Systems and Artificial Life, 2003, str. 224-230.
- [200] Watkins, A. i Timmis, J., "Exploiting Parallelism Inherent in AIRS an Artificial Immune Classifier," u Proceedings of the 3rd International Conference on Artificial Immune Systems ICARIS 2004, Edinburgh, 2004, str. 427-438.
- [201] Watkins, A. B. i Boggess, L. C., "A resource limited artificial immune classifier," u Proceedings of the Congress on Evolutionary Computation CEC 2002, 2002, str. 926-931.
- [202] Weisbuch, G., De Boer, R. J. i Perelson, A. S., "Localized memories in idiotypic networks," *Journal of Theoretical Biology*, sv. 146, br. 44, str. 483-399, 1990.
- [203] Williams, C. A., Harry, R. A. i McLeod, J. D., "Apoptotic cells induce dendritic cell-mediated suppression via interferon- γ -induced IDO," *Immunology*, sv. 124, str. 89-101, 2008.
- [204] Wilson, D. R. i Martinez, T. R., "Improved Heterogenous Distance Functions," *Journal of Artificial Intelligence Research*, sv. 6, str. 1-34, 1997.
- [205] Yule, G. U. i Kendall, M. G., *An Introduction to the Theory of Statistics*, 14. izd., New York: Hafner, 1950.
- [206] Zak, M., "Physical Model of Immune Inspired Computing," *Information Sciences*, izd. 129, str. 61-79, 2000.
- [207] Zhang, B. i Srihari, S. N., "Properties of Binary Vector Dissimilarity Measures," u Proceedings of the 7th Joint Conference on Information Sciences, 5th International Conference on Computer Vision, Pattern Recognition and Image Processing, 2003.
- [208] Левенштейн, В. И., "Двоичные коды с исправлением выпадений, вставок и замещений символов," *Доклады Академий Наук СССР*, sv. 163, br. 4, str. 845-848, 1965.

Popis oznaka i kratica

Naziv	Objašnjenje
APC	Predočne stanice antigena, stanice koje predočavaju antigen
BCR	Receptor limfocita B
CSM	Kostimulatorne molekule
IL-2	Interleukin-2
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
MHC	Glavni kompleks gena tkivne podudarnosti
NK (stanice)	Stanice prirodne ubojice
PAMP	Patogenu pridružen molekularni uzorak
PRR	Receptor prepoznavanja patogena
TCR	Receptor limfocita T
TLR	Receptor sličan stanicama gena <i>Toll</i> (<i>toll-like receptor</i>)
T _H	Pomagački (<i>helper</i>) limfociti T
T _K	Izvršni citotoksični limfocit T

Kazalo pojmova

Naziv	Objašnjenje
Anafilaksija	Povećanje protoka krvi i pokretljivosti nosioca
Antigen	Supstanca ili molekula koju prepoznaje imunološki sustav kao dio patogena
Antitijelo	vidi protutijelo
Apoptoza, apoptopična smrt stanice	Planirana i kontrolirana smrt stanice prirodnim putem
Bazofilni leukocit, bazofil	Bijelo krvno zrnce koje sudjeluje u upalnoj reakciji
Citokin	Snažna kemijska supstanca koje služe za komunikaciju između stanica
Eozinofilni leukocit, eozinofil	Bijelo krvno zrnce; sadrži granule ispunjene kemikalijama koje oštećuju parazite i enzime koji utječu na upalnu reakciju
Fagocit	Stanica sa sposobnošću „proždiranja“ bakterija i drugih stranih tijela postupcima sličnim gutanju i probavljanju
Fagocitoza	Sposobnost fagocita da uzimaju u sebe bakterije i druga strana tijela, probave ih i na taj način unište
Granulocit	Fagocitno bijelo krvno zrnce ispunjeno granulama
Imunoglobulin	vidi protutijelo
Imunološki sustav	Sustav koji ima osnovnu ulogu u zaštiti organizma od napada vanjskih mikroorganizama
Kemotaksoza	Privlačenje fagocita na područje upale
Klonalna ekspanzija	Proliferacija i diferencijacija limfocita u zrelo aktivno stanje prema teoriji klonalne selekcije
Klonalna selekcija	Odabir najpoželjnijih stanica za kloniranje
Komplementski sustav, sustav komplementa, komplement	Kompleksni skup krvnih proteina koji nadopunjuju funkciju protutijela; uništavaju bakterije, proizvode upalne procese, reguliraju imunološke reakcije
Komplementska kaskada	Slijed događaja aktivacije elemenata komplementskog sustava potaknutih spojem antigen-protutijelo
Kostimulatorne molekule	Potiču aktivaciju mehanizama stečene imunosti
Koštana srž, moždina	Meko tkivo u šuplinama kostiju; izvor krvnih zrnaca
Krajnici i nosni polipi	Sekundarni limfatični organi
Leukociti	Bijelo krvno zrnce
Limfa	Prozirna žućkasta tekućina koja prenosi limfocite

Limfatični organi	Organi imunološkog sustava gdje se limfociti razvijaju
Limfni čvorovi	Mali organi distribuirani po organizmu; spojeni na limfne žile; pohranjuju limfocite i druge imunološke stanice
Limfne žile	Mreža kanalića kroz cijeli organizam koja prenosi limfu u krv i druge limfatične organe
Limfocit	Malo bijelo krvno zrnce proizvedeno u limfatičnim organima koje posreduje u imunološkim procesima
Limfocit B	Malo bijelo krvno zrnce; proizvedeno u koštanoj srži; prepoznaje antigene; razvija se u plazma stanice koje izlučuju protutijela
Limfocit T	Malo bijelo krvno zrnce koje prepoznaje dijelove antigena u MHC/peptidnom kompleksu
Pomagački limfocit T _H	Vrsta limfocita T; pospešuje proizvodnju protutijela, aktivira izvršne limfocite T
Protutijelo	Molekula imunoglobulina proizvedena od limfocita B kao rezultat prepoznavanja antigena; spaja se s antigenom i pomaže u njegovoj eliminaciji
Izvršni citotoksični limfocit T _K	Vrsta limfocita T; eliminira stanice zaražene virusom ili promijenjene rakom
Limfokin	Vrsta citokina koju proizvode limfociti; regulira imunološku reakciju
Liza	Oštećenje membrane stanice
Makrofag	Velika imunološka stanica koja proždire patogene i predstavlja antigenske uzorke drugim stanicama
Memorijska stanica	Stanica proizvedena od limfocita B; ima ulogu pamćenja prethodnih susreta s antigenima
MHC/peptidni kompleks	Spoj glavnog kompleksa gena tkivne podudarnosti i antigenskog peptida na površini antigenske prezentacijske stanice
Monocit	Velika fagocitna stanica koja se u tkivu razvija u makrofaga
Monokin	Vrsta citokina koju proizvode makrofagi; regulira imunološku reakciju
Monospecifičnost	Princip fenotipske restrikcije prepoznatog molekularnog uzorka na jednu diferenciranu stanicu i memoriranje tog uzorka kod kloniranja
Nekroza, nekrotična smrt stanice	Neplanirana i neprirodna smrt stanice nekim nasilnim načinom
Negativna selekcija	Metoda odabira stanica s pogrešnim prepoznavanjem
Neutrofilni leukocit, neutrofil	Fagocitna stanica

NK stanica, stanica prirodna ubojica	Veliki limfocit koji sadrži granule; prepoznaje i uništava stanice koje ne sadrže <i>vlastite</i> antigene
Oponizacija	Postupak oblaganja štetnih stanica proteinima koje ih označuje kao ciljeve za eliminaciju putem fagocita
Patogeni	Razni mikroorganizmi, bakterije, virusi, gljivice ili paraziti koji djeluju na organizam uzrokujući štetu
Peyerova ploča	Limfatično tkivo oko crijeva
Plazma stanica	Velika stanica razvijena iz limfocita B koju masovno proizvode protutijela
Pozitivna selekcija	Metoda odabira stanica s pozitivnim i poželjnim prepoznavanjem
Predočna stanica antigena	Stanica koja predočuje antigene, odnosno njihove dijelove drugim stanicama
Slezena	Limfatični organ koji sudjeluje u imunološkom sustavu
Slijepo crijevo	Limfatični organ
Somatska hipermutacija	Mutacija stanica metodama mutacije točaka, kratkih delecija i izmjene slijeda s konverzijom gena
Stečeni imunološki sustav	Prilagodljivi skup mehanizama sa sposobnošću učenja, prilagodbe i pamćenja dosadašnjih interakcija s <i>tudim</i> , što rezultira prilagodbom i efikasnijom akcijom kod ponovljenih infekcija ili dotad neviđenih patogena
Timocit	Nezreli limfocit T
Timus, prsna žlijezda	Primarni limfatični organ; proizvodi limfocite T
Tuđe	Strana tijela, mikroorganizmi i supstance koje nisu dio organizma, a štetni su po organizam
Upala, upalna reakcija	Crvenilo, toplina i naticanje; reakcija na infekciju; posljedica povećanog protoka krvi, imunoloških stanica i sekreta
Urođeni imunološki sustav	Urođeni skup općenitih mehanizama koji su sposobni prepoznati velik broj patogena
Vlastito	Stanice i tkiva koji su dijelovi organizma i nisu štetni za organizam

Sažetak

Naslov: Model umjetnog imunološkog sustava za klasifikaciju temeljen na urođenoj i stečenoj imunosti

Sažetak: Umjetni imunološki sustavi inspirirani prirodnim imunološkim principima računalna su paradigma umjetne inteligencije koja se koristi u smislu prilagodljivih kompleksnih sustava za rješavanje računalnih problema. Ovaj rad istražuje mogućnosti modeliranja umjetnog imunološkog sustava koji objedinjuje principe urođene i stečene imunosti, što ga razlikuje od većine postojećih po kombiniranoj uporabi signalizacije, mehanizama predočnih stanica antigena i drugih principa urođene imunosti za proširenje funkcionalnosti i kontrolu stečenog imunološkog sustava. U radu je opisan prijedlog modela umjetnog imunološkog sustava temeljenog na kombinaciji urođene i stečene imunosti koji se može koristiti u različitim domenama primjene, koja uključuju područja poput računalne sigurnosti, otkrivanja anomalija, optimizacija, otkrivanja pogrešaka, robotike, strojnog učenja, raspoznavanja uzoraka i drugih, a ovaj rad se usredotočuje na rješavanje problema klasifikacije podataka. Model je zasnovan na dokazanim iskustvima postojećih modela umjetnih imunoloških sustava, a naročito modela temeljenih na urođenoj imunosti korištenjem signalizacije, teorije opasnosti, izgradnje imunološkog tkiva i mehanizama predočnih stanica antigena. U radu se predstavlja i radni okvir za izgradnju i simulaciju alternativnih oblika modela umjetnih imunoloških sustava temeljenih na urođenoj i stečenoj imunosti uporabom različitih oblika prezentacije elemenata i imunoloških algoritama, koji je omogućio vrednovanje predloženog modela, usporedbu s drugim postojećim modelima, a diskutirane su i mogućnosti poboljšanja predloženog modela, kao i mogućnosti primjene u drugim područjima.

Abstract

Title: Artificial Immune System Model for Classification based on Innate and Adaptive Immunity

Abstract: Artificial immune systems inspired by natural immunological principles are a computational paradigm in the field of artificial intelligence used as adaptive complex systems to solve various computational problems. This thesis explores an artificial immune system model design incorporating principles from innate and adaptive immunity. The model differs from most existing designs by combined usage of signaling, antigen presenting cells mechanisms and other innate immune design principles used to expand functions and control of adaptive immune system. This thesis proposes an artificial immune system model based on combination of innate and adaptive immunity which can be used in many different application domains, including computational security, anomaly detection, optimization, fault diagnosis, robotics, machine learning, pattern recognition and others, while presented basic model application evaluations are in the area of classification problems. Proposed methods are based on proven experiences of existing models, in particular models based on innate immunity using signaling, danger theory, construction of artificial immune tissue and antigen presenting cells mechanisms. The thesis also presents a modeling framework used to construct and simulate various artificial immune system models based on innate and adaptive immunity with various element representations and immune algorithms, which allows evaluation and comparison of different existing and constructed models. This thesis also discusses the possibilities to improve the presented model and its utilization potential in alternative application domains.

Ključne riječi

Ključne riječi: umjetni imunološki sustav, teorija opasnosti, urođena imunost, stečena imunost, klasifikacija

Keywords

Keywords: artificial immune system, danger theory, innate immunity, adaptive immunity, classification

Životopis

Branko Mihaljević je rođen 14. ožujka 1976. godine u Zagrebu, gdje završava osnovnu i srednju školu te upisuje sveučilišni diplomski studij računarstva na Fakultetu elektrotehnike i računarstva Sveučilišta u Zagrebu koji uspješno završava 2000. godine.

Još tijekom studija radi kao programer, a nakon završetka studija zapošljava se na grupi predmeta Računala i procesi Zavoda za automatiku i računalno inženjerstvo Fakulteta elektrotehnike i računarstva Sveučilišta u Zagrebu kao znanstveni novak na radnom mjestu asistenta, gdje radi do danas. Prvo je bio zaposlen na projektu Računarski sustavi i procesi, a od 2006. godine na projektu Programsko inženjerstvo u sveprisutnom računarstvu. Tijekom rada na fakultetu izravno sudjeluje u nastavi, najviše kroz laboratorijske i auditorne vježbe, pripremu predavanja, skripti i pismenih ispita, na predmetima Osnove digitalnih računala, Arhitektura računala I, Računala I, Računala II, Otvoreno računarstvo, Računala i procesi, Odabrana poglavlja iz programskog inženjerstva te međunarodnom predmetu Raspodijeljeni razvoj programske potpore (*Distributed software development*). Sudjeluje i na međunarodnom Tempus projektu KISEK (*Collaborative Internationalisation of Software Engineering in Croatia*) u suradnji s Mälardalen University u Västeråsu, Švedska, Paderborn University u Paderbornu, Njemačka, Sveučilištem J. J. Strossmayera u Osijeku i Sveučilištem u Splitu te u otvaranju i razvoju Kompetencijskog centra za programsko inženjerstvo u otvorenim sustavima i na iProjektu "E-učenje sad!" (Razvoj naprednih usluga za e-učenje s ciljem povezivanja dostupnih sadržaja). Suraduje pri izradi niza materijala novog FER-2 programa usuglašenog s Bolonjskom deklaracijom, a naročito u izradi multimedijalnih, laboratorijskih i drugih materijala za nove predmete po FER-2 programu, među kojima se ističe potpuno prerađeni predmet Otvoreno računarstvo za koji je glavni zaduženi asistent. Do danas je radio kao konzultant, voditelj

razvojnog tima, projektni menadžer, arhitekt i dizajner sustava na nizu projekata s problematikom raspodijeljenih aplikacija Weba temeljenih na platformi Java EE te primjenama istih, naročito u bankarskom i financijskom sektoru te sektoru javnog zdravstva i satelitskih sustava.

Tijekom zaposlenja na Fakultetu upisuje poslijediplomski sveučilišni studij za stjecanje akademskog stupnja magistra znanosti na Fakultetu elektrotehnike i računarstva te uspješno magistrira u prosincu 2005. godine s temom magistarskog rada *Model preporučiteljskog sustava temeljen na umjetnom imunološkom sustavu*. Paralelno, 2001. godine upisuje poslijediplomski Studij poslovnog upravljanja (*Diploma Study in Management*) koji uspješno završava 2002. godine. Od 2004. godine bavi se istraživanjem umjetnih imunoloških sustava te do danas prisustvuje nizu konferencija i objavljuje niz znanstvenih radova iz područja istraživanja umjetnih imunoloških sustava. Po završetku magisterija 2006. godine upisuje poslijediplomski doktorski sveučilišni studij na Fakultetu elektrotehnike i računarstva.

Biography

Branko Mihaljević was born on March 14th, 1976 in Zagreb, where he completed primary and high school. He studied computing on the University of Zagreb Faculty of Electrical Engineering and Computing, where he graduated in 2000.

During studies he worked as a programmer, and after graduation he is employed at the University of Zagreb Faculty of Electrical Engineering and Computing at the Department of Control and Computer Engineering in Automation in the group Computer systems and processes as a research and teaching assistant, where he still works today. He was first employed on the project Computers systems and processes, and since 2006 he is employed on the project Software Engineering in Ubiquitous Computing. During his employment at the Faculty, he was directly involved in the educational activities, mostly through laboratory and auditory exercises, preparation of materials for lectures, scripts and written exams, on following subjects: Digital Computers, Computer Architecture I, Computers I, Computers II, Open Computing, Computers and Processes, Selected Topics in Software Engineering, and international subject Distributed Software Development. He also participated as an associate on international Tempus project KISEK (Collaborative Internationalisation of Software Engineering in Croatia) in collaboration with Mälardalen University in Västerås, Sweden, Paderborn University in Paderborn, Germany, J. J. Strossmayer University in Osijek, Croatia and University in Split, Croatia. He has been involved in opening and development of Competence center for software engineering in open systems and iProjekt "E-učenje sad!" (Development of advanced e-learning services for interconnection of available content). He has collaborated in production of materials for new FER-2 program in compliance with Bologna declaration, particularly lecture and laboratory materials for new

subjects in FER-2 program, with emphasis on subject Open computing, in which he has the role of chief assistant. Until today, he has worked as consultant, development team leader, IT project manager, software architect and designer on various projects in the field of distributed Web applications based on Java EE platform, particularly in banking and financial, public health and satellite systems sector.

During employment at the Faculty, he enrolled postgraduate university study at Master of Science level on Faculty of electrical engineering and computing, and obtained Master of Science degree in December 2005 with thesis *Recommender system model based on artificial immune system*. In 2001, he enrolled Diploma Study in Management – a postgraduate study in business management, which he successfully finished in 2002. His research since 2004 is mostly based on the field of artificial immune systems, and he attended several scientific conferences and published scientific papers in the same field. In 2006 he enrolled into postgraduate university doctoral study on the Faculty of Electrical Engineering and Computing.