

Г. А. ТОНОЯН, Л. С. КАЗАРЯН

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДИНАМИКИ РОСТА МИКРОБНОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИНАМИКИ РОСТА ОТДЕЛЬНЫХ КЛЕТОК ПОПУЛЯЦИИ

В статье описан принцип определения всех возможных траекторий увеличения численности популяции от $l(t_0)$ до $Q(t_n)$. Приведен математический аппарат для определения динамики роста каждого элемента (клетка или ЕИП) популяции к t_n моменту времени при известных $N(t_k), N(t_{k+1}), \dots, N(t_n)$.

В предыдущей работе [1] были описаны структурные ряды S_n , с помощью которых анализировались возможные пути увеличения численности популяции (ВПУЧП) к моменту t_n .

В структурном ряде

$$S_n = 1, 2, 2^3 \cdot 3 \cdot 4, 2^3 \cdot 4^3 \cdot 4^5, 6 \cdot 4^5 \cdot 6^7 \cdot 8, \dots, 2^{n-1} \cdot 2^n$$

собраны все истории популяций или семейств, из которых состоит S_n .

Наряду с восстановлением всех ВПУЧП структурного ряда существует более частная задача, решение которой состоит в восстановлении возможных динамик роста популяции, достигшей к t_n моменту определенной численности $Q(t_n)$. Если $2^{k-1} < Q(t_k) \leq 2^k$, то популяция при максимальной скорости размножения достигнет численности $Q(t_k)$ в t_k момент времени. По пути $l(t_0) \dots Q(t_k)$ численность Q достигается в минимальный промежуток времени:

$$2^0 \rightarrow 2^1 \rightarrow 2^2 \rightarrow \dots \rightarrow 2^{k-1} \rightarrow Q(t_k),$$

$$t_0 \quad t_1 \quad t_2 \quad \dots \quad t_{k-1} \quad t_k.$$

Путь $l(t_{z-k}) \dots Q(t_z)$, по которому популяция достигнет численности $Q(t_z)$, является последним (рис. 1). Так при $l(t_{z-k+1})$ — исходном элементе — численность популяции не достигнет Q к t_z моменту времени, а достигнет только к t_{z+1} при $t_k - t_0 = t_z - t_k$. Популяция, достигшая $Q(t_z)$ путем $l(t_0) \dots l(t_{z-k}) \dots Q(t_z)$, имеет самый молодой возрастной состав. Популяция, достигшая $Q(t_z)$ путем $l(t_0) \dots Q(t_k) \dots Q(t_z)$, имеет самый старый возрастной состав элементов (рис. 1). Пути

$$l(t_0) \dots Q(t_k) \dots Q(t_z); l(t_0) \dots l(t_{z-k}) \dots Q(t_z)$$

являются лимитирующими, в ограниченной ими области заключены остальные варианты путей развития, по которым популяция может достичь численности $Q(t_z)$. Возможны следующие случаи расположения t_{z-k} момента времени по оси t :

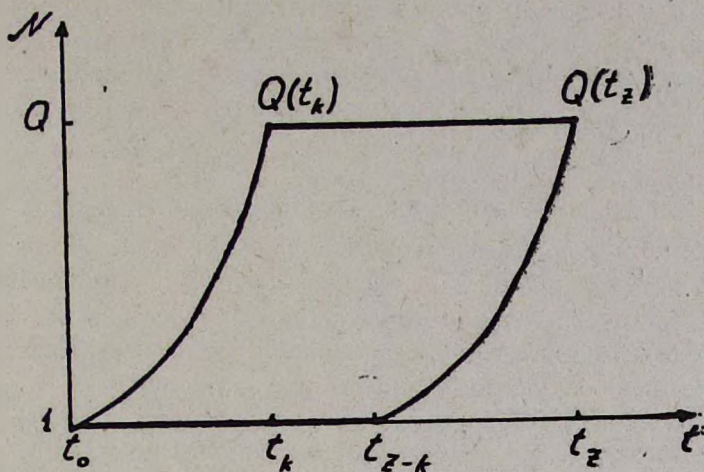


Рис. 1. Область сосредоточения возможных путей достижения популяции $Q(t_z)$ при $1(t_0)$ исходной.

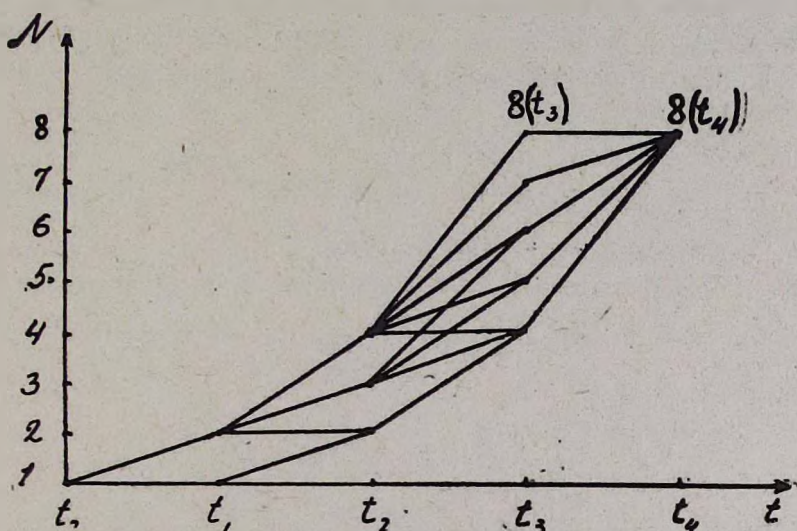


Рис. 2. Возможные динамики увеличения численности популяции от $1(t_0)$ до $8(t_4)$.

$$\begin{cases} t_{z-k} - t_k \geq 0, \\ t_{z-k} - t_k < 0. \end{cases}$$

При $t_{z-k} > t_k$ промежуточная численность $N(t_a)$ ограничена:

$$1 \leq N(t_a) \leq Q, \quad t_k \leq t_a \leq t_{z-k} \quad \text{и} \quad 2^{a-k} \leq N(t_a) \leq Q, \quad t_k \leq t_a \leq t_z.$$

Если $t_0 < t_{z-k}$ и $t_{z-k} < t_a < t_z$, то ограничение $N(t_a)$ будет следующим: $2^{a-(z-k)} \leq N(t_a) \leq 2^z \leq Q$ (рис. 2). В случае $t_k = t_{z-k}$, $2^{a-k} \leq N(t_a) \leq Q$ при $t_k \leq t_a \leq t_z$. Таким образом, описана ограниченная область возможных промежуточных численностей популяции при увеличении от

$1(t_0)$ до $Q(t_z)$. Возможные увеличения динамики численности популяции до $8(t_4)$ (возможная динамика роста популяции, достигшей к t_4 моменту численности $8(t_4)$) можно записать следующим образом:

$$8(t_4) = 8, 8 \cdot 7 \cdot 6 \cdot 5 \cdot 4, 4 \cdot 4 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 4, 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2,$$

$$1, 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1;$$

запись по принципу аналогична структурным рядам.

Рассмотрим принцип построения рядов, соответствующих возможным траекториям роста. Q_n — ряд возможных динамик роста популяции (ВДРП) $Q(t_n)$. Первое число ряда Q_n — это Q — численность популяции t_n момента. Ряд чисел между первой и второй запятыми — это возможные численности популяции к моменту t_{n-1} . Этот ряд обозначим через ΔQ_{n-1} , ряд чисел между второй и третьей запятыми — через ΔQ_{n-2} , это возможные численности популяции к t_{n-2} моменту времени и т. д. Между k -й и $k+1$ -й запятыми находится ΔQ_{n-k} . А после n -й запятой, т. е. в ΔQ_{n-n} , расположен ряд чисел, который состоит только из единиц, так как численность исходной популяции равна единице исчисления популяции (ЕИП). Число единиц, расположенных в ΔQ_0 , равно числу ВДРП, т. е. $Q(t_n)$. Для построения Q_n ряда необходимо восстановить возможные численности популяции к t_{n-1} моменту

$$\frac{P}{\frac{Q}{2}}^{\beta-0} \left(\frac{Q+1}{2} + \beta \right) = Q, \dots, \frac{Q+1}{2}.$$

Это и есть возможные предшествующие численности t_{n-1} момента популяции $Q(t_n)$. Здесь Q — нечетное число, а количество чисел, входящих в ΔQ_{n-1} , равно $\frac{Q-1}{2} + 1$, а если Q — четное число, то соответствующий ряд будет

$$\frac{P}{\frac{Q}{2}}^{\beta-0} \left(\frac{Q}{2} + \beta \right) = Q, \dots, \frac{Q}{2}.$$

Количество чисел, входящих в него, равно $\frac{Q}{2} + 1$. Так, для $Q(t_n) = 8(t_4)$ возможные предшествующие численности t_3 момента времени будут следующими:

$$\frac{P}{\frac{Q}{2}}^{\beta-0} \left(\frac{8}{2} + \beta \right) = 8 \cdot 7 \cdot 6 \cdot 5 \cdot 4.$$

Для построения $\Delta 8_2$ необходимо учесть ограничение: $2 \leq H(t_n) \leq 4$ (рис. 2).

Примечание: в (рис. 2) приведены $1(t_0) 8(t_3) 8(t_4)$ и $1(t_0) 1(t_1) 8(t_4)$ — лимитирующие пути, $t_{z-k} = t_1$, $t_z = t_4$, $t_k = t_3$. Здесь рассмотрены случаи:

$$t_0 < t_{z-k} < t_k:$$

$$t_a = t_1 \rightarrow 2^0 < H(t_1) < 2^1,$$

$$t_a = t_2 \rightarrow 2^1 < H(t_2) < 2^2, \quad t_a = t_3 \rightarrow 2^2 < H(t_3) < 2^3.$$

Исходя из ограничения, ряды чисел, предшествующих численностям 8, 7, 6, 5, 4—8·7·6·5·4; 7·6·5·4; 6·5·4·3; 5·4·3; 4·3·2, соответственно сократятся 4; 4; 4·3; 4·3·2.

Сокращение при известном лимитирующем пути можно производить следующим образом:

$$E(t_{n-1}) - H(t_{n-2})_{\max} = L; \quad \frac{Q}{2} \leq E(t_{n-1}) \leq Q$$

при Q — четном, а при нечетном $-\frac{Q+1}{2} \leq E(t_{n-1}) \leq Q$, где $H(t_{n-2})_{\max}$ — максимальная численность среди предшествующих численностей. $E(t_{n-1})$ — численность t_{n-1} момента. L — число первых чисел, отбрасываемых из рядов

$$\frac{\beta=0}{\frac{Q}{2}} \left(\frac{Q}{2} + \beta \right) \text{ и } \frac{\beta=0}{\frac{Q-1}{2}} \left(\frac{Q+1}{2} + \beta \right).$$

Ряды чисел, предшествующие $E(t_{n-1})$ в ΔQ_{n-2} , будут следующими:

$$\frac{\beta=0}{\frac{Q}{2} - L_1} \left(\frac{Q}{2} + \beta \right) = \frac{Q}{2} + \frac{Q}{2} - L_1, \dots, \frac{Q}{2}.$$

В ряде содержится $\frac{Q}{2} - L_1 + 1$ число, а в этом ряде

$$\frac{\beta=0}{\frac{Q-1}{2} - L_2} \left(\frac{Q+1}{2} + \beta \right) = \frac{Q+1}{2} + \frac{Q-1}{2} - L_2, \dots, \frac{Q+1}{2}$$

содержится $\frac{Q-1}{2} - L_2 + 1$ число.

Например: $Q_1 = 8$, $Q_2 = 7$, $L_1 = 8 - 4 = 4$,

$$L_2 = 7 - 4 = 3, \quad H(t_2)_{\max} = 4,$$

$$\frac{\beta=0}{\frac{8}{2} - 4} \left(\frac{8}{2} + \beta \right) = 4, \quad \frac{\beta=0}{\frac{7-1}{2} - 3} \left(\frac{7+1}{2} + \beta \right) = 4.$$

Число членов в рядах соответственно равно: $\frac{8}{2} - 4 + 1 = 1$ и $\frac{7-1}{2} - 3 + 1 = 1$. Таким образом, зная ΔQ_{n-1} , можно восстановить ΔQ_{n-2} , а следовательно, и найти число чисел $K(\Delta Q_{n-2})$, входящих в ΔQ_{n-2} . Число чисел, входящих в $\Delta Q_0 - K(\Delta Q_0)$, соответствует числу ВДРП $Q(t_n)$, t_n момента времени при исходной ЕИП в t_0 (рис. 3). Число чисел, входящих в диаграмму ВДРП, равно:

$$K(Q_n) = \sum_{i=0}^n K(\Delta Q_i).$$

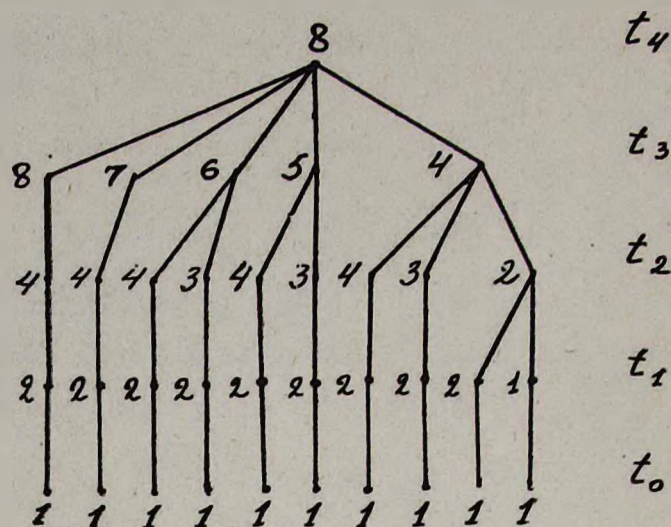


Рис. 3. Диаграмма возможных динамик роста исходной ЕИП 1 (t_0), достигшей численности 8 (t_4) в t_4 момент времени.

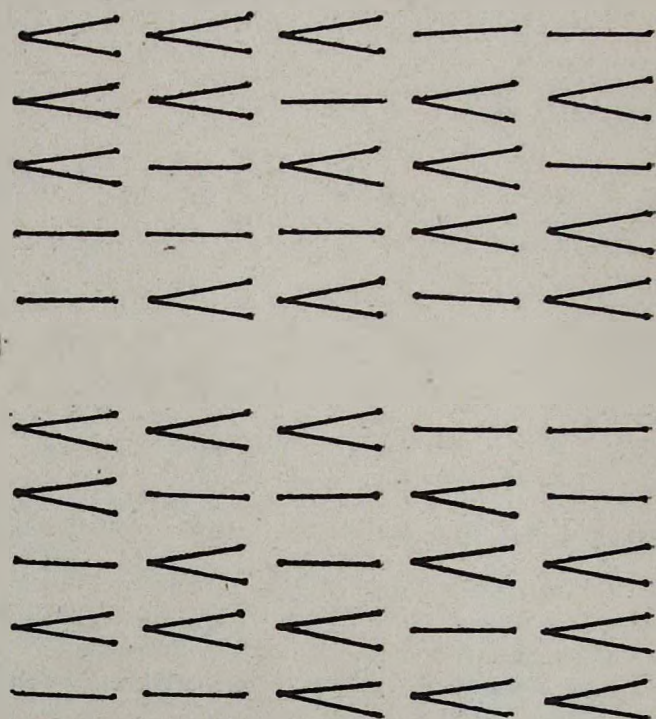


Рис. 4. Возможные случаи увеличения численности из $N(t_a) = 5$ исходных клеток в $Q(t_{a+1}) = 8$ клеток. Вероятность появления численности $Q(t_{a+1})$

$$\text{равна: } W_8^5 = C_5^3 \left[\frac{1^3 \cdot (m-1)^{5-3}}{m^5} \right].$$

Таким образом, выше было описано восстановление всех ВДРП

$$Q(t_n); Q(t_n) \rightarrow \Delta Q_{n-1} \rightarrow \Delta Q_{n-2} \rightarrow \dots \rightarrow \Delta Q_0.$$

Восстановление ВДРП возможно также при помощи структурных рядов [1], но для этого необходимо найти все Q структурного ряда S_n с соответствующими номерами $N_Q^{S_n}$. Определение ВДРП при помощи S_n значительно сложнее.

Определение вероятности удвоения клеток популяции. Если сделать допущение, обычное для детерминированных моделей [2], приняв за постоянную величину вероятность удвоения клетки или ЕИП

$W_1 = \frac{1}{m}$ за Δt момент времени, $W_2 = \frac{m-1}{m}$ — вероятность того, что клетка останется неудвоенной, то возможно определить вероятностное распределение ВПУЧП структурного ряда S_n (рис. 5). Можно опре-

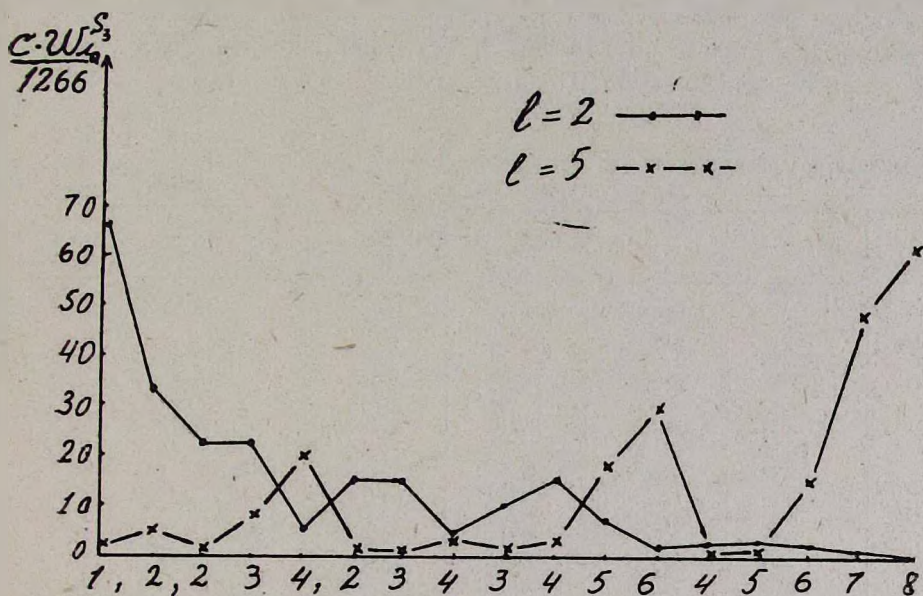


Рис. 5. Вероятностное распределение ВПУЧП ряда S_3 (табл. 1). $W_{N_Q^{S_3}}$ — вероятность пути роста популяции, находящейся под номером N_Q в S_3 и имеющей численность к t_3 моменту времени, равную $Q(t_3)$.

делить вероятностное распределение появления возможных численностей популяции от 1 до 2^n .

Примечание: делается допущение, что W_1 не зависит от возраста и численности популяции.

Вероятность появления численности $Q(t_{n+1})$ из исходной численности $H(t_n)$ равна:

$$W_{Q(t_{n+1})}^{H(t_n)} = C_{H(t_n)}^{\Delta H(t_n)} \left[\frac{1^{\Delta H(t_n)} \cdot (m-1)^{H(t_n) - \Delta H(t_n)}}{m^{H(t_n)}} \right],$$

где $Q(t_{\alpha+1}) = H(t_{\alpha}) + \Delta H(t_{\alpha})$.

Вероятность увеличения численности популяции $H(t_{\alpha})$ в t_{α} момента времени до численности $Q(t_{\alpha+1})$ при промежуточных численностях равна:

$$W_{H(t_{\alpha})} \rightarrow \dots \rightarrow Q(t_{\alpha+1}) = \\ = W_{H(t_{\alpha})}^{H^1(t_{\alpha+1})} \cdot W_{H^1(t_{\alpha+1})}^{H^2(t_{\alpha+2})} \cdot \dots \cdot W_{H^{l-1}(t_{\alpha+l-1})}^{Q(t_{\alpha+1})},$$

где

$$H^1(t_{\alpha+1}) - H(t_{\alpha}) = \Delta H(t_{\alpha}), \dots \\ Q(t_{\alpha+1}) - H_{(t_{\alpha+1-1})}^{l-1} = \Delta H_{(t_{\alpha+1-1})}^{l-1}, \quad H(t_{\alpha}) \leq \dots \\ \dots \leq H_{(t_{\alpha+1-1})}^{l-1} \leq Q(t_{\alpha+1}).$$

На примере рассмотрим вероятностное распределение ВПУЧП структурного ряда S_3 при $m=6$ и $l=1, 2, 3, 4, 5$ (табл., рис. 5). Зная вероятностное распределение ВПУЧП ряда S_n при $0 < W_1 < 1$, можно сопоставить

Таблица

Вероятностное распределение возможных путей увеличения численности популяции для структурного ряда S_3 при $m=6$

$Q(t_3)$	$b(l=1)$	$b(l=2)$	$b(l=3)$	$b(l=4)$	$b(l=5)$	$N_{N_Q}^{S_3}$
1	162000	82944	34992	10368	1296	1
2	32400	41472	34992	20736	6480	2
2	27000	27648	17496	6912	1080	3
3	10800	27648	34992	27648	10800	4
4	1080	6912	17496	27648	27000	5
2	22500	18432	8748	2304	180	6
3	9000	18432	17496	9216	1800	7
4	900	4608	8748	9216	4500	8
3	7500	12288	8748	3072	300	9
4	4500	18432	26244	18432	4500	10
5	900	9216	26244	36846	22500	11
6	60	1536	8748	25476	37500	12
4	625	2048	2187	1024	125	13
5	500	4096	8748	8192	2500	14
6	150	3072	13122	24576	18750	15
7	20	1024	8748	32768	62500	16
8	1	128	2187	16384	78125	17

$W_{N_Q}^{S_3}$ — вероятность пути роста популяции Q , находящейся под номером $N_{N_Q}^{S_3}$ структурного ряда S_3 . C — общий знаменатель для $W_{N_Q}^{S_3}$ при $m=6$, $l=1, 2, 3, 4, 5$,

$$b = C \cdot W_{N_Q}^{S_3}, \quad C = 279936.$$

ставить теоретическое и экспериментальное вероятностные распределения. Число необходимых опытов для определения вероятности удвоения клеток зависит от необходимой точности. Так, например, для структурного ряда S_3 при $W_{N_Q}^{S_3} = \frac{b}{C}$, $C = 279936$, где C — общий знаменатель для всех вероятностей роста популяции Q , N_Q — номер роста популяции Q в S_3 . Для полного совпадения кривых вероятностных

распределений, теоретической и экспериментальной, разумеется, при соответствии вероятности удвоения клеток, необходимо проделать 221 эксперимент (рис. 5). С уменьшением числа экспериментов уменьшается и точность определения W_1 . Если необходимо определить W_1 для развивающейся популяции от момента t_k до t_n , то популяцию $P(t_k)$ необходимо разделить на Z равных по численности популяций и выращивать их отдельно. При этом нужно следить за динамикой роста этих популяций, определяя их численности в $t_k, t_{k+1}, \dots, t_{n-1}, t_n$ моменты. Z — число опытов, необходимых для определения W_1 . Так, для S_2 , $Z = \alpha \cdot C = 221$, где $\alpha = \frac{1}{1266}$.

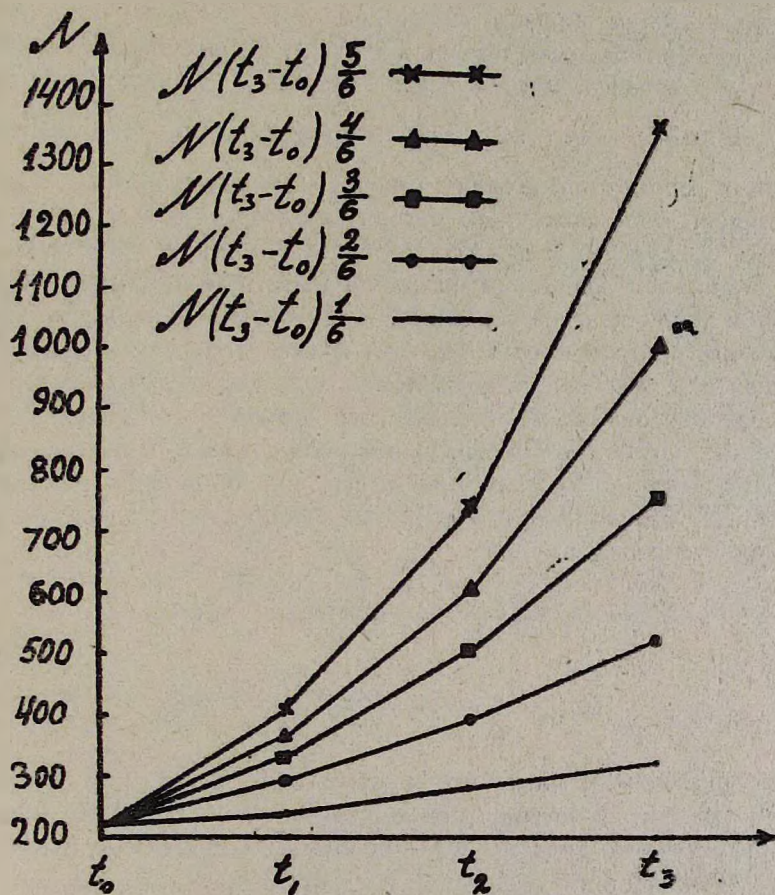


Рис. 6. Динамика роста популяции $P(t_0)$ за $t_3 - t_0$ промежуток времени

при $W_1 = \frac{1}{6}; \frac{2}{6}; \frac{3}{6}; \frac{4}{6}; \frac{5}{6}$.

При выборе величины α учитывается число реально возможных экспериментов и точность, с которой нужно определить W_1 . Для проверки соответствия кривых используется критерий соответствия или сог-

лассия. Если критерий для рассматриваемого случая не превосходит надлежащим образом установленный предел, гипотеза принимается, в противном случае—отвергается. В качестве критерия согласия в данном случае, например, можно использовать критерий Пирсона [3]. При соответствии данных, полученных экспериментально, и вероятностного распределения заданной W_1 можно прийти к заключению, что для данного вида популяции при определенных условиях вероятность удвоения клеток или ЕИП постоянна в течение Δt промежутка времени и не зависит от возраста клеток. Естественно, соответствие с теоретической W_1 принимается с определенной вероятностью ошибки φ , при $X^2 > X^2_{\varphi}$.

В случае несоответствия вероятностных распределений ВДРП $\frac{P(t_k)}{Z}$ при $0 < W_1 < 1$ следует предположить, что W_1 не постоянна в проводимом эксперименте. Таким образом, информация о W_1 извлекается не из результирующей кривой роста популяции $P(t_k)$, развивающейся в одной емкости, а в Z отдельных емкостях, например, в пробирках. Если усреднить динамики роста всех $\frac{P(t_k)}{Z}$ популяций, то из этой величины

также нельзя извлечь информацию о вероятности деления клеток популяции. Недостатком описанного метода является большое число экспериментов, требующихся для определения W_1 . Но преобразуя математический аппарат, число опытов можно довести до минимума. Правда, при этом увеличивается объем расчетов. Если для определения W_1 в приведенном примере требовалось поставить 221 опыт, в каждом из которых исходная численность популяций—одна клетка или одна ЕИП, то после преобразования математического аппарата достаточно одного эксперимента. Сущность преобразования заключается в том, что анализируется суммарная динамика роста всех 221 популяции. Фактически это рост 221 популяции в одном сосуде. Общая динамика роста описывается следующей формулой:

$$N(t_3 - t_0) W_1 = P(t_0) \rightarrow \sum_{i=1}^{17} L_i(t_1) \frac{C}{\alpha} \cdot W_{L_i}^{S_3} - \\ \rightarrow \sum_{i=1}^{17} M_i(t_2) \frac{C}{\alpha} \cdot W_{M_i}^{S_3} \rightarrow \sum_{i=1}^{17} Q_i(t_3) \frac{C}{\alpha} \cdot W_{Q_i}^{S_3},$$

где $L_i(t_1)$ —возможные численности популяций, которые могут оказаться к t_1 моменту времени при исходной одной ЕИП во всех 17 ВПУЧП структурного ряда S_3 . $W_{L_i}^{S_3}$ —вероятность появления $L_i(t_1)$, i -го пути ряда S_3 , $\alpha = \frac{1}{1266}$, а C —общий знаменатель для всех $W_{L_i}^{S_3}$.

$W_{M_i}^{S_3}$, $W_{Q_i}^{S_3}$, при $C = 279936$. $M_i(t_2)$ —возможные численности популяций к t_2 моменту в 17 ВПУЧП ряда S_3 , W_1 —вероятность удвоения клеток, которая учитывалась при построении кривой общей динамики роста $N(t_3 - t_0) W_1$ в течение $t_3 - t_0$ промежутка времени. Результаты расчетов общих динамик роста следующие:

$$N(t_3 - t_0) \frac{1}{6} = 214 \rightarrow 243 \rightarrow 284 \rightarrow 326,$$

$$N(t_3 - t_0) \frac{2}{6} = 223 \rightarrow 296 \rightarrow 396 \rightarrow 526,$$

$$N(t_3 - t_0) \frac{3}{6} = 224 \rightarrow 336 \rightarrow 504 \rightarrow 756,$$

$$N(t_3 - t_0) \frac{4}{6} = 219 \rightarrow 365 \rightarrow 601 \rightarrow 1000,$$

$$N(t_3 - t_0) \frac{5}{6} = 222 \rightarrow 407 \rightarrow 746 \rightarrow 1368.$$

Динамики роста приведены на рис. 6. Некоторый разброс численностей популяции $P(t_0)$ для W_1 объясняется округлением чисел при расчетах.

W_1 можно вычислить следующим образом:

$$W_1 = \frac{\Delta N(t_0)}{N(t_0)} = \frac{\Delta N(t_1)}{N(t_1)} = \frac{\Delta N(t_2)}{N(t_2)}.$$

Но сущность приведенного математического аппарата сводится к определению динамики роста каждого элемента популяции ($P(t_n)$ к t_n моменту времени при неизвестных $N(t_k)$, $N(t_{k+1})$, ..., $N(t_{n-1})$, $N(t_n)$. Мы рассмотрели пример определения динамики роста каждого из 221 элементов (клеток или ЕИП) популяции к t_3 моменту времени (рис. 5).

Для определения динамики роста элементов популяции требуется мощная вычислительная техника, которой оснащены не все лаборатории. Поэтому мы считаем, что описанный метод может принести реальную пользу в том случае, если будет издана соответствующая справочная литература.

В следующей нашей работе будет приведен анализ экспериментальной динамики роста популяции с помощью нашей математической модели.

Ереванский государственный университет,
кафедра высшей математики

Поступило 24.I 1977 г.

Գ. Ա. ՏՈՆՈՅԱՆ, Լ. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ

ՄԱՆՐԷՆԵՐԻ ՊՈՊՈՒԼՅԱՑԻԱՑԻ ԱՃԻ ԴԻՆԱՄԻԿԱՑԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՒՄԸ
ԵՎ ՊՈՊՈՒԼՅԱՑԻԱՑԻ ԱՌԱՆՁԻՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԱՃՄԱՆ
ԴԻՆԱՄԻԿԱՑԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ

Ա Վ Փ Խ Փ Խ Վ

Հոդվածում նկարագրված է 1 (t_0) միջև $Q(t_n)$ պոպուլյացիայի քանակի մեծացման բոլոր հնարավոր հետազոտման տրաշման սկզբունքը: Բերված է մա-

Բնատիկական ապարատ որոշելու $N(t_k)$ պոպուլյացիայի յուրաքանչյուր տարրի (բջիջ կամ պոպուլյացիայի հաշվարկման միավոր—ՊՀՄ) աճման դինամիկան՝ մինչև t_n ժամանակի պահը, հրա հայտնի են $N(t_k)$, $N(t_{k+1})$, ..., $N(t_n)$:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Казарян Л. С., Тоноян Г. А., Биологический журнал Армении, 30, 4, 1977.
2. Leslie P. H. Biometrika, 33, 183—212, 1945.
3. Войтинский Е. А., Лишиц М. Е., Ромм Б. Н., Рыжиков В. С. Анализ биопотенциалов на цифровой адаптивной системе, Л., 1972.