

**А.С.Болховитинов**

г. Москва,  
Российская Федерация

**Ключевые слова:** математическая морфология, тестовые функции глобальной оптимизации, морфометрия, моделирование, морфогенез, гистогенез.

Надійшла: 26.03.2013

Прийнята: 29.04.2013

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2013.2.5-19>

### ДОСТИЖЕНИЕ СОПОСТАВИМОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И МОДЕЛЬНЫХ ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИХ- МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТОВЫХ ФУНКЦИЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ОПТИМИЗАЦИИ

**Резюме.** Любая теоретическая конструкция в морфологическом моделировании имеет смысл только тогда, когда может быть привязана к практике. Любой формализм не является оптимальным для описания процессов морфогенеза, если он несопоставим форме тканевых структур. Таким образом, необходимо нахождение оптимальных аппроксимаций для корректного сопоставления экспериментальных и расчетных результатов. Предложенное в настоящей работе использование тестовых функций для генетических алгоритмов, эволюционного программирования и роевой оптимизации при аппроксимации морфогенеза клеточных структур и их моделей является математическим шагом к выполнению положений автора разбираемой статьи (Градов О.В., 2011), выведенных недостаточно точно. Существуют и другие способы аналитической аппроксимации для данного случая, но они все не имеют принципиальных различий с точки зрения удобства применения их в математической биологии. Достигаемая таким путем сопоставимость морфометрических и модельных гистогенетических-морфогенетических данных может использоваться при математико-морфологическом анализе и моделировании в гистологии и эмбриологии.

**Морфологія.** – 2013. – Т. VII, № 2. – С. 5-19.

© А.С.Болховитинов, 2013

**Bolkhovitinov A.S. Achieving comparability of morphometric and model histogenetic-morphogenetic data using global optimization test functions.**

**Summary.** Any theoretical construction in morphological modeling is useful only when it can be linked to the practice. Any formalism is not optimal for describing the processes of morphogenesis, if it is not comparable with the shape of tissue structures. Thus, it is necessary to find the best approximation for the correct comparison of the experimental and theoretical results. Proposed in this paper, the use of test functions for genetic algorithms, evolutionary programming, and swarm optimization for the approximation of the morphogenesis of cellular structures and their models is a mathematical step towards the implementation of the thesis of the analyzed article author (Gradov O.V., 2011), deduced not precise enough. There are other ways of analytical approximation for this case, but they have no fundamental differences in terms of their ease of use in mathematical biology. Achieved in this way comparability of morphometric and model histogenetic-morphogenetic data can be used in mathematical and morphological analysis and modeling in histology and embryology.

**Key words:** mathematical morphology, global optimization test functions, morphometry, modeling, morphogenesis, histogenesis.

Очевидно, что любая теоретическая конструкция в морфологическом моделировании имеет смысл только тогда, когда может быть привязана к практике. Любой формализм не является оптимальным для описания процессов морфогенеза, если он несопоставим форме тканевых структур. Таким образом, необходимо нахождение оптимальных аппроксимаций для корректного сопоставления экспериментальных и расчетных результатов. Это верно как для прямой, так

и для обратной задачи: как для описания регистрируемых данных, так и для модельного прогнозирования.

Многие работы характеризуются недостаточной степенью сопоставимости теории и практики. Так, в работе (Градов О.В., 2011), опубликованной в журнале "Морфологія", среди поставленных задач есть следующая: "рассматривать проблему деформированных трансформационных сеток как проблему аналитической ап-

проксимации с их помощью реальной формы биологических объектов" и далее по тексту: "выявление формы сигнала деформирующего воздействия по предыдущему состоянию системы и выходному сигналу - последующему её состоянию". Однако при беглом просмотре обнаруживается, что даже намек на аналитическую аппроксимацию в цитируемой работе нет; статья в принципе не содержит формул. Это ставит под удар корректные положения и цели, приведенные в ней. Приложенные к статье листинги относятся к моделированию дисторсии, распространения волн, но не отвечают на вопрос "как": какие функции рекомендует использовать автор для математической аппроксимации зарегистрированных им в данной статье паттернов волн, априорно, без формализации сопоставляемых клеткам\*?

Следует заметить, что представленные в цитируемой статье паттерны действительно подобны паттернам биологических клеток, регистрируемых посредством методов атомно-силовой микроскопии, но к тому, чтобы доказать это положение, только морфологический визуальный анализ хотя и необходим, но недостаточен. В данной полемической заметке я не хотел бы оттаивать на частностях теории распознавания образов, необходимых для собственноручного составления читателем алгоритмов сличения, ограничившись для математико-морфологической области предложением нескольких простых иллюстраций. Предлагается использовать для этого функции двух переменных.

В простейшем случае можно ограничиться регулярным или квазирегулярным типом аппроксимации, подобно тому, что имеет место в кристаллографии, где квазикристаллы описывают с использованием структур - аппроксимантов (Dmitrienko V.E., Chizhikov V.A., 2006; Vekilov Y.K., Isaev É.I., 2007). Также, как и в случае моделирования деформаций сеток Безье (недостаточно обосновано, с математической точки зрения, ассоциируемых с сетками д'Арситомпсона), в кристаллографической аппроксимации существуют способы реконструкции и приведения к стандартному регулярному виду слабоструктурированных, неполных или структурно-противоречивых сеток (Garanzha V.A., Kudryavtseva L.N., 2012). Решетки Делоне лежат в основе не только кристаллографических построений, но и целого ряда других явлений (Galulin R.V., 2002), поэтому могут быть использованы не только в кристаллографических вычислениях. При этом они коммутируют с триангу-

\* Можно возразить, что это сделать невозможно алгоритмически, но для опровержения этого тезиса ниже я привожу листинги, в которых возможно нахождение распределенных экстремумов ("центров клеток"), то есть отвечаю оппоненту, ограничившемуся приведением листингов, его же методом.

ляцией Делоне – важнейшей частью конечно-элементных систем автоматизированного проектирования, в то время как автор критикуемой работы (Градов О.В., 2011) непосредственно с самого её начала настаивает на необходимости использования метода конечных элементов (что для второго десятилетия XXI века кажется несколько очевидным и банальным), поэтому для данной работы апробация предлагаемого мной подхода не является противоречивой.

Рассмотрим несколько примеров, характерных в аппроксимации тканевых структур. Поскольку работа не описывает новые виды визуализации, я не стремлюсь к приведению в ней оригинальных графиков, ограничиваясь алгоритмами и формами, найденными в сети. Допустим, что имеется поверхность ткани - однослойного кубического эпителия. Такая однослойная структура хорошо моделируется функцией Грайвенка (Griewank A.O., 1981), пример которой в формальном виде дан ниже:

$$f(x) = 1 + \sum_{i=1}^n \frac{x_i^2}{4000} - \prod_{i=1}^n \cos\left(\frac{x_i}{\sqrt{i}}\right) \quad (1)$$

Функция имеет множество распространенных минимумов с регулярным распределением. Визуализация функций Грайвенка для поверхности подобного эпителия приводит к форме типа отображенной на рис. 1. Функции такого рода хорошо отображаются в GNU PLOT, PaGMO, HeuristicLab. Здесь ниже использована визуализация с оптимизацией M.Clerc'a (Clerc M., 2006) по формуле:

$$\frac{\sum_{d=1}^D (x_d - 100)^2}{4000} - \prod_{d=1}^D \cos\left(\frac{x_d - 100}{\sqrt{d}}\right) + 1 \quad (2)$$

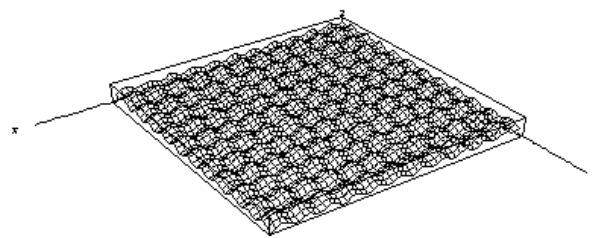


Рис. 1. Пример визуализации функции Грайвенка (по M.Clerc).

Если перейти от однослойного эпителия к столбчатому (колончатому) варианту, то возникает возможность использования функции Эккли (Ackley D., 1987), дающей форму графика, показанную на рис. 2. Примером такой функции может служить элементарное выражение:

$$f(x) = 20 + e - 20 \exp\left(-0,2 \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i^2}\right) -$$

$$- \exp\left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \cos(2\pi x_i)\right) \quad (3).$$

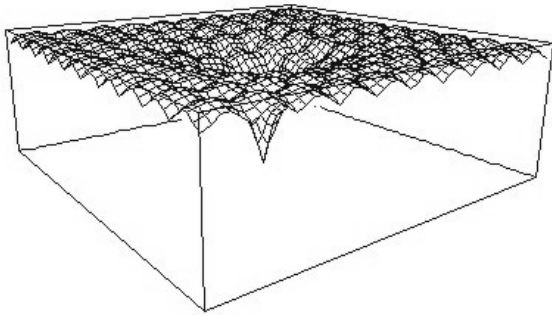


Рис. 2. Пример визуализации функции Экли (по M.Clerc).

При оптимизации M. Clerc использовался алгоритм на Си++:

```
E=exp(1); two_pi=2*acos(-1);
sum1=0;sum2=0;
for (d=0;d<D;d++) {xd=x.x[d]; sum1=sum1+xd*xd;
sum2=sum2+cos(two_pi*xd);}
f=(-20*exp(-0.2*sqrt(sum1/(double)D))-
exp(sum2/(double)D)+20+E);
```

Сравнительно недавно (в 2009 году) Zabinsky, Khompatporn и Ali создали новый подход к вычислению этих функций, основанный на глобальной оптимизации (Ali M.A. et al., 2005) для MATLAB:

```
function z = ft_ackley(x,y)
a = 20;
b = 0.2;
c = 2*pi;
d = 5.7;
f = 0.8;
n = 2;
z = (1/f)*(-a*exp(-b*sqrt((1/n)*(x.^2+y.^2))) - ...
exp((1/n)*(cos(c*x) + cos(c*y)))) + ...
a + exp(1) + d);
```

и соответствующий аналог кода для Си++:

```
float fvalue;
fvalue = 0.0;
float gvalue=0.0;
float hvalue =0.0;
for(int index = 0 ; index<dimension ; index ++ )
{
gvalue = gvalue + pow( *(position+index),2.0 );
hvalue = hvalue + cos(*(position + index)*2*3.14159265359);
}
fvalue = -20 exp(-0.0.2 * pow((gvalue/dimension),
0.5) ) - exp(hvalue/dimension)+20+exp(1);
return fvalue;
```

};

Понятно, что глобальный минимум  $f(x)=0$ ,  $x_i=0$ ,  $i=1:n$ , таким образом ткань равномерно распределена по плоскости (вспомним, что и у функции Грайвенка минимумы регулярны) и, демонстрируя гистогенез, не демонстрирует морфогенез. В то же время анализируемая работа (Градов О.В., 2011) претендует на описание именно морфогенеза. Поэтому нужно продемонстрировать элементы морфогенеза, моделируемые функцией Экли. Например, возьмем случай, когда

$$f(x) = 20 + e - 20 \cdot e^{-\frac{1}{5} \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i^2}} - e^{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \cos(2\pi x_i)} \quad (4)$$

Исходя из общих математических соображений, предполагается наблюдение деформаций ткани и образование поры при глобальном оптимуме  $f(x)=0$  и  $x=0$ , что и наблюдается на рис. 3, выполненном с помощью NeuristicLab. Это небезынтересно отметить, так как функции Экли (равно как Грайвенка или Растригина) являются тестовыми функциями для генетических алгоритмов, в то время как существуют подходы к морфогенезу дискретных структур, основанные на генетических алгоритмах (Kawamura H., Ohmori H., 2001). Виды деформаций, моделируемых функциями Экли не ограничиваются приведенными на рис. 3. При ненулевых глобальных оптимумах находим для выражения (с мультимодальными, сепарабельными особенностями):

$$f_2(\vec{x}) = \sum_{i=1}^{D-1} \left( e^{-0.2 \sqrt{x_i^2 + x_{i+1}^2}} + 3 (\cos(2x_i) + \sin(2x_{i+1})) \right) \quad (5)$$

решения, визуализация которых показана на рис. 4.

С точки зрения обнаружения экстремумов они эквивалентны ряду регуляризованных структур, генерируемых из предъявленных в работе (Градов О.В., 2011), но, в отличие от этих структур, они обладают вполне конкретной модельной сопоставимостью с тканями и могут быть рассмотрены одновременно и как волновые текстуры, и как кластеры клеток. На топографической карте на рис. 4 (с сайта LUT: <http://www.it.lut.fi>) слева можно видеть как агломераты, объединенные общей изопотенциальной линией, так и отдельные клетки, лежащие вне её и обладающие меньшим количеством эквипотенциалей. Гетерогенность клеточных популяций в поверхностных тканях - эпителии и эпидерме, свойственная как для животных (De Waal E.J., Rademakers L.H.,

1997), так и растений (Baklanov I.A., 2011), соот-  
в

модели.

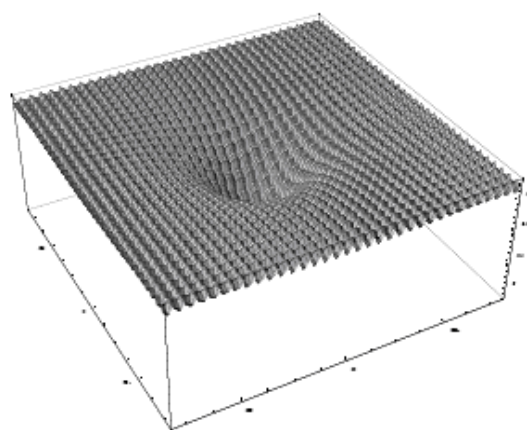
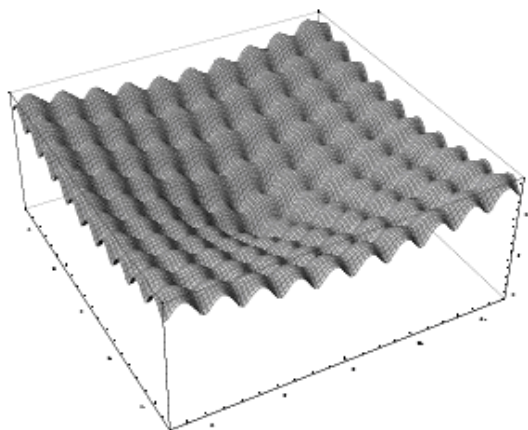


Рис. 3. Моделирование морфогенеза на HeuristicLab с помощью функций Эккли.

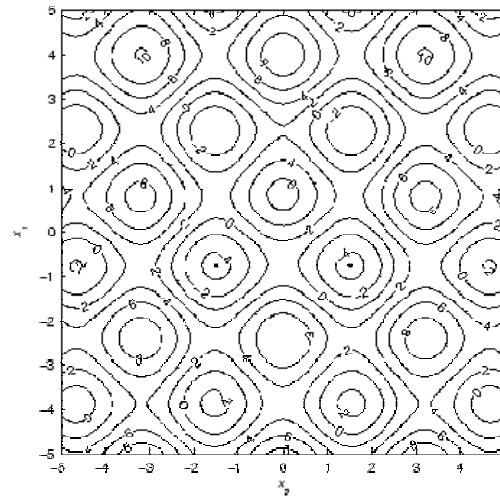
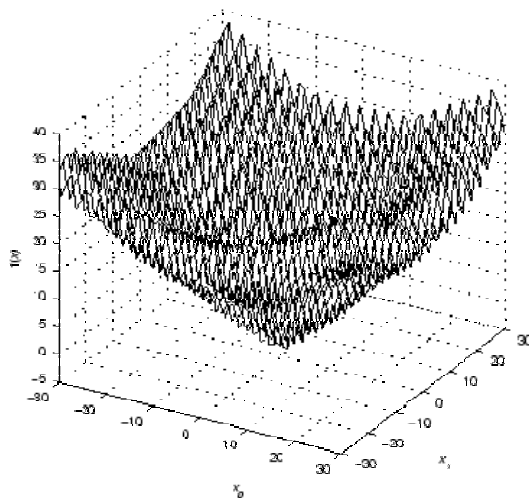
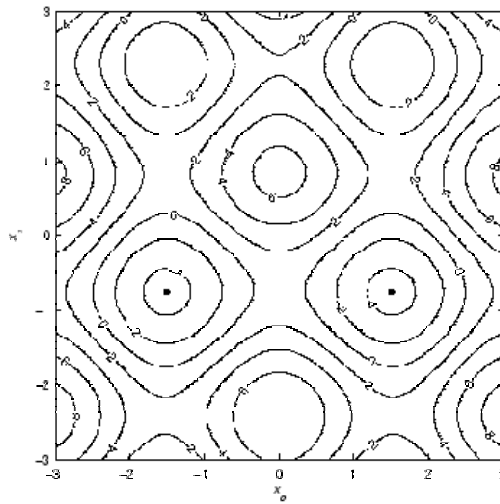
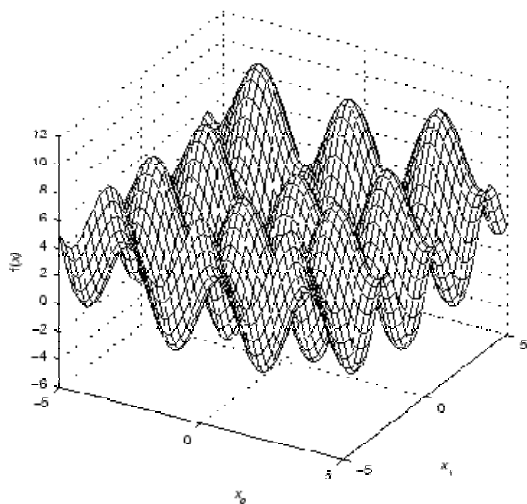




Рис. 4. Функции Эккли в визуализации, соответствующей работе (Градов О.В., 2011) и соответствующие им топографии клеток в модели кубического эпителия (слева).

Это не зависит от алгоритма воспроизведения самой функции. Возьмем вместо алгоритма Zabinsky, Khompatraporn и Ali или M. Clerc's<sup>1</sup> более "простой" алгоритм, точнее код А. Hedar'a для MATLAB (2005):

```
function y = ackley(x)
%
n = 2;
a = 20; b = 0.2; c = 2*pi;
s1 = 0; s2 = 0;
for i=1:n;
s1 = s1+x(i)^2;
s2 = s2+cos(c*x(i));
end
y = -a*exp(-b*sqrt(1/n*s1))-exp(1/n*s2)+a+exp(1);
```

Не следует пояснять, что значения переменных можно менять; n=2 взято по умолчанию и не является единственным возможным для функции Эккли. При варьировании параметров можно без труда убедиться, что ничего принципиально не меняется к вышеизложенному. В Mathcad, не являющемся, в отличие от MATLAB, матричной лабораторией, возможно получить график любой функции двух переменных, заданной аналитически, не исключая функцию Эккли, без её исследования, но и в нем возможно моделировать "морфогенез" по типу описанного выше (см. рис. 5).

Не ограничимся этим и докажем, что часть графиков, представленных в цитируемой работе, обладающих угловым наклоном к поверхности (рис 5, рис. 7 при цит. раб.), может быть связана с градиентом облученности. Это можно интерпретировать и как зависимость гистогенеза от данного воздействия в рамках пространственного изменения концентраций (Turing A.M., 1952), и как артефакт неравномерной облученности в процессе регистрации. В то же время особенностью численной оптимизации с использованием

<sup>1</sup> Надо для пояснения отметить, что алгоритмы M.Clerc'a (Clerc M., 2006) относятся к подходу "particle swam optimization" (роевой оптимизации частиц; в русскоязычной литературе принят недостаточно полноценный по смыслу терминологический эквивалент "метод роя частиц" или МРЧ), близкому к "роевому интеллекту" - "swarm intelligence" (Kennedy J. et al., 2001), описывающему в том числе сборку клеток в тканях (Fisher L., 2009) вплоть до формирования функциональной коннектомики нервной ткани (см., напр., сб., выпущенный недавно издательством "World Scientific" - "Integration of Swarm Intelligence And Artificial Neural Network"). Поэтому нахождение экстремумов в процессе такой оптимизации эквивалентно нахождению клетками как частицами роя при морфогенезе своего места и детерминированного функционального положения в ткани.

метода роя частиц является то, что для его использования не требуется указывать точный градиент функции. Отмечу, что в цитируемой работе (Градов О.В., 2011) не указан источник иллюминации, поэтому по этому факту ничего определенного сказать нельзя. Воспользуемся плоттером функций с сайта <http://www.exponenta.ru> и продемонстрируем возможность построения графика функции типа Эккли, подобной вышеуказанным графикам из цитируемой работы. Понятно (см. рис. 5), что при разных углах наклона абсолютные амплитудные значения в точках экстремумов будут изменяться. Видимо этот эффект наблюдается и в цитируемой работе, несмотря на то, что ряд других графиков в ней говорят о явлениях морфогенеза по типу указанных выше более однозначно.

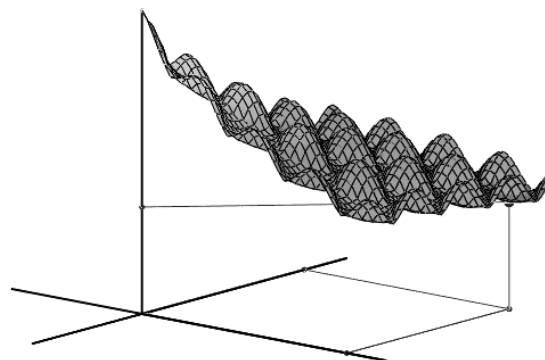


Рис. 5. Пример функции, визуализируемый по ссылке, указанной в тексте.

Рассмотрим непосредственный переход между гистогенезом и морфогенезом в ходе увеличения количества клеток и соответственной поверхности ткани. Используем для этого функцию Растригина, крупного советского кибернетика (Растригин Л.А., 1968, 1974, 1980, 1981), известного и за рубежом (см., напр.: Rastrigin L.A., Érenshtein M.K. 1984; Rastrigin L.A., Eiduk J.Y., 1985; Rastrigin L.A., 1986; Kronbergs Y.E., Rastrigin L.A., 1991):

$$f_R(\vec{x}) = 10D + \sum_{i=1}^D (x_i^2 - 10 \cos(2\pi x_i)) \quad (6)$$

Известно, что форма графика этой функции меняется в зависимости от числа переменных. Так, при записи в двух переменных

$$F(x_1, x_2) = \sum_{i=1}^2 (10 \cos 2\pi x_i - x_i^2) - 20 \quad (7)$$

имеем 1 глобальный и 100 локальных максимумов

мов; при записи в двух переменных с инверсией

$$F(x_1, x_2) = 20 - \sum_{i=1}^2 (10 \cos 2\pi x_i - x_i^2) \quad (8)$$

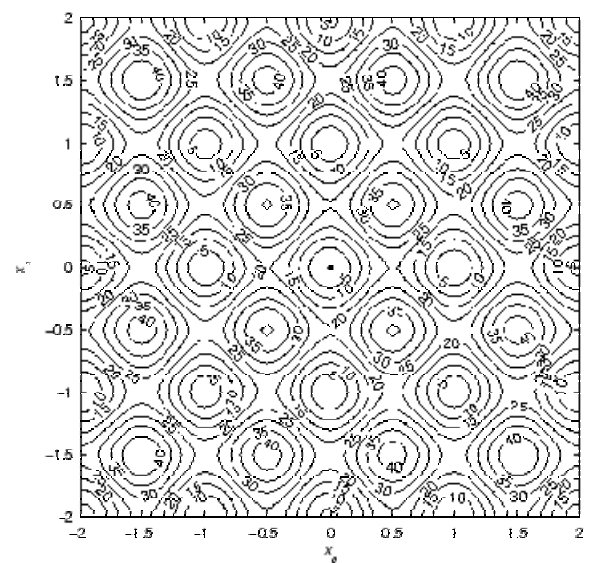
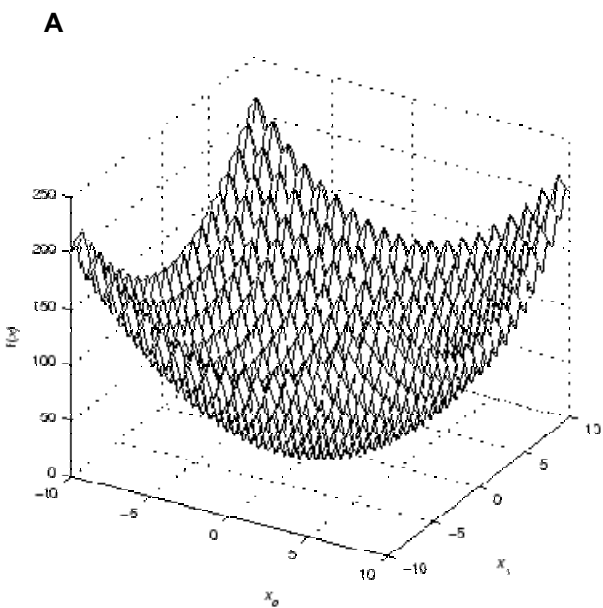
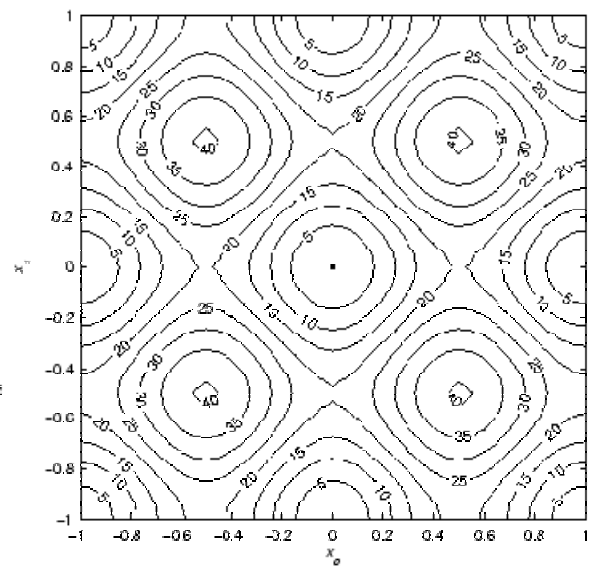
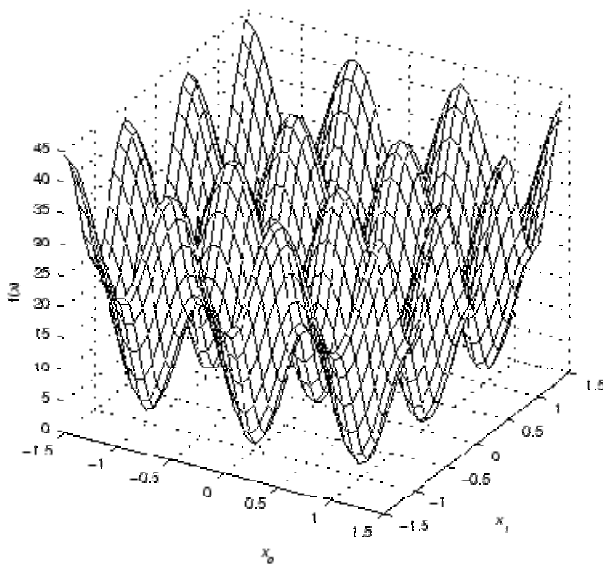
имеем 4 глобальных и 96 локальных максимумов; при десяти переменных

$$F(x_1, \dots, x_{10}) = \sum_{i=1}^{10} (10 \cos 2\pi x_i - x_i^2) - 100 \quad (9)$$

имеем 1 глобальный максимум и  $10^{10}$  локальных максимумов; при записи с инверсией при десяти переменных

$$F(x_1, \dots, x_{10}) = 100 - \sum_{i=1}^{10} (10 \cos 2\pi x_i - x_i^2) \quad (10)$$

имеем 100 глобальных максимумов. Соответственно, если сопоставить каждому из таких максимумов отдельную клетку в ткани, то при увеличении количества клеток (мощности множества) можно наблюдать образование углублений и полостей, лакун, причем в малом масштабе могут визуализироваться осцилляции, соответствующие одиночным клеткам, а в большом масштабе - кривизны морфогенетического плана. На рис. 6 приведен пример такого перехода от единичных клеток в зоне оптимума (А) к криватуре поверхности такни (Б). Аналог этого явления можно найти в эмбриологии.



## Б

Рис. 6. Функция Растригина демонстрирует масштабно-зависимый переход между гистогенезом и морфогенезом по мере увеличения количества клеток в ткани. А – вблизи оптимума. Б – большой масштаб.

Изменения локальной кривизны клеточного пласта в корреляции с пульсациями при эмбриогенезе хорошо изучены, поэтому не ясна причина, по которой автор разбираемой работы (Градов О.В., 2011) не упомянул об этом в качестве основного подтверждения для своей концепции. Давно известно, что возможно выводить друг из друга с достаточной точностью последовательности форм, не имея никаких сведений о пульсациях, зная лишь сами эти формы - то есть локальную кривизну пласта, причем возникшая кривизна имеет высокую устойчивость к разным возмущениям, включая изменение формы пульсаций по Белоусову (Belousov L.V. et al., 1972; Belousov L.V., 1973; Belousov L.V., Dorfman J.G., 1974). Эти исследования продолжают до сих пор (Belousov L.V., 2012) и коррелируют с подходом "черного ящика" (Градов О.В., 2011) с механическими обратными связями для морфогенеза (Belousov L.V. et al., 2008), поэтому игнорирование этих данных не кажется биологически осмысленным.

Предъявим несколько вариантов функций Растригина, демонстрирующих различные формы, аппроксимирующие приведенные в разбираемой работе (Градов О.В., 2011). Так, складчатости, предъявленные в ней на рис. 9, хорошо аппроксимируются обобщенной функцией Растригина (Hansen N., Ostermeier A., 2001):

$$10D + \sum_{i=1}^D \left( (10^{i-1} x_i)^2 - 10 \cos(2\pi \cdot 10^{i-1} x_i) \right) \quad (11)$$

Если поставить задачу моделировать отдельные их подъемы, то корректно ограничиться

$$f_{j,2}(\vec{x}) = \frac{\sum_{i=1}^D x_i \sin(\sqrt{|x_j+1-x_i|}) \cos(\sqrt{|x_j+1+x_i|}) + (x_j+1) \cos(\sqrt{|x_j+1-x_i|}) \sin(\sqrt{|x_j+1+x_i|})}{D} \quad (13)$$

$$\text{где } j = (i+1) \bmod D \quad (14)$$

Изменение масштаба приводит к усложнению формы визуализации вплоть от отдельных борозд до самосборки чешуй (ср. рис. 8А и рис. 8Б). Можно предоставить морфологам конкретную привязку формируемых графических структур к их биологическим эквивалентам по морфологической аналогии, однако отмечу, что варьируя функции можно получать достаточно корректные подобия слайсов гистогенетических или эмбриогенетических структур. Так, можно при использовании функции Розенброка или т.н. второй функции Де Йонга (De Jong K.A., 1975):

$$f_4(\vec{x}) = \sum_{i=1}^{D-1} (100(x_i^2 - x_{i+1})^2 + (1 - x_i)^2) \quad (15)$$

моделировать изгибание пластов при гастрюля-

более простой обобщенной функцией Растригина - так называемой вращаемой (randomly rotated mis-scaled generalized Rastrigin function)

$$: 10D + \sum_{i=1}^D \left( (10^{i-1} y_i)^2 - 10 \cos(2\pi \cdot 10^{i-1} y_i) \right) \quad (12)$$

Моделируемая в первом случае метамерия характерна для эмбриогенеза (Verbout A.J., 1985). Пример такого графика приведен на рис. 7.

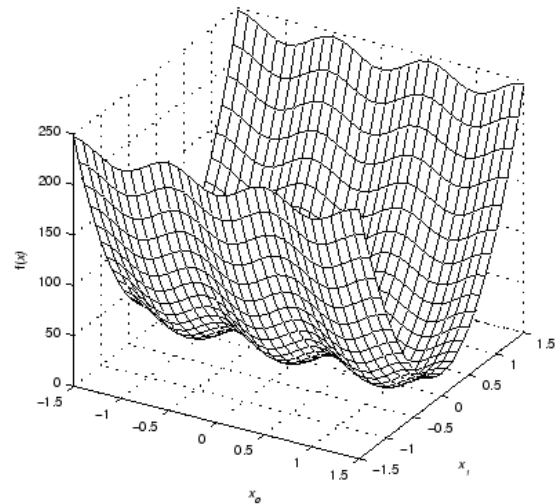


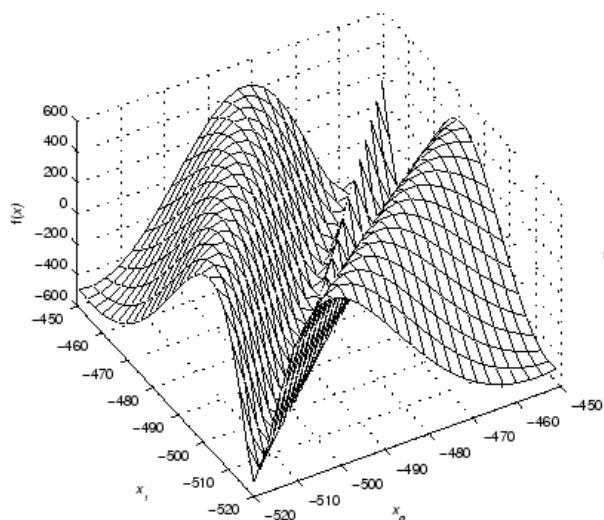
Рис. 7. Моделирование складчатости и метамерии.

Возможно также моделирование морфогенетических взаимодействий, подобных приведенным автором на рис. 12. Это осуществляется с помощью функций Рана (Whitley D. et al., 2003):

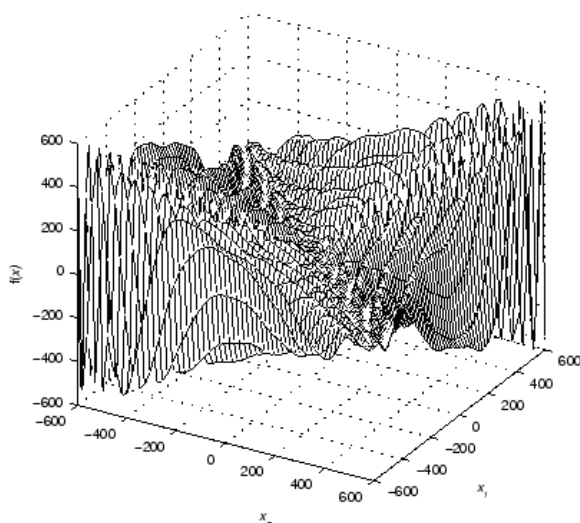
как это видно на рис. 9, хотя с другой стороны для этого подходит и функция Бранина (Branin's function), активно используемая в области генетических алгоритмов, при численной оптимизации (Gwiazda T.D., 2006).

Вышеуказанную "эмбриогенетическую" метамерию как в форме гомономии, так и в гетерономии, логично также моделировать с использованием ряда других действительно многогорбых функций. С 1970-х гг. известно, что сегментация является непосредственно продуктом работы морфогенетического осциллятора: колебания концентрации молекул, возникающие вследствие циклической активности генов, преобразуются в повторяющиеся морфологические структуры метамеров в волне клеточной дифференциации,

движущейся спереди назад вдоль тела (Cooke J., Zeeman E.C., 1976). Это хорошо соотносится с рядом результатов и тезисов критикуемой работы (Градов О.В., 2011). Если предлагаемый мной подход корректен, то это имеет в определенном смысле общебиологическое значение, так как известно, что сегментация у разных таксонов животных детерминируется одинаковым генетическим аппаратом, эквивалентно полярно распределенными с точки зрения реакции с диффузией в передней и задней частях сегментов (Prudhomme B. et al., 2003; Saudemont A. et al., 2008)<sup>2</sup>. В последнее время это явление называют "часы сегментации" (Andres F. et al., 2012), то есть, перейдя от длины волны морфогенетического осциллятора к её частоте, можно прогнозировать временные тренды онтогенетического развития по имеющимся, в том числе частотно-модулированным, формам волн, как это предлагает автор разбираемой работы (Градов О.В., 2011)



**А**



<sup>2</sup> Общеизвестно, что сегментация регулируется Нохгенами - гомеобоксами

**Б**

Рис. 8. Изменение сложности организации при варьировании масштаба выборки. А – простое формообразование на границе фронтов. Б – сложное формо-

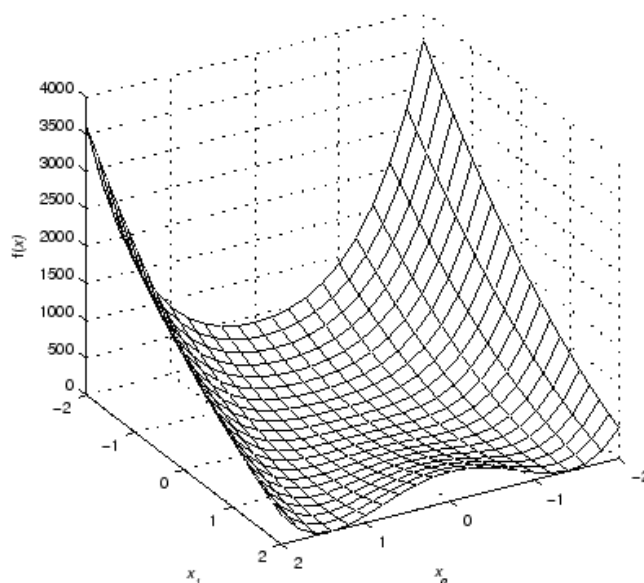


Рис. 9: Моделирование начального изгибания при гастрюляции.

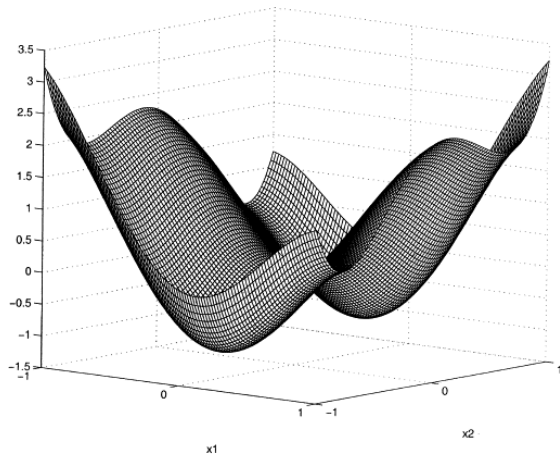
Продемонстрируем переход от бинарной сегментации к более сложным формам на самом элементарном примере. Существуют так называемые "back camel function" (русский эквивалент автору не известен; калькирование же этого термина было бы смехотворным), количество горбов в которых варьируется. Чтобы не углубляться в математическую часть вопроса, приведем два примера таких функций из зарубежных работ (Liu X., 2002) и (Woon S.F., Rehbock V., 2010) на рис. 10 А, 10 Б соответственно. Можно видеть, насколько меняются пропорции "горбов" при распространении, что, вероятно, говорит о причинах затухания морфогенетического осциллятора и тренда на утоньшение апикальных зон.

Вернемся теперь к непосредственным экспериментальным результатам критикуемой работы (Градов О.В., 2011). Первым источником периодичности и затухания морфогенеза модельных структур её автор представляет внутриклеточные осцилляции, которые затем моделирует на рис. 21А. Однако глядя на представленные им изображения нельзя сказать что-то определенное о возможности морфогенеза при таких возмущениях; это в работе не демонстрируется. Ничто не препятствует осуществить аналогичное возмущение, только с использованием вышеуказанных оптимизационных методов - на базе функции Саломона (Brachem C., 2009)

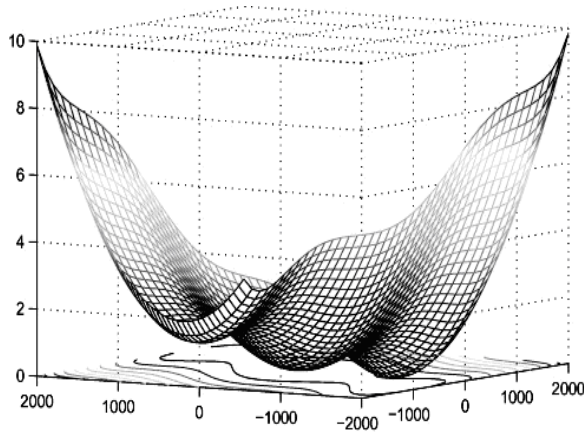
$$f_T(\vec{x}) = -\cos\left(2\pi\sqrt{\sum_{i=1}^D x_i^2}\right) + 0.1\sqrt{\sum_{i=1}^D x_i^2 + 1}, \quad (16)$$



что приведена на рис. 10А, Б, однако она, как можно видеть, не приближает визуализацию к форме реальных структур, показанных автором критикуемой работы на рис. 19, рис. 20, что порождает естественный вопрос о полезности построений подобных функций автором указанной работы для доказательства его концептуальных построений.



**А**



**Б**

Рис. 10. Двугорбая (А) и трехгорбая (Б) back camel function.

Очевидно, что, как говорилось в самом начале статьи, любые модельные математико-морфологические и математико-биофизические построения только тогда обладают эвристической ценностью, когда теория может быть сопоставлена с практикой. Поэтому я поставил перед собой цель поиска функций, аппроксимирующих экспериментальные графики из указанной работы.

Оказалось, что функции Лангермана, также используемые в задачах оптимизации и эволюционном компьютеринге, хорошо аппроксимируют эти экспериментальные данные. Как пример такой функции можно привести (Bersini H. et al.,

1996):

$$-\sum_{i=1}^S a_i e^{-\frac{1}{2} \sum_{j=1}^D (x_j - a_{ij})^2} \cos \left( \pi \sum_{j=1}^D (x_j - a_{ij})^2 \right), \quad (17)$$

где

$$A = \begin{pmatrix} 9.681 & 0.887 & 4.783 & 9.095 & 3.517 & 9.325 & 6.544 & 3.211 & 5.122 & 2.020 \\ 0.400 & 2.041 & 3.788 & 7.031 & 2.882 & 2.672 & 3.568 & 1.284 & 7.033 & 7.374 \\ 8.025 & 9.152 & 5.114 & 7.621 & 4.564 & 4.711 & 2.986 & 8.128 & 0.734 & 4.982 \\ 2.196 & 0.415 & 5.649 & 6.979 & 9.510 & 9.166 & 6.364 & 8.054 & 9.377 & 1.426 \\ 8.074 & 8.777 & 3.467 & 1.863 & 6.708 & 6.349 & 4.534 & 3.276 & 7.633 & 1.567 \end{pmatrix}$$

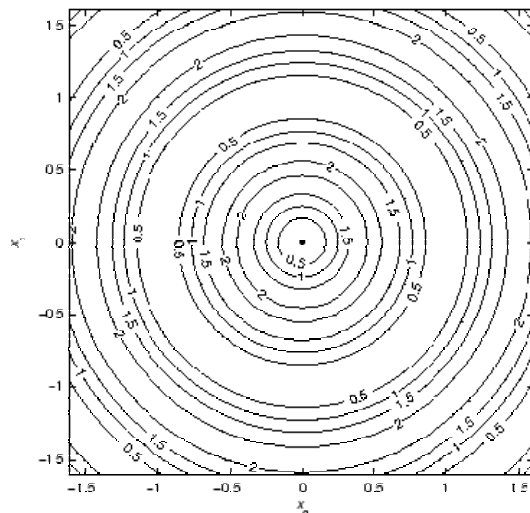
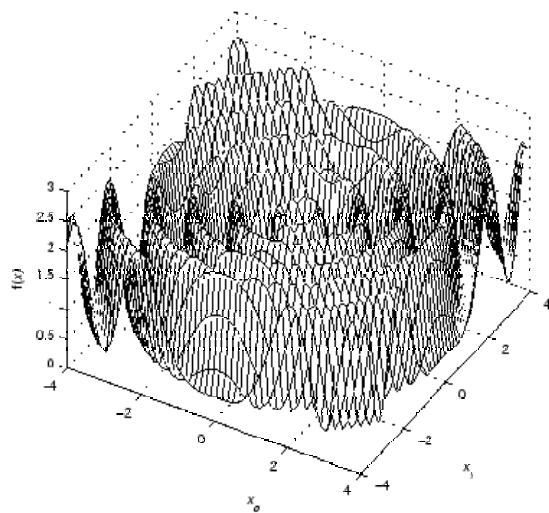
На большом масштабе (рис. 11 В, Г) они действительно дают пиковые визуализации с провалами, что характерно для рис. 19, 20 из цитируемой статьи, в то время как на более близком к зоне оптимума масштабировании дают "многомодовую" систему с большим набором экстремумов, сопоставимых различным областям компарментализации клетки и её микроструктуры (см. рис. 11 Д, Е). Однако можно видеть, что распределение компонент на изолинейной карте не так гомогенно, как в случае функции Лангермана. С аналогичной проблемой автор столкнулся в одной из первых работ (Болховитинов А.С. и соавт., 2010), когда при моделировании цитотомии клеточных структур низкая дискретизация изолиний на математической модели не давала возможности полноценного сопоставления данных моделирования и эксперимента, т.к. относительно высокоразрешающая микрофотометрия давала отличные от них контуры, учитывающие компарментализацию и дисперсность, а не только общий морфологический абрис.

Необходимо уточнить, что существуют функции, которые хорошо аппроксимируют отдельные пики (подобно рис. 11 В), но не воспроизводят компарментализацию клетки в целом, поэтому проблема выбора функций, ставимая мной в данной статье, не является искусственной. Так, известна функция Шекеля с  $m$  максимумами (Shekel J., 1971):

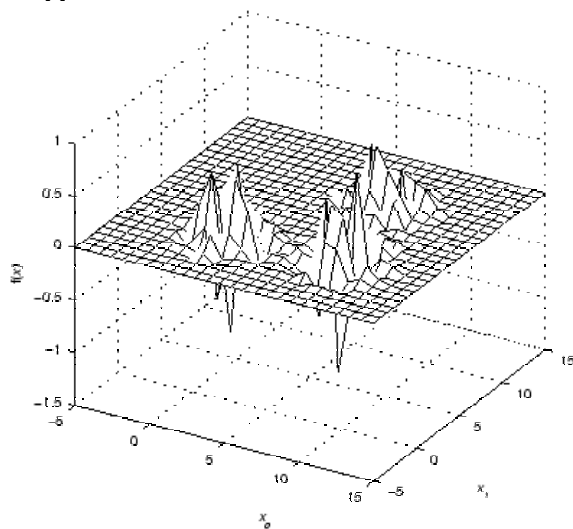
$$f(\vec{x}) = \sum_{i=1}^m \frac{1}{\alpha + \sum_{j=1}^n (x_j - a_{ij})^2} \quad (18)$$

Иногда она, впрочем, записывается также как

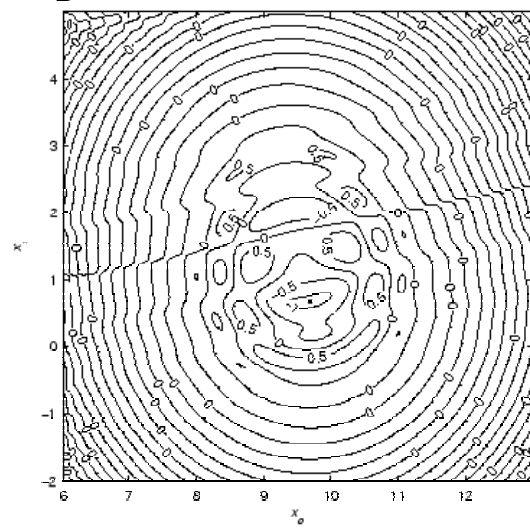
$$f(x_1, x_2, \dots, x_{n-1}, x_n) = \sum_{i=1}^m \frac{1}{\alpha + \sum_{j=1}^n (x_j - a_{ij})^2} \quad (19)$$



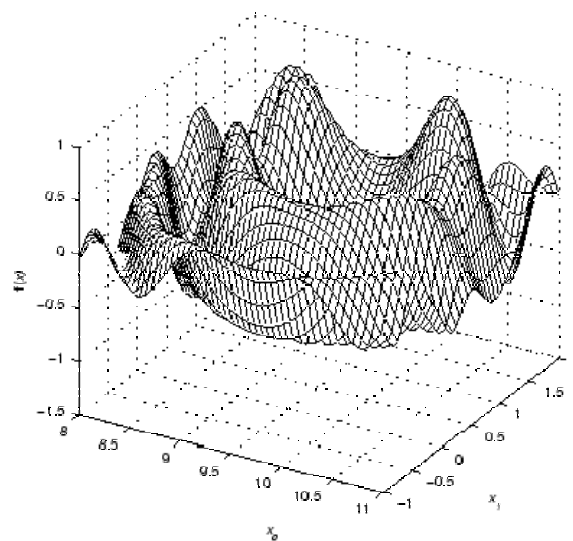
**A**



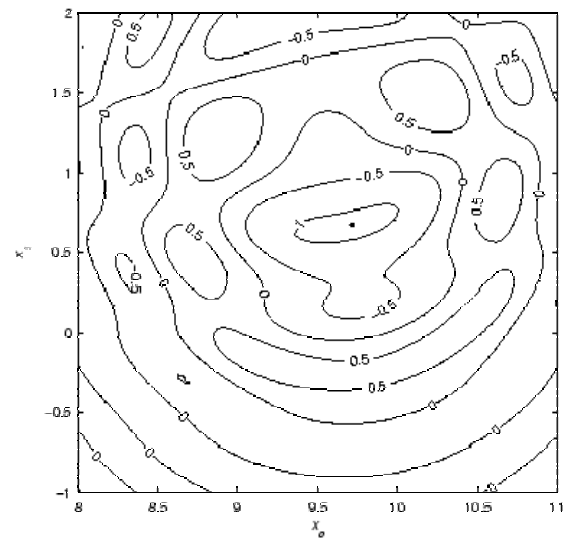
**Б**



**В**



**Г**



Д

Е

Рис. 11. Поиск адекватной аппроксимации экспериментальных данных, моделирующих клеточную ультраструктуру. Описание фрагментов рисунка – в тексте.

Мне удалось найти пример, где

```
A =
(
9.681 0.687 4.783 9.095 3.517 9.325 6.544 0.211 5.122 2.020
9.400 2.041 3.788 7.931 2.882 2.672 3.568 1.284 7.033 7.374
8.025 9.152 5.114 7.621 4.564 4.711 2.996 6.126 0.734 4.982
2.196 0.415 5.649 6.979 9.510 9.186 6.304 6.054 9.377 1.426
8.074 8.777 3.487 1.863 6.708 6.349 4.534 0.276 7.633 1.587
7.650 5.658 0.720 2.764 3.278 5.283 7.474 6.274 1.409 8.208
1.256 3.605 8.623 6.905 4.584 8.133 6.071 6.888 4.187 5.448
8.314 2.261 4.224 1.781 4.124 0.832 8.129 8.858 1.208 5.782
0.226 8.858 1.420 0.945 1.622 4.698 6.228 9.096 0.972 7.637
7.305 2.228 1.242 5.928 9.133 1.826 4.060 5.204 8.713 8.247
0.652 7.027 0.508 4.878 8.807 4.632 5.808 6.937 3.291 7.016
2.699 3.516 5.874 4.119 4.461 7.496 8.817 0.690 6.593 9.789
8.327 8.897 2.017 9.570 9.825 1.150 1.395 3.885 6.354 0.109
2.132 7.006 7.136 2.641 1.882 5.943 7.273 7.691 2.880 0.564
4.707 5.579 4.080 0.581 9.098 8.542 8.077 8.515 9.231 4.870
8.304 7.559 8.587 0.322 7.128 8.392 1.472 8.524 2.277 7.898
8.632 4.409 4.832 5.768 7.050 6.715 1.711 4.323 4.405 4.591
4.887 9.112 0.170 8.987 9.098 9.887 7.508 7.770 8.382 6.740
2.440 6.688 4.200 1.007 7.008 1.427 9.308 8.480 0.050 1.875
6.306 8.593 6.084 1.138 4.350 3.134 7.853 6.061 7.457 2.258
0.652 2.343 1.370 0.821 1.310 1.063 0.689 8.819 8.833 9.070
5.558 1.272 5.756 9.857 2.279 2.784 1.284 1.877 1.244 1.234
3.352 7.549 8.817 9.437 8.687 4.167 2.570 6.540 0.228 0.027
8.798 0.880 2.370 0.168 1.701 3.680 1.231 2.300 2.489 0.084
1.460 8.057 1.336 7.217 7.914 3.615 9.981 9.198 5.292 1.224
0.432 8.645 8.774 0.249 8.081 7.461 4.416 0.652 4.002 4.644
0.679 2.800 5.523 3.049 2.988 7.225 6.730 4.199 9.614 9.229
4.263 1.074 7.286 5.599 8.291 5.200 9.214 8.272 4.398 4.506
9.496 4.830 3.150 8.270 5.079 1.231 5.731 9.494 1.883 9.732
4.138 2.582 2.532 9.661 5.611 5.500 8.886 2.341 9.699 6.500
)
```

```
a
a =
(
0.836 0.517 0.100 0.908 0.985 0.689 0.524 0.902 0.531 0.878 0.462
0.491 0.483 0.714 0.352 0.869 0.813 0.811 0.828 0.984 0.789 0.360
0.369 0.992 0.332 0.817 0.632 0.883 0.608 0.326
)
```

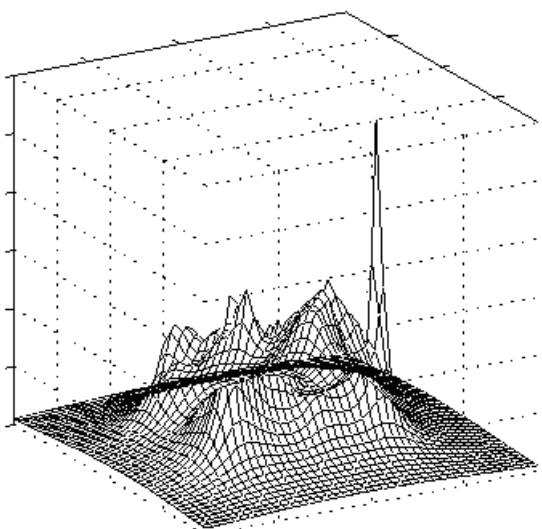


Рис. 12. Функция Шекела ("лисья нора") в инвертированном виде.

Результат его визуализации хорошо аппроксимировал ряд пиков в критикуемой работе, но переход от масштаба к масштабу, как в рассмотренных ранее случаях, ничего не давал. В случае проведения расчета на MATLAB использовался общеизвестный код А. Хедара:

```
function y = shekel(x)
m = 10;
a = ones(10,4);
a(1,:) = 4.0*a(1,:);
a(2,:) = 1.0*a(2,:);
a(3,:) = 8.0*a(3,:);
a(4,:) = 6.0*a(4,:);
for j = 1:2;
a(5,2*j-1) = 3.0; a(5,2*j) = 7.0;
a(6,2*j-1) = 2.0; a(6,2*j) = 9.0;
a(7,j) = 5.0; a(7,j+2) = 3.0;
a(8,2*j-1) = 8.0; a(8,2*j) = 1.0;
a(9,2*j-1) = 6.0; a(9,2*j) = 2.0;
a(10,2*j-1) = 7.0; a(10,2*j) = 3.6;
end
c(1) = 0.1; c(2) = 0.2; c(3) = 0.2; c(4) = 0.4; c(5) = 0.4;
c(6) = 0.6; c(7) = 0.3; c(8) = 0.7; c(9) = 0.5; c(10) = 0.5;
s = 0;
for j = 1:m;
p = 0;
for i = 1:4
p = p+(x(i)-a(j,i))^2;
end
s = s+1/(p+c(j));
end
y = -s;
```

Однако его использование даже при гибридации и встраивании в него фрагментов иных кодов не позволило добиться достаточно масштабно-адекватного моделирования пиковых структур, соответствующих клеточным образованиям, доказав тем самым "от обратного" лучшую аппроксимируемость их функциями Лангермана. В результате выявилась прямая необходимость сопоставления не только пиковых значений с формализованной моделью, но и в целом компартиментализации с пиками, регистрируемыми оптической системой. По аналогии с работой (Болховитинов А.С., Градов О.В., 2010), где предлагалась регистрация сигнала флуоресценции целлюлярных компартиментализованных структур с ПЗС в режиме накопления сигнала и регистрации оптических профилей по отдельным

строк, решено было использовать данные сканирования более высокой размерности, но, в отличие от данной работы, не производить преобразования Фурье и Хаара, а рассмотреть трехмерную визуализацию в сравнении с математической моделью. Так как в более поздних работах с участием того же автора (Градов О.В., Нотченко О.В., 2012; Нотченко А.В., Градов О.В.,

2012) использовалась построение трехмерных профилей облученности (люминанса), была найдена форма функции, удовлетворяющая подобию этой визуализации. Как таковая была использована известная в генетическом программировании функция Уитли (Whitley D., Starkweather T. 1990; Whitley D. et al., 2003) с обрезкой значений, взятая в форме

$$f_{\theta}(\vec{x}) = \sum_{i=1}^D \sum_{j=1}^D \left( \frac{(100(x_i^2 - x_j)^2 + (1 - x_j)^2)^2}{4000} - \cos(100(x_i^2 - x_j)^2 + (1 - x_j)^2) + 1 \right) \quad (20)$$

Результаты указанной визуализации с выявлением границ компарментализации в модели приведены на рис. 13. Изолинейное картирование на данной иллюстрации реалистично соответствует картированию каплевидных клеток и визуализации их моделей на основе инвариантных множеств динамических систем в программе WinSet (Morozov A.D. et al., 1999), опубликованному позже автором критикуемой работы за ру-

бежом (Gradoff O., 2012). Представляется достаточно странным отсутствие за столь немалый срок попыток со стороны указанного автора найти столь же тривиальную аппроксимацию для его данных, необходимость которой была им заявлена еще два года назад, учитывая наличие его работ, где в неявном виде решение проблемы собственно "лежит на поверхности".

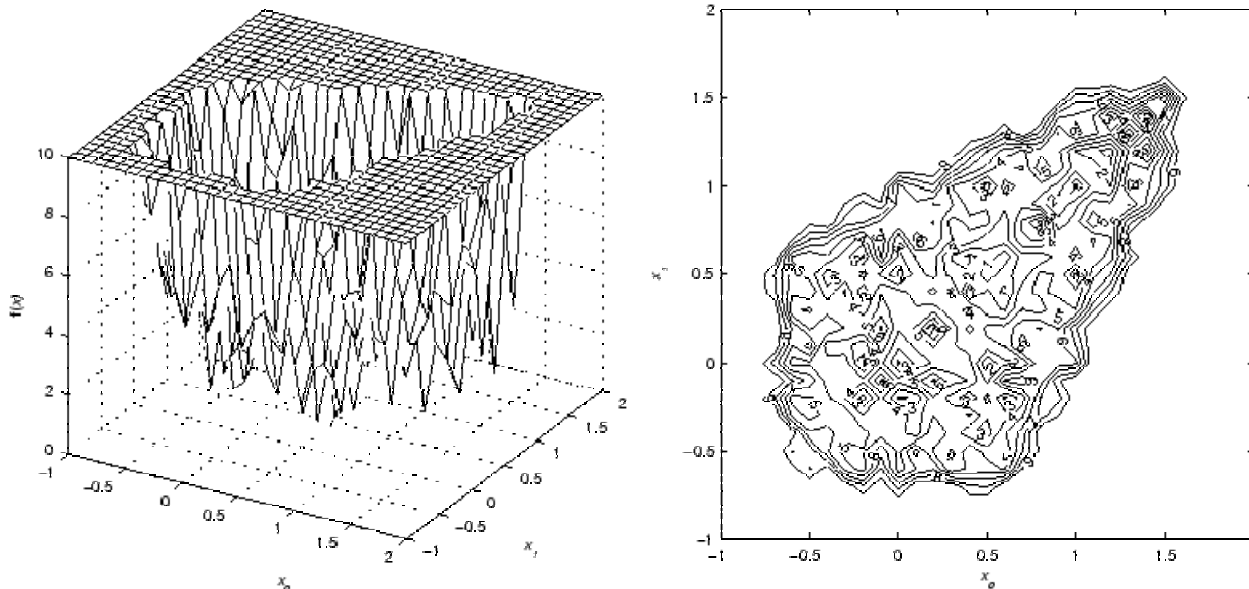


Рис. 13. Моделирование результатов изолинейного картирования компарментализации.

В завершение хотелось бы проанализировать еще один спорный вопрос разбираемой статьи: автор, предъявляя на рисунках 15, 16, 21А результаты моделирования воздействия возмущений на форму клетки, пытается связать с этим формирование центральной зоны с повышенной оптической плотностью или ядра. По крайней мере сам автор ставит данную задачу так: "имеет смысл другая постановка вопроса (обратная задача): какая деформация привела к образованию ... формы первичной эукариотической клетки". Продемонстрируем некорректность подобной задачи с позиций роевой оптимизации. Если бы дело обстояло так, как преподносит нам автор, то в исходно сферической клетке на мениске среды

имело бы место при моделировании скопление всех точек оптимизации в вершине максимума по оптической плотности - в центре клетки. Приведем данные несложного вычислительного эксперимента, выполненного с помощью библиотеки Lua для роевой оптимизации PSO – так называемой библиотеки Lua PSO, также известной как Abellhas. Ее недостатки (лимит скорости и отсутствие инерции) не влияют на такие низкоскоростные и малоинерционные системы, каковой является предмет нашего моделирования. На рис. 14 приведен пример, из которого видно, что клетка даже на 18-й итерации имеет частицы в неоптимальном их состоянии у мембранной границы, а не в центре (хотя, как можно видеть из



изображения, все частицы действительно, как и постулировал автор разбираемой работы, группируются вокруг центра). Таким образом, по

крайней мере, в рамках такого приближения, работать указанная схема оптимально не будет.

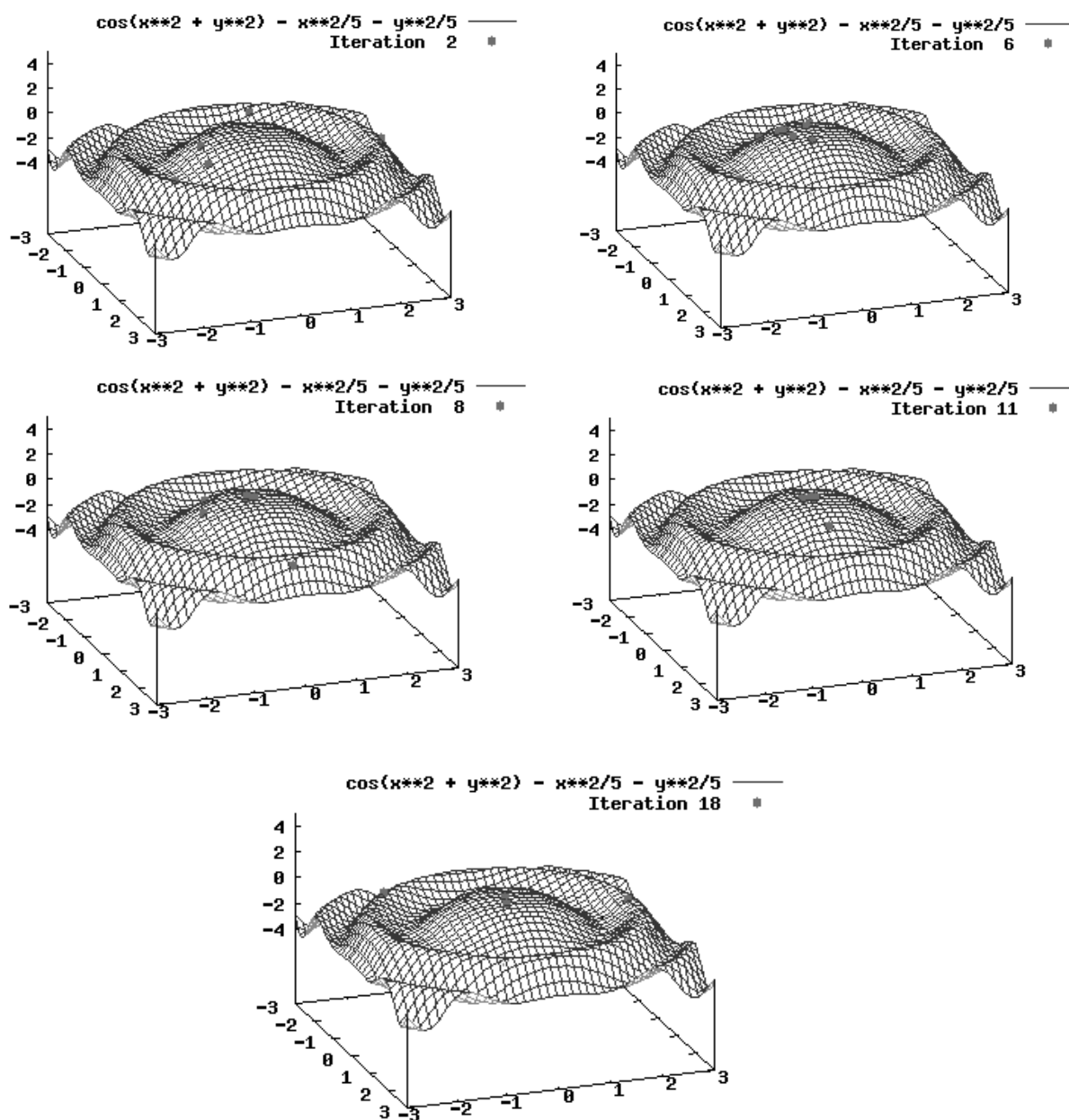


Рис. 14. Группировка частиц в клетке на разных итерациях роевой оптимизации.

### Заключение

Таким образом, показано, что ряд положений в критикуемой работе (Градов О.В., 2011) не соответствует заявленному уровню доказательности. Требуется более глубокое рассмотрение и анализ положений, выдвинутых автором, так как многие из них при ближайшем рассмотрении и математизации демонстрируют известную корректность, хотя из текста самого автора это вывести нельзя. Предложенное в настоящей работе использование тестовых функций для генетических алгоритмов, эволюционного программиро-

вания и роевой оптимизации при аппроксимации морфогенеза клеточных структур и их моделей является математическим шагом к выполнению положений автора разбираемой статьи, выведенных недостаточно точно. Существуют и другие способы аналитической аппроксимации для данного случая, но они все не имеют принципиальных различий с точки зрения удобства применения их в математической биологии. Достижимая таким путем сопоставимость морфометрических и модельных гистогенетических-морфогенетических данных может использоваться при мате-

матико-морфологическом анализе и моделировании в гистологии и эмбриологии.

#### **Благодарности**

Я вынужден выразить благодарность О.В.Градову – автору критикуемой статьи – за содействие при работе над устранением перечисленных недостатков, ответы на соответствующие вопросы на семинаре с обсуждением и стилистическую корректуру математического текста для его подачи в биологическое издание без претензий на соавторство в публикации. Отмечу, что на данный момент это единственный

такой прецедент в моей практике. Также я должен сказать спасибо моим товарищам с биологического факультета МГУ за предоставление некоторых биологических работ и разъяснение ряда эмбриологических и гистологических принципов. Автор не пытался придать построениям математической строгости, так как смысл настоящей работы заключается не в новизне математического аппарата, а в другой интерпретации, поэтому автор благодарит читателей, которые не станут детализировать эти вопросы в ущерб общей конструктивной критике.

#### **Литературные источники**

Болховитинов А. С. Моделирование репродукции искусственных клеток / А. С. Болховитинов, А. Г. Верховцев, О. В. Градов // *Мат. морф.* – 2010. – Т. 9, Вып. 1 – С. 31.

Болховитинов А. С. Сигнал и шум в морфологии биомиметиков при фотоиндуцированной самоорганизации среды / А. С. Болховитинов, О. В. Градов // *Мат. морф.* – 2010. – Т. 9, Вып. 3. – 41 с.

Градов О. В. Загальнодоступні морфогістохімічні лабораторії на чипі на базі сіток рахункових камер різних типів: мікрофлюїдні морфодинамічні робочі станції / О. В. Градов, О. В. Нотченко // *Морфологія.* – 2012. – Т. VI, № 1. – С. 5-19.

Градов О. В. Метод сеток Безье – д'Арситомпсона в реконструкции морфогенеза и абригенеза: элементарная биомиметическая модель / О. В. Градов // *Морфологія.* – 2011. – Т. V, № 3. – С. 5-23.

Нотченко А. В. Элементарные морфометрические лаборатории на чипе на основе гемцитометрических камер с радиочастотной идентификацией культур / А. В. Нотченко, О. В. Градов // *Журнал радиоэлектроники.* – 2012. - № 2. – С. 27.

Растринин Л. А. Современные принципы управления сложными объектами / Л. А. Растринин. – М.: Сов. радио, 1980. – 232 с.

Растринин Л. А. Адаптация сложных систем / Л. А. Растринин. – Рига: Зинатне, 1981. – 375 с.

Растринин Л. А. Статистические методы поиска / Растринин Л. А. – М.: Наука, 1968. – 376 с.

Растринин Л. А. Системы экстремального управления / Л. А. Растринин. – М.: Наука, 1974. – 632 с.

Ackley D. A. Connectionist Machine for Genetic Hillclimbing / D. A. Ackley. - Boston: Kluwer Academic Pub., 1987. – 274 p.

Ali M. A. A numerical evaluation of several stochastic algorithms on selected continuous global optimization test problems / M. A. Ali, C. Khompatraporn, Z. B. Zabinsky // *Journal of Global Optimization.* – 2005. - Vol. 31, № 4. – P. 635–672.

Arthropod-like expression patterns of engrailed and wingless in the annelid *Platynereis dumerilii* suggest a role in segment formation / B. Prud'homme, R. de Rosa, D. Arendt [et al.] // *Curr. Biol.* – 2003. – Vol. 13, № 21. – P. 1876-81.

Baklanov I. A. Heterogeneity of epidermal cells in relation to nickel accumulation in hyperaccumulator plants belonging to the genus *Alyssum* L. / I. A. Baklanov // *Cell and Tissue Biology.* – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 603-611.

Belousov L. V. Cell movement and morphogenesis of hydroid polyps / L. V. Belousov, L. A. Badenko, A. L. Katchurin, L. F. Kurilo // *Journ. Embryol. Experim. Morphol.* – 1972. - Vol. 27. – P. 317-337.

Belousov L. V. Growth and morphogenesis of some marine Hydrozoa according to histological data and time-lapse studies / L. V. Belousov // *Pub. Seto Marine Biol. Lab.* – 1973. - № 20. – P. 315-336.

Belousov L. V. Mechanical feedback in morphogenesis and cell differentiation / L. V. Belousov, T. G. Troshina, A. N. Mansurov // *Biophysics.* – 2008. - Vol. 53, № 6. – P. 575-579.

Belousov L. V. Mechano-geometric generative rules of morphogenesis / L. V. Belousov // *Biol. Bull.* – 2012. - Vol. 39, № 2. – P. 119-126.

Belousov L. V. On the mechanics of growth and morphogenesis in hydroid polyps / L. V. Belousov, J. G. Dorfman // *Amer. Zoologist.* – 1974. – Vol. 14. – P. 719-734.

Brachem C. Implementation and test of a simulated annealing algorithm in the Bayesian Analysis Toolkit (BAT) / C. Brachem. – Göttingen: Bach, Thes., Göttingen, Georg August Universität (Fakultät für Physik; IInd Institute of Physics), 2009. – 89 p.

Clerc M. Particle Swarm Optimization (ISTE) / Clerc M. - London, Newport Beach : ISTE, 2006. – 243 p.

Complementary striped expression patterns of NK homeobox genes during segment formation in the annelid *Platynereis* / A. Saudemont, N. Dray, B. Hudry [et al.] // *Dev. Biol.* – 2008. – Vol. 317, №

2. – P. 430-443.

Cooke J. A clock and wavefront model for control of the number of repeated structures during animal morphogenesis / J. Cooke, E. C. Zeeman // *Journ. Theor. Biol.* – 1976. – Vol. 58, № 2. – P. 455-76.

De Waal E. J. Heterogeneity of epithelial cells in the rat thymus / E. J. De Waal, L. H. Rademakers // *Microsc. Res. Tech.* – 1997. – Vol. 38, № 3. – P. 227-236.

De Jong K. A. An analysis of the behavior of a glass of genetic adaptive systems. PhD thesis, University of Michigan, Michigan, 1975. – 252 p.

Dmitrienko V. E. Approximants of icosahedral quasicrystals: Atomic structure, inherent defects, and superstructural ordering / V. E. Dmitrienko, V. A. Chizhikov // *Crystallography Reports.* – 2006. – Vol. 51, № 4. – P. 552-558.

Fisher L. The Perfect Swarm: The Science of Complexity in Everyday Life / Fisher L. - New York: Basic Books, 2009. – 288 p.

Galiulin R. V. Crystallographic picture of the world / R. V. Galiulin // *Phys. U.* – 2002. – Vol. 45 - P. 221-225.

Garanzha V. A. Generation of three-dimensional Delaunay meshes from weakly structured and inconsistent data / V. A. Garanzha, L. N. Kudryavtseva // *Computational Mathematics and Mathematical Physics.* – 2012. – Vol. 52, № 3. – P. 427-447.

Gradoff O. Nonlinear dynamical systems as models of development of inorganic cells (iCHELLs) & their simple assemblies / O. Gradoff // *American Journal of Bioinformatics Research.* – 2012. – Vol. 2, № 5. - P. 92-101.

Griewank A. O. Generalized Decent for Global Optimization / A. O. Griewank // *Journ. Opt. Th. Appl.* – 1981. – Vol. 34. – P. 11-39.

Gwiazda T. D. Genetic Algorithms Reference. Vol. 1, Crossover for single-objective numerical

optimization problem / T. D. Gwiazda. – Lomianki Agawi (Poland): Gwiazda, 2006. – 411 p.

Hansen N. Completely derandomized self adaptation in evolution strategies / N. Hansen, A. Ostermeier // *Evolutionary Computation.* – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 159-195.

Invariant Sets for Windows: Resonance Structures, Attractors, Fractals, and Patterns / [Morozov A.D., Dragunov T.N., Boykova S.A., Malysheva O.V.]. - Singapore - New York - London : World Scientific Pub., 1999. – 259 p.

Kawamura H. Computational morphogenesis of discrete structures via genetic algorithms / H. Kawamura, H. Ohmori // *Memoirs of the School of Engineering, Nagoya University.* – 2001. – Vol. 53, № 1. – P. 28-55.

Kennedy J. Swarm Intelligence / J. Kennedy, R. C. Eberhart, Y. Shi. – San Francisco - San Diego - New York - Boston - London - Sydney – Tokyo : Morgan Kauffman Publisher, 2001. – 512 p.

Kronbergs Y. E. Alternative adaptation of the structure of search optimization algorithms using specimen recognition method / Y. E. Kronbergs, L. A. Rastrigin // *Automation and Remote Control.* – 1991. – Vol. 51, № 8. – P. 1128-1134.

Liu X. Several filled functions with mitigators / X. Liu // *Applied Mathematics and Computation.* – 2002. – Vol. 133, № 2-3. – P. 375-387.

Rastrigin L. A. Adaptation in problems of multi-criteria optimization / L. A. Rastrigin, J. Y. Eiduk // *Annual Review in Automatic Programming.* – 1985. – Vol. 12, Part 1. – P. 226-229. Rastrigin L. A. Random search as a method for optimization and adaptation / L. A. Rastrigin // *Lecture Notes in Control and Information Sciences.* – 1986. – Vol. 81. – P. 534-544.

Rastrigin L. A. Adaptive training system with adaptable model of the trainee / L. A. Rastrigin, M. K. Èrenshtein // *Cybernetics and Systems Analysis.* – 1984. – Vol. 20, № 1. – P. 41-48.

### **Болховітінов О.С. Досягнення порівнянності морфометричних і модельних гістогенетичних-морфогенетичних даних за допомогою тестових функцій глобальної оптимізації.**

**Резюме.** Будь-яка теоретична конструкція в морфологічному моделюванні має сенс лише тоді, коли може бути прив'язана до практики. Будь-який формалізм не є оптимальним для опису процесів морфогенезу, якщо він непорівнянний формі тканинних структур. Таким чином, необхідне знаходження оптимальних апроксимацій для коректного зіставлення експериментальних і розрахункових результатів. Запропоноване в цій роботі використання тестових функцій для генетичних алгоритмів, еволюційного програмування і ройової оптимізації при апроксимації морфогенезу клітинних структур і їх моделей є математичним кроком до виконання положень автора проаналізованої статті (Градов О.В., 2011), виведених недостатньо точно. Існують й інші способи аналітичної апроксимації для даного випадку, але вони всі не мають принципових відмінностей з точки зору зручності застосування їх в математичній біології. Порівнянність морфометричних і модельних гістогенетичних-морфогенетичних даних, яка досягається таким шляхом, може використовуватись при математико-морфологічному аналізі та моделюванні в гістології та ембріології.

**Ключові слова:** математична морфологія, тестові функції глобальної оптимізації, морфометрія, моделювання, морфогенез, гістогенез.