

Гібридний генетичний алгоритм оптимізації для ідентифікації параметрів нелінійних біологічних динамічних систем

Теплинський К.С., Трубаров В.А.
Кафедра ЕОМ ДонНТУ
konstantin.teplinskiy@gmail.com

Аннотація

Теплинский К.С., Трубаров В.А. Гибридный генетический алгоритм оптимизации для идентификации параметров нелинейных биологических динамических систем. Разработка эффективных подходов к моделированию является важной задачей в системной биологии, обеспечивает новые способы анализа полученных данных и базируется на глубоком понимании языка клеток и организмов. В последние годы важность глобальных методов оптимизации для решения задачи идентификации параметров значительно возрастает. В этой работе было проведено исследование разработанного гибридного генетического алгоритма оптимизации параметров сложной нелинейной биологической модели трёхступенчатого биохимического пути метаболизма. Дополнительно описаны необходимые модификации ГА, которые учитывают особенности биологических моделей.

Анотація

Теплинський К.С., Трубаров В.А. Гібридний генетичний алгоритм оптимізації для ідентифікації параметрів нелінійних біологічних динамічних систем. Розробка ефективних підходів до моделювання є важливою задачею в системній біології, забезпечує нові засоби аналізу отримуваних даних та базується на глибокому розумінні мови клітин та організмів. В останні роки важливість глобальних методів оптимізації для вирішення задачі ідентифікації параметрів значно зростає. В цій роботі було проведено дослідження розробленого гібридного генетичного алгоритму оптимізації параметрів складної нелінійної біологічної моделі триступеневого біохімічного шляху метаболізму. Додатково описані необхідні модифікації ГА, які враховують особливості біологічних моделей.

Abstract

Teplinskiy K.S., Trubarov V.A. Hybrid genetic optimization algorithm for parameters' identification of nonlinear dynamic biological systems.

Developing efficient modeling approaches is important area in system biology. It provides new methods for analyzing experimental data and is based on deep understanding of cells and organisms language. Last years importance of global optimization methods for parameter estimation is significantly growing. In this work, the research was carried out into usage of implemented hybrid genetic algorithm for parameter estimation of complex nonlinear biological model of three-step biochemical pathway. Additionally, necessary modifications that take into account biological models features are described.

Вступ

Розробка ефективних підходів до моделювання є важливою задачею в системній біології, забезпечує нові засоби аналізу отримуваних даних та базується на глибокому розумінні мови клітин та організмів. Згодом ці підходи можуть стати базою для систематичних стратегій для отримання ключових результатів в медицині, фармацевтичній та біотехнологічній індустріях. Наприклад, підходи, які базуються на побудуванні моделей, можуть надавати необхідну інфраструктуру, яке сприятиме виробництву медикаментів, беручи до уваги вплив цих медикаментів на біохімічний шлях метаболізму і фізіологію [1]. Загальний підхід до створення динамічних моделей, які описують процеси всередині та зовні клітин, як правило, задається набором диференціальних рівнянь.

В цій роботі приділяється увага задачі ідентифікації параметрів динамічної моделі за умов що її структура є вже визначеною. Ідентифікація параметрів використовується для пошуку параметрів моделі, які найбільш відповідають набору експериментальних даних.

Оцінювання параметрів нелінійних біологічних моделей є більш складною задачею, ніж оцінювання параметрів лінійних моделей, тому що не існує загального аналітичного рішення. Біологічні моделі, як правило, є динамічними і нелінійними, тому необхідно використовувати нелінійні оптимізаційні підходи, де оцінювання відстані між прогнозами моделі та експериментальними даними використовується як критерій оптимальності, який необхідно мінімізувати [2].

У зв'язку з тим, що моделі системної динаміки мають нелінійну природу і цільова функція, як правило, є мультимодальною та невиключною, градієнтні методи оптимізації не можуть бути застосовані для пошуку глобального рішення. В останні роки значно зросла важливість використання глобальних методів оптимізації для оцінювання параметрів в системній біології [3]. Глобальні методи оптимізації розподіляються на детерміністичні, стохастичні та гібридні. Деякі детерміністичні методи можуть гарантувати, враховуючи особливості певних задач, успішне знаходження глобального оптимуму. При цьому не існує детерміністичних методів, які можуть вирішити проблему глобальної оптимізації, яка

розглядається в цій роботі, за припустимий час. Їх обчислювальні затрати значно збільшуються (часто експоненціально) при збільшенні складності задачі оптимізації. Цей клас алгоритмів не може бути застосованим для вирішення задач з великою кількістю параметрів. Алгоритми, які відносяться до класу стохастичних методів, базуються на імовірнісних підходах. Їх збіжність описано виключно узагальнено на базі статистичних даних. Однак, багато зі стохастичних методів можуть знайти рішення поблизу до глобального оптимуму при прийнятній кількості обчислень. Стохастичні методи не потребують також трансформації початкової задачі та можуть розглядати задачу оптимізації як чорний ящик.

В нашій групі в рамках досліджень принципів роботи генетичного алгоритму (ГА) і впливу його модифікацій, було проведено детальне тестування роботи алгоритму при оптимізації різних за складністю та кількістю параметрів штучних цільових функцій, та було розроблено механізм адаптації початкових параметрів алгоритму залежно від складності задачі [4]. Внаслідок цього було розроблено універсальний алгоритм, який здатний вирішувати задачі різної складності. Додатково було проведено розробку комбінованого методу на базі отриманого ГА і локального детерміністичного методу. Цей комбінований метод дозволяє покращити точність рішення та зменшити обчислювальні витрати.

Отриманий метод було інтегровано до моделюючого середовища DIANA [5], яке було розроблено в інституті Макса-Планка, м. Магдебург (Німеччина). Додатково було розроблено підсистему ідентифікації параметрів динамічних моделей на базі набору даних незалежних експериментів. Отриману підсистему оптимізації на базі комбінованого алгоритму було протестовано на біологічній моделі Лотка-Вольтерра та на хімічній моделі реактора Хафке, на яких він показав високу ефективність роботи [6].

Метою цієї роботи є апробація та дослідження розробленого методу для оптимізації складної нелінійної біологічної моделі тріступеневого біохімічного шляху метаболізму, описаної у наступному розділі. Ця модель є складною за рахунок великої кількості параметрів для оптимізації (36), діапазон значень яких є дуже широким, та за рахунок достатньо великої кількості експериментів (16), на базі яких виконується ідентифікація.

Модель

В цій роботі розглядається задача оптимізації для моделі тріступеневого біохімічного шляху метаболізму (three-step biochemical pathway), рис. 1. Ця задача була запропонована Моулсом та його колегами [7] як складна тестова задача ідентифікації параметрів моделі шляху біохімічного метаболізму з трьома ензиматичними кроками, які

безпосередньо включають ензими та mRNA. Цю проблему оптимізації було також розглянуто у працях Родрігез-Фернандеза та його колег [3].

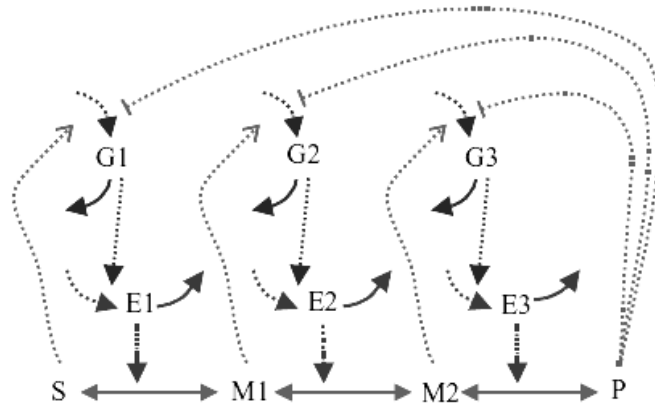


Рисунок 1 – Схема тріступеневого біохімічного шляху метаболізму

Концентрації субстрату (S) та продукту (P) шляху метаболізму залишаються незмінними протягом всієї реакції. M1 та M2 є проміжними метаболітами шляху метаболізму; E1, E2 та E3 є ензимами; G1, G2 та G3 є видами mRNA для ензимів. Безперервні лінії показують реакції трансферу маси та вказують на позитивний напрямок потоку, але вони є хімічно оборотними. Пунктирні стрілки показують активації, а пунктирні криві з тупим кінцем показують стримування [7].

Ця проблема ідентифікації полягає у визначенні 36 кінетичних параметрів нелінійної біохімічної динамічної моделі (з 8 звичайних диференціальних рівнянь), яка описує змінення концентрацій метаболітів у часі. Математичне формулювання нелінійної динамічної моделі наведено нижче:

$$\frac{dG_1}{dt} = \frac{V_1}{1 + \left(\frac{p}{K_{i_1}}\right)^{n_{i_1}} + \left(\frac{Ka_1}{S}\right)^{n_{a_1}}} - k_1 \cdot G_1$$

$$\frac{dG_2}{dt} = \frac{V_2}{1 + \left(\frac{p}{K_{i_2}}\right)^{n_{i_2}} + \left(\frac{Ka_2}{M_1}\right)^{n_{a_2}}} - k_2 \cdot G_2$$

$$\frac{dG_3}{dt} = \frac{V_3}{1 + \left(\frac{p}{K_{i_3}}\right)^{n_{i_3}} + \left(\frac{Ka_3}{M_2}\right)^{n_{a_3}}} - k_3 \cdot G_3$$

$$\frac{dE_1}{dt} = \frac{V_4 \cdot G_1}{K_4 + G_1} - k_4 \cdot E_1$$

$$\frac{dE_2}{dt} = \frac{V_5 \cdot G_2}{K_5 + G_2} - k_5 \cdot E_2$$

$$\frac{dE_3}{dt} = \frac{V_6 \cdot G_2}{K_6 + G_3} - k_6 \cdot E_3$$

$$\frac{dM_1}{dt} = \frac{kcat_1 \cdot E_1 \cdot \left(\frac{1}{Km_1}\right) \cdot (S - M_1)}{1 + \frac{S}{Km_1} + \frac{M_1}{Km_2}} - \frac{kcat_2 \cdot E_2 \cdot \left(\frac{1}{Km_3}\right) \cdot (M_1 - M_2)}{1 + \frac{M_1}{Km_3} + \frac{M_2}{Km_4}}$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \frac{kcat_2 \cdot E_2 \cdot \left(\frac{1}{Km_3}\right) \cdot (M_1 - M_2)}{1 + \frac{M_1}{Km_3} + \frac{M_2}{Km_4}} - \frac{kcat_3 \cdot E_3 \cdot \left(\frac{1}{Km_5}\right) \cdot (M_2 - P)}{1 + \frac{M_2}{Km_5} + \frac{P}{Km_6}}$$

, де $M_1, M_2, E_1, E_2, E_3, G_1, G_2$ та G_3 є концентраціями елементів, які беруть участь у різних біохімічних реакціях; S та P є константними параметрами для кожного експерименту (параметри експериментів).

Власне проблемою оптимізації є ідентифікація 36 параметрів, що залишилися. Вони розподілені на два різних класи: пікові коефіцієнти, які змінюються в діапазоні $(10^{-02}, 10^{+02})$, та всі інші, які змінюються в діапазоні $(10^{-12}, 10^{+06})$.

Проблема глобальної оптимізації полягає в мінімізації сумарної дистанції J між експериментальними та знайденими значеннями восьми змінних стану, які представлені вектором y .

$$J = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \left\{ \left[(y_{pred}(i) - y_{exp}(i))_j \right]^2 \right\}$$

, де n – кількість даних для кожного експерименту; m – кількість експериментів; y_{exp} – експериментальні дані; y_{pred} – вектор станів, який було отримано в результаті моделювання із заданими значеннями 36 параметрів.

Для кращої оцінки ефективності розробленого алгоритму було згенеровано набори псевдоекспериментальних даних (в результаті моделювання з номінальним набором параметрів, оскільки цей оптимальний набір є відомим). Отже, псевдозаміри концентрацій метаболітів, протеїнів та mRNA є результатом 16 різних експериментів (моделювань), в яких значення субстрату S та продукту P були різними.

Генетичний алгоритм

Для ідентифікації параметрів зазначеної вище моделі було застосовано генетичний алгоритм оптимізації (ГА), розроблений нами раніше [4, 8]. Для цього алгоритму було проведено інтенсивне дослідження продуктивності при різних можливих параметрах ГА [4]. На базі цих досліджень було імплементовано автоматичне настроювання параметрів алгоритму залежно від складності задачі. Параметри обираються таким чином, щоб забезпечувати прийнятну точність рішення при невеликих (у порівнянні з локальними та іншими стохастичними методами) часових витратах на оптимізацію. Для підвищення точності рішення було розроблено гібридний метод оптимізації, який спочатку запускає ГА, а потім використовує локальний детерміністичний метод для покращення результату [4]. Критерієм зупинки ГА було обрано формування заданого проценту схеми рішення [9]. У більшості випадків це не тільки призводить до підвищення точності рішення, але й також зменшує кількість обчислень цільової функції. Було проведено аналітичну

та експериментальну оцінку ефективності гібридного методу на багатьох штучних цільових функціях та на складних динамічних моделях, де він показав високу ефективність [4].

В даній роботі ГА був застосований для вирішення задачі ідентифікації параметрів складної біологічної моделі, описаної вище. Особливістю оптимізації таких моделей є їх дуже висока складність (36 параметрів), мультимодальність, велика кількість експериментів (16), для яких виконується ідентифікація параметрів. Суттєвим також є те, що як зазначеній моделі, так і багатьом іншим біологічним моделям притаманна висока залежність (чутливість) параметрів моделі один від одного [10].

У зв'язку з цими особливостями, було впроваджено додаткові модифікації ГА.

Логарифмічне кодування (замість звичайного бінарного або коду Грея, які використовувались раніше [4]). У зв'язку з великим діапазоном значень параметрів ($1E-12$.. $1E+06$) дискретний простір пошуку стає занадто великим для ефективної оптимізації. Це обумовлено тим, що параметри для оптимізації в ГА представляються в бінарному вигляді з заданою точністю (ступенем дискретизації), яка обирається відповідно до заданого діапазону пошуку для кожного параметра. Оскільки діапазон майже не обмежений (його межі були обрані лише відповідно до теоретично можливих значень параметрів), то й задати прийнятну точність є практично неможливим (реальні межі параметра можуть бути як навколо $1E-08$, так і навколо $1E+05$, що потребує зовсім іншої точності). Отже, неефективно використовувати звичайну точність. Тому було впроваджено новий тип кодування – логарифмічне кодування. Цей вид кодування розподіляє можливі значення параметра за логарифмічною шкалою, й точність також задається в логарифмічному просторі. При цьому дещо зменшується абсолютна точність ГА (через меншу кількість можливих дискретних значень), проте збільшується швидкість роботи ГА (потребується менша кількість обчислень цільової функції для пошуку рішення). Для досягнення необхідної точності використовується гібридний метод оптимізації, який після закінчення основного циклу ГА запускає локальний метод.

Локальний метод DN2GB було використано замість попереднього градієнтного методу. Старий метод не може впоратися із задачею такої складності, особливо враховуючи чутливість параметрів моделі. Тому було обрано один з найкращих локальних методів, використання якого є дуже поширеним, до того ж він успішно використовується для ідентифікації параметрів складних біологічних моделей [10, 2]. Метод DN2GB був розроблений Деннісом, Гайем та Велшем [11]. Цей алгоритм входить до бібліотеки PORT [12], яка є добре протестованою та ефективною, а також використовується на практиці для таких типів задач, як обрана. Цей алгоритм є варіацією методу Ньютона і він здатний обробляти межі

параметрів. Він також є стабілізованим за допомогою техніки довірчого інтервалу та адаптивного вибору моделі гесіана для досягнення збіжності.

Критерій зупинки ГА для гібридного методу було обрано як досягнення повної збіжності рішень ГА (на відміну від попередньої реалізації гібридності, в якій використовувався процент сформованої схеми для зупинки ГА). Це обумовлено тим, що при ідентифікації параметрів заданої моделі було використано логарифмічне кодування, що само по собі значно зменшує складність оптимізації (і разом з нею також зменшує необхідну кількість обчислень цільової функції). До того ж при логарифмічному кодуванні точність ГА зменшується, і необхідно знайти найбільш точне рішення з можливих, тому ГА повинен допрацювати до кінця.

Механізм формування початкової популяції ГА було покращено у зв'язку зі специфічними межами параметрів моделі. В заданому діапазоні пошуку, область значень параметрів, в якій модель має хоч якесь рішення, є достатньо маленькою у порівнянні з усім простором пошуку. Враховуючи це та особливість етапу ініціалізації ГА, де він формує початкову популяцію з випадкових значень в діапазоні пошуку, слід зазначити, що імовірність утворення елемента поза областю рішень значно зростає. Для ефективної роботи ГА необхідно мати повноцінну початкову популяцію, тому було розроблено спеціальний механізм формування початкової популяції, при якому всі елементи гарантовано будуть знаходитися в області рішень. Таким чином, ГА буде генерувати випадкові значення для кожного елемента популяції, доки він не буде знаходитися в області рішень.

Елементи поза областю рішень, які виникають (з досить високою імовірністю) в процесі роботи ГА, виключаються з популяції, при цьому необхідний розмір популяції буде відновлено на етапі добору. Тобто, алгоритм продовжить свою роботу без перешкод, на відміну від багатьох локальних методів, для яких це може призвести до зупинення пошуку.

Елітизм. При вирішенні задач оптимізації такої складності присутня досить висока імовірність втрати окремих найбільш пристосованих елементів в результаті добору. У зв'язку з цим в ГА було реалізовано механізм гарантованого переходу найкращого елемента в популяції до наступної генерації – елітизм [9].

Результати

Розроблений гібридний алгоритм було застосовано для оптимізації складної біологічної моделі. Змінення значення цільової функції (ЦФ) під час роботи генетичного алгоритму (ГА) та локального детерміністичного методу (ЛДМ) відображені на рисунках 2 та 3. ГА виконує пошук значень параметрів поблизу рішення, після чого ЛДМ DN2GB забезпечує збіжність

до шуканого значення ЦФ. Як видно на графіках, незважаючи на складність задачі оптимізації, шукане рішення було успішно знайдено.

Результати досліджень показали, що ефективність роботи гібридного генетичного алгоритму (GA+DN2GB) при вирішенні тієї ж самої задачі [13] є вищою ефективності як еволюційних стратегій з стохастичним доборою (SRES), так і гібридного методу на базі еволюційних стратегій і детерміністичного методу DN2GB [10] (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняльні результати методів оптимізації

Алгоритм	GA+DN2GB	SRES+DN2GB	SRES
Кількість обчислень ЦФ	7.03E+4	1.89E+5	2.8E+6
Час роботи (год.)	0.7	2.7	39.42
Значення ЦФ	9.09E-09	1E-07	1.3E-03

За рахунок застосування автоматичного настроювання параметрів під час ініціалізації ГА та модифікацій, описаних вище, розроблений алгоритм забезпечив точність рішення задачі, порівняну з точністю відомих методів, які використовуються для вирішення задачі оптимізації біологічних моделей [13, 10]. При цьому вдалося зменшити кількість необхідних обчислень ЦФ, що зменшує час роботи алгоритму. Необхідно зазначити, що алгоритм забезпечив вирішення задачі високої складності, і при цьому залишився універсальним методом оптимізації.

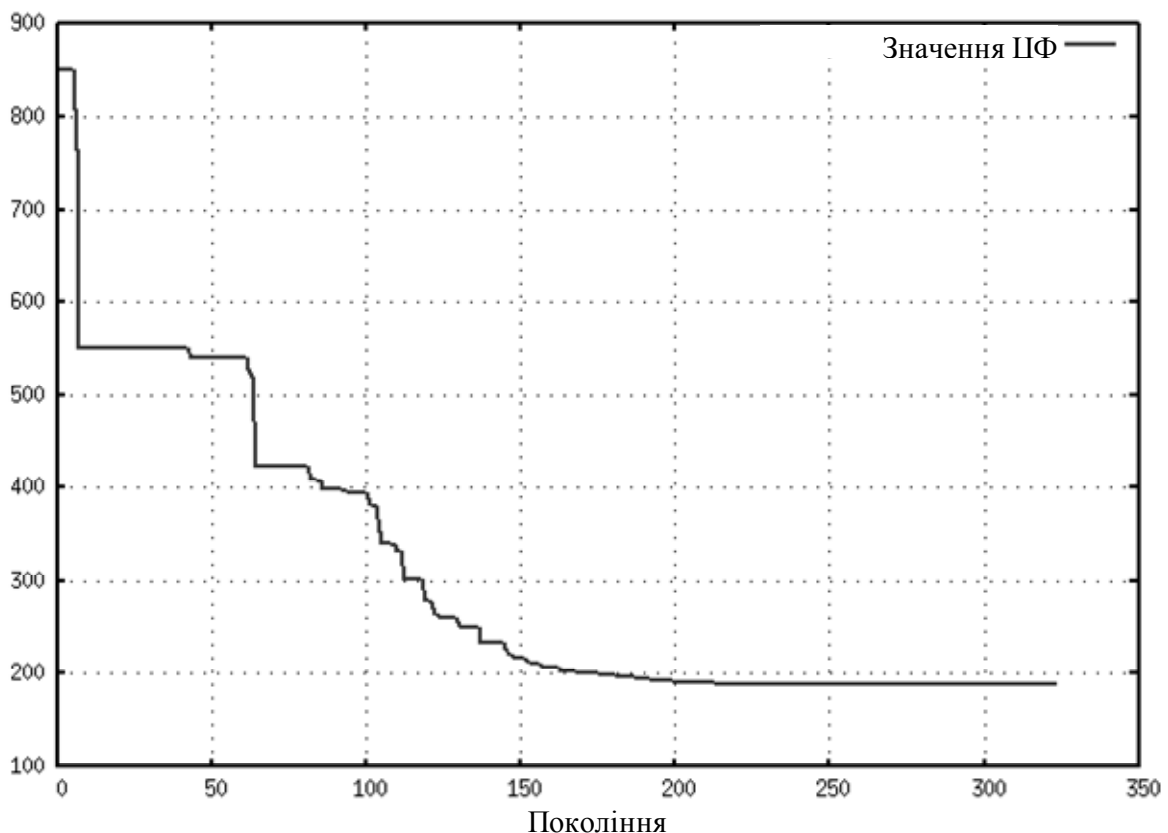


Рисунок 2 – Змінення значення ЦФ під час роботи ГА у складі гібридного методу.

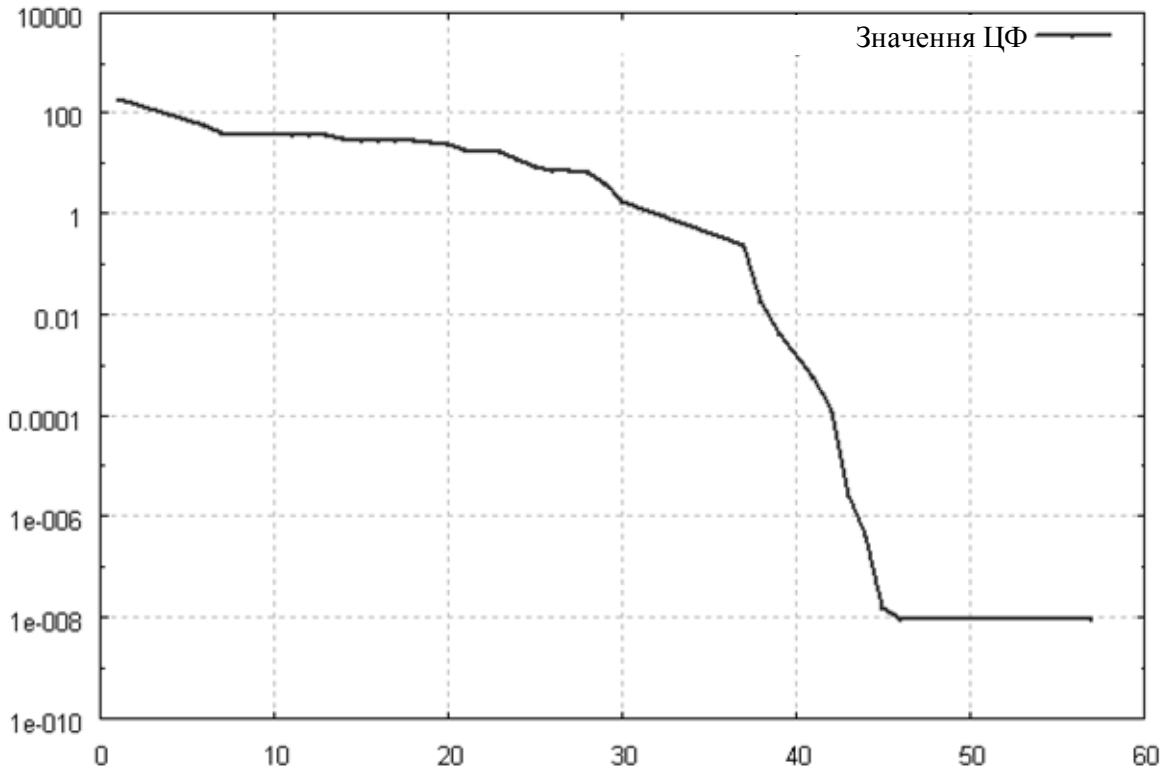


Рисунок 3 – Змінення значення ЦФ підчас роботи ЛДМ DN2GB у складі гібридного методу.

Паралельність

Оскільки задача ідентифікації, яка описана в цій роботі, є достатньо складною, і оптимізація параметрів моделі потребує значної кількості обчислень цільової функції, то виникає необхідність розпаралелити ці обчислення. Для цього було використано паралельний генетичний алгоритм оптимізації (ПА), розроблений раніше [6]. Слід зазначити, що локальний детерміністичний метод (ЛДМ), використаний у гібридній версії алгоритму, не було розпаралелено, оскільки кожен його наступний крок залежить від попереднього, і на кожному кроці існує дуже мало обчислень, які б можна було виконати паралельно. До того ж, як видно з результатів роботи гібридного алгоритму, описаних вище, ЛДМ потребує значно меншої кількості обчислень цільової функції під час своєї роботи, отже і його час обчислення не є дуже великим, що дозволяє залишити його роботу послідовною.

Для оцінки ефективності ПА звичайно використовуються наступні показники [14]. Візьмемо T_p – час виконання ПА на паралельній обчислювальній системі з числом процесів $p > 1$. T_1 – час роботи "найкращого" послідовного алгоритму. Тоді:

$$S_p = \frac{T_1}{T_p} \leq p; \quad W_p = \frac{S_p}{p} \leq 1, \text{ де}$$

S_p – прискорення; W_p – ефективність паралельного алгоритму.

В результаті аналізу роботи ГА та нескладних математичних перетворень [6] одержуємо:

$$S_p = p - 1; \quad W_p = 1 - \frac{1}{p}$$

Для обраної моделі розпаралелення було дуже успішним. Зростання прискорення спостерігалось упродовж усіх тестів (рис. 4). Це пояснюється по-перше складністю моделі (час обчислення ЦФ є досить суттєвим), тому час обміну майже не впливає на прискорення. По-друге, для ідентифікації параметрів цієї моделі ГА потребує великої кількості обчислень ЦФ на кожному кроці, тому "проблема кратності" [6] виникає не так часто, і її негативний вплив також зменшується.

Отже, при використанні для оптимізації моделі триступеневого біохімічного шляху метаболізму 30 процесорів маємо прискорення майже 22, і воно ще продовжує зростати (такий же самий ефект спостерігався на моделі реактора Хафке [6]).

Розпаралелення цієї моделі є досить ефективним: навіть для 30 процесорів ефективність ПА все ще складає більше 70%. Загальне зменшення ефективності зі зростанням кількості процесорів пояснюється тим, що при цьому зростає вплив "проблеми кратності", а також збільшується кількість операцій обміну.

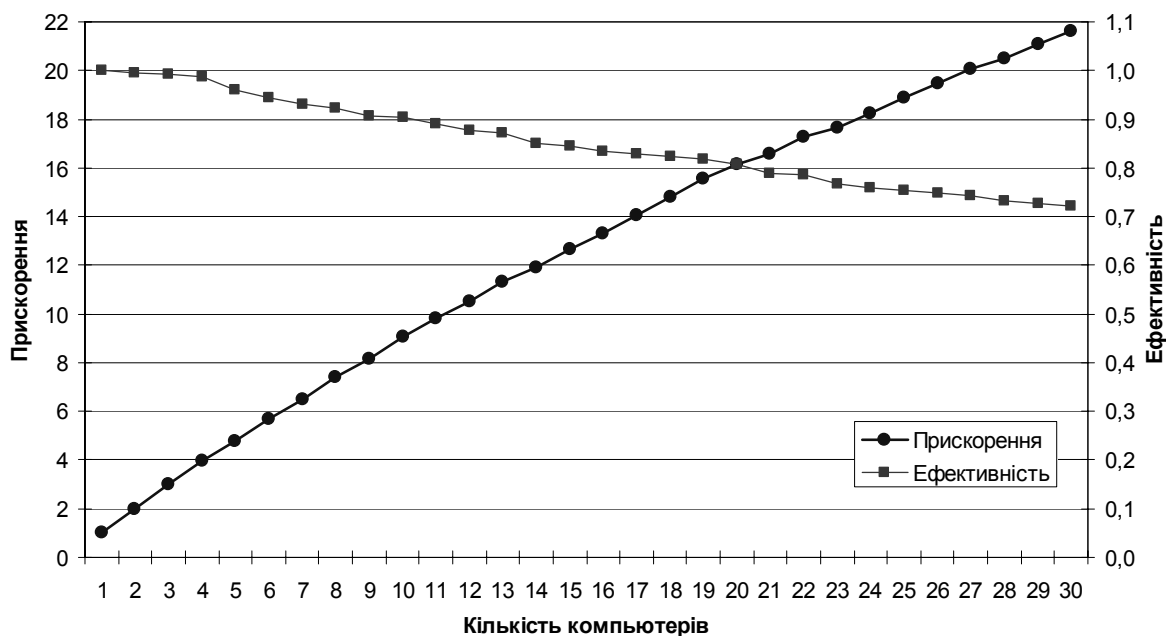


Рисунок 4 – Прискорення та ефективність ПА для моделі триступеневого біохімічного шляху метаболізму

Висновки

В цій роботі було проведено дослідження розробленого методу для оптимізації складної нелінійної біологічної моделі треступеневого біохімічного шляху метаболізму. Результати досліджень показали, що ефективність роботи розробленого гібридного генетичного алгоритму є вищою, ніж ефективність як еволюційних стратегій, які використовують стохастичний добір, так і гібридного методу на базі еволюційних стратегій і детерміністичного методу. За рахунок застосування автоматичного настроювання параметрів під час ініціалізації ГА та його модифікацій розроблений алгоритм забезпечив точність рішення задачі, порівнянну з точністю відомих методів, які використовуються для вирішення задачі оптимізації біологічних моделей. При цьому вдалося зменшити кількість необхідних обчислень ЦФ, що зменшує час роботи алгоритму. Необхідно зазначити, що алгоритм забезпечив вирішення задачі високої складності, і при цьому залишився універсальним методом оптимізації, якій здатний вирішувати як прості ЦФ, так і мультимодальні нелінійні моделі. До того ж, розроблений алгоритм є інтегрованим до моделюючого середовища DIANA та використовується для вирішення задач ідентифікації параметрів складних динамічних систем, а саме хімічних та біологічних моделей.

Література

1. DB Kell. Metabolomics, modelling and machine learning in systems biology – towards an understanding of the languages of cells. FEBS Journal 2006, 273(5):873-894.
2. P. Gennemark, D. Wedelin. Efficient algorithms for ordinary differential equation model identification of biological systems. Systems Biology, IET. Volume 1, Issue 2, March 2007, pp.: 120-129.
3. M. Rodriguez-Fernandez, P. Mendes, J. Banga. A hybrid approach for efficient and robust parameter estimation in biochemical pathways. BioSystems 2006, 83:248-265.
4. K. Teplinskiy, V. Trubarov, V. Svjatnyj. Optimization Problems in the Technological-Oriented Parallel Simulation Environment. 18-th ASIM-Symposium Simulationtechnique, pages 582-587. SCS Publishing House, Erlangen, 2005.
5. M. Krasnyk, K. Bondareva, O. Milokhov, K. Teplinskiy, M. Ginkel, A. Kienle. The ProMoT / Diana Simulation Environment. 16th European Symposium on Computer Aided Process Engineering and 9th International Symposium on Process Systems, pp. 445-450. Elsevier, Amsterdam, 2006.
6. Трубаров В.А., Теплинський К.С., Бабенко І.В. Застосування паралельного генетичного алгоритму для вирішення задач оптимізації складних динамічних систем. Наукові праці Донецького

- національного технічного університету, с. 89-102. Серія "Проблеми моделювання та автоматизації проектування динамічних систем" (МАП-2007). Випуск: 6 (127) - Донецьк: ДонНТУ. - 2007. – 243 с.
7. C. Moles, P. Mendes, J. Banga. Parameter estimation in biochemical pathways: a comparison of global optimization methods. *Genome Research* 2003, 13:2467-2474.
 8. Трубаров В.А., Гоголенко С.Ю., Теплинський К.С. Підсистема оптимізації на базі еволюційних обчислень для паралельного моделюючого середовища. Регіональна студентська науково-технічна конференція "Комп'ютерний моніторинг та інформаційні технології". Донецьк, ДонНТУ, 2005.
 9. Th. Bäck. *Evolutionary Algorithms in Theory and Practice*. Oxford University Press, Inc., New York, 1996.
 10. Maria Rodriguez-Fernandez, Jose A. Egea, Julio R. Banga. Novel metaheuristic for parameter estimation in nonlinear dynamic biological systems. *BMC Bioinformatics* 7:483. 2006.
 11. J. Dennis, D. Gay, R. Welsch. Algorithm 573, NLZSOL – An adaptive nonlinear least-squares algorithm. *ACM Trans Math Software* 1993, 7:369-383.
 12. PORT Mathematical Subroutine Library, <http://www.bell-labs.com/project/PORT/>
 13. T. Runarsson, X. Yao. Stochastic ranking for constrained evolutionary optimization. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation* 2000, 564:284-294.
 14. Фельдман Л.П., Петренко А.І., Дмитрієва О.А. Чисельні методи в інформатиці. - К.: Видавнича група BVH, 2006. - 480 с.: іл. ISBN 966-552-155-1.



Теплинський Костянтин Сергійович.

Аспірант кафедри ЕОМ ДонНТУ під керівництвом проф. д.т.н. Святного В.А.

Наукові інтереси: моделювання складних динамічних систем, методи оптимізації, особливо, застосування генетичних алгоритмів для вирішення задачі оптимізації.



Трубаров В'ячеслав Анатолійович.

Аспірант кафедри ЕОМ ДонНТУ під керівництвом проф. д.т.н. Святного В.А.

Наукові інтереси: еволюційні обчислення, генетичний алгоритм, моделювання складних динамічних систем, нейронні мережі.

Дата надходження до редакції 14.11.08 р.