

一种基于均匀设计原理的自适应克隆选择分子对接构象搜索策略

刘燕茹, 石继飞, 罗利霞

包头医学院, 内蒙古 包头 014040

【摘要】为提高分子对接精度与速度,设计且实现了基于均匀设计原理的自适应克隆选择自动分子对接搜索策略。该策略首先引入抗体浓度,用抗体浓度和最低结合自由能共同衡量抗体品质;并利用均匀设计原理设计了克隆选择算法各参数的组合式样;然后利用自适应的克隆增殖、自适应的变异以及自适应的重组算子替代了克隆选择、高频变异以及简单重组算子。为验证该对接方法的有效性,用此方法对布克海文蛋白质数据库中的6种蛋白质—配体复合物进行实验测试,并将实验结果与拉马克遗传算法、模拟退火算法、免疫遗传算法和简单克隆选择算法进行比较,实验表明该对接策略具有更快的收敛速度和更好的寻优能力。

【关键词】分子对接;构象搜索策略;均匀设计;自适应;克隆选择算法

【中图分类号】TP306.1;R35

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)07-0828-05

A molecular docking conformational search strategy of adaptive clonal selection algorithm based on principle of uniform design

LIU Yanru, SHI Jifei, LUO Lixia

Baotou Medical College, Baotou 014040, China

Abstract: A conformational search strategy of adaptively clonal selection algorithm based on the principle of uniform design principle is designed and realized in molecular docking for improving the accuracy and speed of molecular docking. Firstly, the antibody concentration is introduced into the strategy, and the antibody quality is evaluated by antibody concentration and minimum binding free energy. Then, the principle of uniform design is used to design the combination of various parameters for clonal selection algorithm. Finally, adaptive clonal selection, adaptive mutation, adaptive recombination are applied to replace clonal selection, mutation, recombination. For verifying the performance of the proposed algorithm, tests are conducted on 6 kinds of protein-ligands complex from Brookhaven PDB protein database, and the proposed algorithm is also compared with Lamarckian genetic algorithm, simulated annealing algorithm, immune genetic algorithm and clonal selection algorithm. The results show that the proposed algorithm is faster in convergence and has better searching ability.

Keywords: molecular docking; conformational search strategy; uniform design; adaptive; clonal selection algorithm

前言

分子对接作为计算机辅助药物设计的方法之一,首先把配体分子放于受体分子活性位点处,然后用适当的优化策略(构象搜索策略)寻找配体和受体的最佳结合状态。目前,经常用的搜索策略包括:克隆选择算法及变种^[1-3]、遗传算法及变种^[4-8]、模拟退火算法^[9]、粒子群算法及变种^[10-13]、蚁群算法^[14]等^[15-16]。

克隆选择算法通过模拟未知的抗原入侵生物体时,抗体的免疫与应答过程,以便搜寻问题最优解,有学习和记忆的功能^[17]。此算法主要利用数代克隆选择算子和变异算子获得目标最优解,主要参数包含种群的大小、终止代数、克隆概率、变异概率、重组比例系数,和记忆集占种群比例等^[18-19]。参数之间的相互耦合与算法性能关系复杂,主要靠经验和试探性实验获得。所以,基于此类算法及其变种的分子对接构象搜索效果有待进一步改进。

本文在分析当前分子对接构象策略缺点的基础上,研究并实现了基于均匀设计原理的自适应克隆选择自动分子对接构象搜索策略。该方法用均匀设计原理^[20-21]设计了基于克隆选择算法的构象搜索策

【收稿日期】2018-02-15

【基金项目】内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY14266)

【作者简介】刘燕茹,研究方向:最优化算法、生物信息学,E-mail: liumin_1009@126.com

略参数的耦合方式;同时引入抗体浓度概念^[18],用抗体浓度和抗体亲和力共同评价抗体的优劣,避免克隆选择算法的随机迭代产生的收敛速度慢、效率低等缺点。基于均匀设计原理的自适应克隆选择的自动分子对接优化策略首先根据抗体编码方式产生随机初始种群,然后利用自适应的克隆增殖、自适应的变异、自适应的重组及克隆选择和细胞凋亡算子实现种群的更新与优化;最后,为检测此方法的性能,用6种蛋白质-配体复合物(布克海文数据库)^[4]对其进行了检验,并与拉马克遗传算法^[4]、模拟退火算法^[9]、基于免疫的遗传算法^[5]以及基于简单克隆选择对接方法^[1]做了比较。

1 数学模型

分子对接过程是通过改变配体分子在受体活性位点的位置、取向和柔性键方向,寻求配体分子与受体分子最低结合能的过程。所以,分子对接隶属于最优化问题,具体数学模型见式(1)。其中, $f(x)$ 为是受体与配体的结合能, r_{ij} 是受体原子 j 和配体原子 i 的距离, B_{ij} 与 A_{ij} 是范德华参数, q_j 是原子 j 的电荷数量, q_i 是原子 i 的电荷数量, ε 是介电常数, D_{ij} 是氢键的键角、 C_{ij} 是氢键的键长, N_{tor} 是可旋转键数量。

$$f(x) = \Delta G_{vdw} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + \Delta G_{hbond} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + \Delta G_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij}) r_{ij}} + \Delta G_{tor} N_{tor} + \Delta G_{sol} \sum (S_i V_j + S_j V_i) e^{\left(\frac{-r_{ij}^2}{2\sigma^2} \right)} \quad (1)$$

在利用式(1)搜索配体分子和受体分子的最低结合能的时候,需要对配体分子位置、取向和构象做如下式(2)的限制。其中 (T_x, T_y, T_z) 代表配体平移分量、 (R_x, R_y, R_z) 代表配体旋转分量、 $(T_{b1}, \Lambda, T_{bn})$ 代表配体柔性键分量 $\{T_{b1}, T_{b2}, \Lambda, T_{bn}\}$ 。

$$\begin{aligned} \underline{X} \leq T_x \leq X, \underline{Y} \leq T_y \leq Y, \underline{Z} \leq T_z \leq Z, \\ -\pi \leq \text{angle} \leq \pi, \text{angle} = R_x, R_y, R_z, T_{b1}, \dots, T_{bn} \end{aligned} \quad (2)$$

2 基于均匀设计原理的自适应克隆选择分子对接优化方法设计

2.1 基于均匀设计原理的克隆选择分子对接构象搜索策略参数耦合

本文用方开泰^[20]提供的均匀设计表耦合基于克隆选择算法的分子对接构象搜索策略参数。其中抗体总数在 $[30, 50]$ 之间,终止代数取值范围为在 $[20, 100]$ 之间,变异概率在 $[0.1, 0.2]$ 之间,重组比例系数在 $[0.1, 0.2]$ 之间,克隆比例系数在 $[0.1, 0.6]$ 之间,记

忆集占种群比例在 $[0.1, 0.2]$ 之间,以上参数均取11个等级。据文献^[20]可获得均匀设计方案表1,并编制实验方案表2。

表1 均匀设计方案

Tab.1 Scheme of uniform design

| Group | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | 10 |
| 2 | 2 | 4 | 6 | 10 | 3 | 9 |
| 3 | 3 | 6 | 9 | 4 | 10 | 8 |
| 4 | 4 | 8 | 1 | 9 | 6 | 7 |
| 5 | 5 | 10 | 4 | 3 | 2 | 6 |
| 6 | 6 | 1 | 7 | 8 | 9 | 5 |
| 7 | 7 | 3 | 10 | 2 | 5 | 4 |
| 8 | 8 | 5 | 2 | 7 | 1 | 3 |
| 9 | 9 | 7 | 5 | 1 | 8 | 2 |
| 10 | 10 | 9 | 8 | 6 | 4 | 1 |
| 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |

表2 均匀实验方案

Tab.2 Scheme of uniform experiment

| Group | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|----|-----|------|------|------|------|
| 1 | 30 | 28 | 0.12 | 0.14 | 0.40 | 0.19 |
| 2 | 32 | 44 | 0.15 | | 0.20 | 0.18 |
| 3 | 34 | 60 | 0.18 | 0.13 | 0.55 | 0.17 |
| 4 | 36 | 76 | 0.10 | 0.18 | 0.35 | 0.16 |
| 5 | 38 | 92 | 0.13 | 0.12 | 0.15 | 0.15 |
| 6 | 40 | 20 | 0.16 | 0.17 | 0.50 | 0.14 |
| 7 | 42 | 36 | 0.19 | 0.11 | 0.30 | 0.13 |
| 8 | 44 | 52 | 0.11 | 0.16 | 0.10 | 0.12 |
| 9 | 46 | 68 | 0.14 | 0.10 | 0.45 | 0.11 |
| 10 | 48 | 84 | 0.17 | 0.15 | 0.25 | 0.10 |
| 11 | 50 | 100 | 0.20 | 0.20 | 0.60 | 0.20 |

2.2 抗体编码

依据式(1)及(2),抗体编码见式(3):

$$x = \{T_x, T_y, T_z, R_x, R_y, R_z, T_{b1}, \dots, T_{bn}\}^T \quad (3)$$

抗体 x 编码方式要遵守公式(2)的约束条件。

2.3 抗体综合品质

为防止抗体结构多样性被破坏、算法过早收敛,基于均匀设计原理的自适应克隆选择算法分子对接

构像搜索方法的抗体品质用亲力和抗体浓度共同决定,见式(4)、式(5)。其中的 $f(x)$ 表示抗体亲和力,即可行解与最优解的逼近程度, $fd(x)$ 表示抗体浓度,即抗体结构的相似性, $D(x,y)$ 用公式(6)表示。因抗体位置、取向和柔性键方向在坐标系中有正负区别,为便于相似性度量,抗体编码需进行坐标变换,使得抗体位置、取向和柔性键方向均变为正数。抗体综合品质(最终亲和力)见式(7),并将最小化问题转变为最大化问题。

$$f(x) = -(\Delta G_{vdw} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + \Delta G_{hbond} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + \Delta G_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} + \Delta G_{tor} N_{tor} + \Delta G_{sol} \sum (S_i V_j + S_j V_i) e^{\left(\frac{-r_{ij}^2}{2\sigma^2} \right)}) \quad (4)$$

$$fd(x) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N D(x, x_j) \quad (5)$$

$$D(x, y) = \frac{1}{6 + bn} \sum_{i=1}^{6+bn} \psi \begin{cases} \psi = 1 & |\bar{T}_{xx} - \bar{T}_{yx}| \leq \epsilon \\ \vdots \\ \psi = 0 & |\bar{T}_{bnx} - \bar{T}_{bny}| \leq \epsilon \end{cases} \quad (6)$$

$$fitness(x) = \frac{f(x)}{fd(x)} \quad (7)$$

2.4 基于均匀设计原理的自适应克隆增殖算子

为实现种群繁殖,算法按式(8)克隆复制,其中 N 为种群大小, f_{aj} 为 i 代种群中个体 j 的克隆规模, f_{aj} 依据式(7)中抗体综合品质变化, f_{tmin} 为当前种群群体中最差个体:

$$f_{aj} = \frac{f_i^j - f_{tmin}}{\sum_{j=1}^N f_i^j} \quad (8)$$

2.5 自适应变异

该算法首先用均匀设计原理设计最初个体变异概率。为避免算法过早收敛,之后的变异概率随抗体综合品质自动调节。抗体综合品质越小,变异概率越小,且按式(9)自动调节。其中, k_m 为初始变异概率, $f_{i\min} = \min\{f_i^j, j=1, 2K, N\}$ 为第 i 代群体最小适应度、 $f_{i\max} = \max\{f_i^j, j=1, 2K, N\}$ 为第 i 代群体最大适应度、 $\sigma = \frac{D_i}{D_{\max}}$ 为第 i 代种群多样性, σ 越大,种群多样性越高; D_i 表示种群适应度方差,具体见式(10),式(10)中 $\bar{f}_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N f_i^j$ 表示个体平均适应度。

$$P_m = 0.1 \left[1.0 - \frac{f_{i\max} - f(x)_i}{f_{i\max} - f_{i\min}} \frac{1}{1.0 + \exp(-k_m \sigma)} \right] \quad (9)$$

$$D_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (f_i^j - \bar{f}_i)^2 \quad (10)$$

2.6 自适应重组算子

为保留优势抗体,利用均匀设计原理设计第一代种群的重组概率,让变异前个体和变异后的个体重组(双亲交叉)。为防止算法早熟,后续各代的重组概率依据抗体综合品质自动调节,具体见公式(11):

$$P_c = 0.5 \left[1.0 - \frac{f_{t\max} - f_t^i}{f_{t\max} - f_{t\min}} \frac{1}{1.0 + \exp(-k_c \sigma)} \right] \quad (11)$$

2.7 克隆选择与细胞消亡算子

为避免自适应变异导致的优势模式丢失,基于均匀设计原理的自适应克隆选择算法分子对接构像搜索方法重新评价了变异前、变异后和重组后的抗体的综合品质,然后将抗体综合品质按倒序排列,并顺序选择初始种群大小的抗体作为新一代种群继续繁殖。

3 实验结果与分析

3.1 实验数据

为检验基于均匀设计原理的自适应克隆选择自动分子对接构像搜索策略性能,笔者在AutoDock3.0基础之上,实现了AutoDock3ACASP(ACASP)。同时,将基于模拟退火的分子对接方法(Simulated Annealing, SA)^[1]、基于拉马克遗传算法的分子对接方法(Lamarckian Genetic Algorithm, GASW)^[2]、基于免疫遗传算法的分子对接方法(Immune Genetic Algorithm, GAIM)^[5]以及基于简单的克隆选择算法的分子对接方法(Clonal Selection Algorithm, CLONE)^[7]作对照组,用6种蛋白质-配体复合物(布克海文数据库)模拟了分子对接过程^[1],配体分子结构如图1所示。

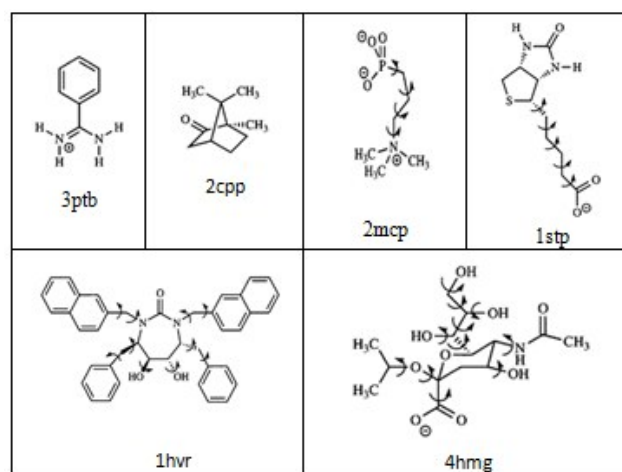


图1 配体的分子结构

Fig.1 Molecular structure of ligand

3.2 实验结果与分析

分子对接性能由最低结合自由能、均方根偏差

RMSD 和对接时间综合衡量。一般而言,最低结合自由能大,配体分子稳定性差;RMSD 大,对接准确度差;对接时间短,算法时间复杂度小。

3.2.1 参数耦合方式选择 为测试 AutoDock3ACASP 分子对接方法中自适应克隆选择算法的不同参数耦合对对接结果的影响,文章用图 1 中 6 种晶体复合物进行测试。每运行一次 AutoDock3ACASP,执行 10 次分子对接构象搜索策略,产生 10 种对接结果,从中选最优的一组作为结果数据。对比分析 11 种参数耦合方式实验结果,发现第 4 种参数耦合方式寻优能力最佳。

3.2.2 基于均匀设计原理的自适应克隆选择算法的分子对接方法性能测试 为检测基于均匀设计原理的自适应克隆选择算法的自动分子对接方法 AutoDock3ACASP 的优略,文章特引入 SA^[1]、GASW^[2]、GAIM^[5] 及 CLONE^[8] 分子对接方法作为实验对照组,具体实验结果见表 3。

从表 3 可知,对于化合物 3ptb、2cpp、2mcp、1stp、1hvr 和 4hmg 而言,无论是时间、精度抑或最低结合自由能,AutoDock3ACAS 对接方法效果最好,且 3ptb 分子对接时间最短,1hvr 分子对接时间最长。产生上述结果的原因主要有以下几点:

(1)3ptb 化合物最简单,1hvr 化合物最复杂,分子结构越简单,搜索空间越小,算法越容易收敛,分子对接时间越短;(2)基于均匀设计原理的自适应克隆选择方法用抗体亲和力和抗体浓度综合评价抗体的优劣,避免相似结构的分子被大量复制,陷入早熟,提高了算法准确性;(3)基于均匀设计原理的自适应克隆选择方法利用克隆增殖算子、变异算子、重组算子,都随个体优劣自适应调整,避免了简单克隆选择算法效率低下的缺点,提高了分子对接的精度。

4 结 语

通过研究当前分子对接软件存在的缺点和不足,文章设计了基于均匀设计原理的自适应克隆选择自动分子对接构象搜索策略,实现了 AutoDock3ACASP 分子对接方法。为验证 AutoDock3ACASP 的效能,用 2cpp、3ptb、1stp、2mcp、4hmg、1hvr 6 种化合物进行对接测试。实验结果表明:相比较于基于 GASW、GAIM、SA、以及 CLONE 的自动分子对接方法,AutoDock3ACASP 自动分子对接方法无论在对接时间、对接精度、还是化合物最低结合能方面均显现出自己的优势。

表3 基于不同算法的分子对接结果
Tab.3 Results of molecular docking based on different algorithms

| PDB code | Algorithm | Energy/kcal·mol ⁻¹ | RMSD/Å | t/s |
|----------|-----------|-------------------------------|--------|----------|
| 3ptb | SA | -8.03 | 0.39 | 130.93 |
| | GASW | -8.16 | 0.32 | 25.13 |
| | GAIM | -8.16 | 0.31 | 21.68 |
| | CLONE | -8.15 | 0.29 | 12.59 |
| | ACASP | -8.62 | 0.21 | 12.33 |
| 2cpp | SA | -6.40 | 1.21 | 12.98 |
| | GASW | -7.36 | 1.76 | 24.94 |
| | GAIM | -7.38 | 1.75 | 20.10 |
| | CLONE | -7.37 | 1.76 | 10.56 |
| | ACASP | -7.97 | 1.72 | 10.23 |
| 2mcp | SA | -1.22 | 9.47 | 23.21 |
| | GASW | -5.20 | 0.99 | 42.26 |
| | GAIM | -5.27 | 0.89 | 33.74 |
| | CLONE | -5.47 | 0.97 | 10.59 |
| | ACASP | -5.96 | 0.72 | 12.70 |
| 1stp | SA | -0.99 | 12.10 | 3.50 |
| | GASW | -10.96 | 0.58 | 56.68 |
| | GAIM | -10.61 | 0.51 | 49.52 |
| | CLONE | -10.49 | 0.57 | 20.47 |
| | ACASP | -10.88 | 0.52 | 19.43 |
| 1hvr | SA | -3.41 | 7.10 | 722.51 |
| | GASW | -21.41 | 0.62 | 1 217.02 |
| | GAIM | -21.39 | 0.66 | 1 139.91 |
| | CLONE | -20.84 | 0.84 | 92.09 |
| | ACASP | -24.93 | 0.73 | 98.27 |
| 4hmg | SA | -0.7 | 10.33 | 27.25 |
| | GASW | -7.55 | 0.89 | 62.40 |
| | GAIM | -8.01 | 0.86 | 47.52 |
| | CLONE | -7.75 | 0.72 | 49.52 |
| | ACASP | -10.38 | 0.51 | 46.26 |

SA: Simulated annealing; GASW: Lamarckian genetic algorithm; GAIM: Immune genetic algorithm; CLONE: Clonal selection algorithm; ACASP: Adaptive clonal selection algorithm; RMSD: Root-mean-square deviation

【参考文献】

[1] 刘燕茹, 张悦宁, 梁晓燕, 等. 一种自适应克隆选择分子对接构象搜索策略[J]. 内蒙古师范大学学报(自然科学汉文版), 2017, 46(1): 81-85.
LIU Y R, ZHANG Y N, LIANG X Y, et al. A Molecular docking conformational search strategy based on a daptive clonal selection

- algorithm[J]. Journal of Inner Mongolia Normal University (Natural Science Edition), 2017, 46(1): 81-85.
- [2] 刘燕茹. 进化算法在分子对接中的应用与研究[D]. 天津: 天津师范大学, 2009: 20-21.
- LIU Y R. Application and research of evolutionary algorithm in molecular docking[D]. Tianjin: Tianjin Normal University, 2009: 20-21.
- [3] 董强, 叶少珍. 基于改进的克隆选择算法的分子对接设计与实现[J]. 福州大学学报(自然科学版), 2011, 39(3): 355-360.
- DONG Q, YE S Z. The design and implementation of molecular docking based on improved clonal selection algorithm[J]. Journal of Fuzhou University (Natural Science Edition), 2011, 39(3): 355-360.
- [4] MORRIS G, GOODSSELL D, HALLIDAY R, et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and empirical binding free energy function[J]. Comput Chem, 1998, 19(14): 1639-1662.
- [5] 李纯莲, 王希诚, 赵金城. 应用改进型遗传算法进行药物分子对接设计[J]. 计算机工程与应用, 2003, 39(36): 31-33.
- LI C L, WANG X C, ZHAO J C. Drug molecular design using a modified genetic algorithm [J]. Computer Engineering and Applications, 2003, 39(36): 31-33.
- [6] 康玲, 王希诚. 基于演化设计的遗传算法在分子对接中的应用[J]. 计算机工程与应用, 2011, 47(26): 18-20.
- KANG L, WANG X C. Evolvment-based genetic algorithm for docking [J]. Computer Engineering and Applications, 2011, 47(26): 18-20.
- [7] 刘敏, 曾涛, 徐开阔. 一种基于免疫遗传算法的分子对接构象搜索策略[J]. 计算机研究与发展, 2009, 46(suppl): 222-226.
- LIU M, ZENG T, XU K K. A molecular docking's conformational search strategy based on immune genetic algorithm[J]. Journal of Computer Research and Development, 2009, 46(suppl): 222-226.
- [8] 刘燕茹, 梁晓燕, 石继飞, 等. 一种基于改进遗传算法的分子对接构象搜索策略[J]. 内蒙古师范大学学报(自然科学版), 2015, 44(2): 235-239.
- LIU Y R, LIANG X Y, SHI J F, et al. A molecular docking's conformational search strategy based on improved multi-parent genetic algorithm[J]. Journal of Inner Mongolia Normal University (Natural Science Edition), 2015, 44(2): 235-239.
- [9] GOODSSELL D S, OLSON A J. Automated docking of substrates to protein by simulated annealing[J]. Proteins, 1990, 8(3): 195-202.
- [10] NG M C, FONG S, SIU S W. PSOVina: the hybrid particle swarm optimization algorithm for protein-ligand docking[J]. J Bioinform Comput Biol, 2015, 2(10): 154-167.
- [11] 李惠忠, 叶少珍. 基于粒子群算法的骨性关节炎药物分子对接方法应用研究[J]. 福州大学学报(自然科学版), 2013, 41(1): 8-34.
- LI H Z, YE S Z. Application research on osteoarthritis medicine molecular docking based on particle swarm algorithm[J]. Journal of Fuzhou University (Natural Science Edition), 2013, 41(1): 8-34.
- [12] NAMASIVAYAM V, GÜNTHER R. Pso@ autodock: a fast flexible molecular docking program based on swarm intelligence[J]. Chem Biol Drug Des, 2007, 70(5): 475-484.
- [13] FUKUYAMA Y. Fundamentals of particle swarm techniques [M]. IEEE Power Engineering Society, 2002: 45-51.
- [14] 常珊, 田绪红, 陈琰. 基于蚁群算法的分子对接搜索方法研究[J]. 乐山师范学院学报, 2010, 25(5): 45-47.
- CHANG S, TIAN X H, CHEN Y. A molecular docking conformational search strategy based on ant colony algorithm[J]. Journal of Leshan Normal College, 2010, 25(5): 45-47.
- [15] MADANI K, LUND J R. A Monte-Carlo game theoretic approach for multi-criteria decision making under uncertainty[J]. Adv Water Resour, 2011, 34(5): 119-218.
- [16] IAKOVOU G, HAYWARD S, LAYCOCK S. A real-time proximity querying algorithm for haptic-based molecular docking[J]. Faraday Discuss, 2014, 10(9): 359-377.
- [17] 刘朝华. 免疫克隆选择算法研究及其应用[D]. 长沙: 湖南大学, 2009: 9-22.
- LIU Z H. Immune clone selection algorithm research and its application[D]. Changsha: Hunan University, 2009: 9-22.
- [18] 张立宁, 公茂果, 焦李成, 等. 抗独特型克隆选择算法[J]. 软件学报, 2009, 20(5): 1269-1281.
- ZHANG L N, GONG M G, JIAO L C, et al. Clonal selection algorithm based on anti-idiotype[J]. Journal of Software, 2009, 20(5): 1269-1281.
- [19] LIANG J J, QIN A K, SUGANTHAN P N, et al. Comprehensive learning particle swarm optimizer for global optimization of multimodal functions[J]. IEEE Trans Evol Comput, 2006, 10(2): 281-295.
- [20] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表[M]. 北京: 科学出版社, 1994: 60-65.
- FANG K T. Uniform design and table of uniform design[M]. Beijing: Science Press, 1994: 60-65.
- [21] 何大阔, 王福利, 贾明兴. 遗传算法初始种群与操作参数的均匀设计[J]. 东北大学学报(自然科学版), 2005, 26(9): 828-831.
- HE D K, WANG F L, JIA M X. Uniform design of initial population and operational parameters of genetic algorithm [J]. Journal of Northeastern University (Natural Science Edition), 2005, 26(9): 828-831.

(编辑: 薛泽玲)