

УДК 519.95

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РОСТА КОЛОНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ НА ПЛОСКОСТИ И ЕЕ ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

© Д.В. Слетков

Ключевые слова: математическая модель; фрактальный анализ; рост колоний на плоскости.

В работе рассматривается дискретная математическая модель роста колонии биологических объектов на плоскости. Модель разработана на основе агентного подхода. Результаты вычислительных экспериментов позволили выявить корреляции между морфологическими и кинетическими характеристиками. Для оценки морфологических характеристик используется вычисление фрактальной размерности изображений.

Фрактальная геометрия – это унифицированная концепция, позволяющая интегрировать зависимость от масштаба и сложность систем, которые являются центральными для понимания биологических систем и процессов [1–3]. Применение фрактальной геометрии и динамической теории к данным системам стало важным шагом в развитии современной биологии. Зейде и Грешам [4] описали «самоочевидную» фрактальную природу биологических структур и систем. Наиболее наглядным примером очевидности фрактальной природы в биологических системах может служить рис. 1. Одной из задач науки является применение этих концепций и построение качественных моделей систем и процессов, наблюдаемых в природе.

Такахаша [5] предположил, что базовая структура хромосомы подобна дереву, состоящему из набора «мини-хромосом», он также определил ее фрактальную размерность ( $D = 2,34$ ) из анализа первой и второй упорядоченной ветви образца метафазы хромосомы человека. Позднее было предположено [6], что скручивание белков ДНК имеет фрактальные свойства.

Льюис и Риз [7] определили фрактальную размерность поверхности белка, используя микрондос. Среднее значение фрактальной размерности равнялось 2,4, и оно было получено микрондом с радиусом от 1 до 3,5 ангстрем. Еще более нерегулярные поверхности (с фрактальной размерностью больше 2,4) были найдены при внутри-белковом взаимодействии. Вагнер с соавторами [8] оценили фрактальную размерность гемма и железосерного белка, используя кристаллографические координаты углерода. Они обнаружили, что фрактальная размерность структуры коррелирует с температурной зависимостью показателя релаксации белка.

Смит с соавторами [9] использовали фрактальную размерность, как меру сложности контура для двумерного изображения нервных клеток. Они рекомендовали фрактальную размерность как количественный показатель морфологической сложности клеточной структуры.

Самоподобие недавно было найдено у последовательности ДНК [10–11]. Глейзер с соавторами [12] использовали мультифрактальный спектр для реконструкции эволюционной истории организма из м-ДНК

последовательностей. Мультифрактальные спектры для беспозвоночных и позвоночных были совершенно различны, что позволило распознавать широкий класс организмов. Они заключили, что последовательность ДНК имеет фрактальные свойства, и это может быть использовано для нахождения отношений между животными в процессе эволюции. Хиао с соавторами [13] нашли, что нуклеотидные последовательности животных, растений и людей демонстрируют фрактальные свойства. Они также показали, что экзонные и интронные последовательности имеют различные фрактальные свойства.

Кинетика белковых ионных каналов в фосфолипидном бислое была исследована Лебовичем с соавторами [14]. Синхронизация открытия и закрытия ионных каналов имела фрактальные свойства, подразумевая, что процессы происходят на различных временных шкалах, которые связаны [15]. Лопез-Квинтелла и Касадо [16] разработали фрактальную модель кинетики энзима, основанную на том, что кинетика есть функция от концентрации субстрата. Они нашли, что некоторые системы энзимов демонстрируют классическую кинетику Михаэлиса – Ментена, а некоторые – фрактальную кинетику.

Фрактальные дихотомически разветвленные системы найдены в легком, малой кишке, кровяных сосудах и у некоторых нейронов [1, 17–19]. Фрактальное разветвление значительно увеличивает площадь поверхности ткани, которая используется для поглощения (легкие, кишечный тракт), распределения и сбора (кровеносные сосуды, желчные каналы, бронхи) или обработки информации (нервная ткань). Фрактальные структуры были задуманы как живучие и устойчивые к повреждениям благодаря их избыточности и нерегулярности. Нельсон с соавторами [20] нашли соотношение между порядком ветвления и длиной для легочной ткани у человека, собаки, крысы и хомяка. На различии между легкими человека и остальных видов была построена гипотеза о влиянии этого соотношения на ориентацию осанки. Лонг [21] установил связь между отношением Леонардо да Винчи для диаметров ветвей деревьев (0,707) и наблюдением дихотомических фрактальных бифуркаций.

Влсек и Чеунг [22] измерили фрактальную размерность краев листьев для различных видов. Хотя значения фрактальной размерности могли сильно варьироваться для некоторых видов (например, дуба), они предположили, что фрактальная размерность может потенциально использоваться как классификационный параметр. Фрактальная размерность корневых систем была исследована Татсуми с соавторами [23] с использованием метода подсчета количества покрытий. Они нашли фрактальную размерность в диапазоне от 1,46 до 1,6 для зрелых сельскохозяйственных растений. Фитгер и Стрикланд [24] продемонстрировали, что фрактальная размерность корневых систем возрастает со временем (до максимума приблизительно 1,35) и различается между видами. Корбит и Гэрбэри [25] не нашли различий в фрактальной размерности трех видов водорослей, хотя фрактальная размерность увеличивается с этапом развития и структурной сложностью листовидных отростков.

Зейде и Грешам [4] оценили фрактальную размерность поверхности крон ладанных сосен в Северной Каролине и нашли подтверждение тому, что фрактальная размерность изменяется с качеством места и интенсивностью разветвления. Осава [26] определил, что деревья с большей фрактальной размерностью кроны имеют большую интенсивность саморазветвления. Была предложена гипотеза, что видовые изменения в упаковке листы стали причиной данного соотношения. Чен с соавторами [27] разработали фрактальную модель для вычисления рассеяния света тополями.

Морс с соавторами [28] аргументировали, что если среда обитания имеет фрактальную структуру, то в ней должно быть больше места, пригодного для обитания небольших животных, чем больших. Работая с беспозвоночными, они обнаружили, что прогнозы относительно количества особей (по размеру класса), основанные только на массе тела и скорости метаболических процессов, последовательно недооценивали область обитания для мелких классов. Прогнозы значительно улучшились, когда фрактальная размерность среды обитания была введена в модель: маленькие организмы получили дополнительное пространство и, следовательно, их численность увеличилась. Шорокс с соавторами [29] подтвердили это, в общем, также как и Гуннарсон [30] и Джефрис [31], которые использовали искусственные подложки различных фрактальных размерностей.

Основные идеи хаотической динамики в популяционной биологии были обобщены Шаффе и Котом [32]. Вопрос о том, являются популяционные циклы детерминированными или чисто стохастическими, был исследован Шухигара с соавторами [33–34]. Они указали, что популяции, вставленные в динамическую паутину из других видов и сил окружения, демонстрируют нерегулярности в популяционных циклах, и это может предоставить важную информацию относительно их динамики.

Стоун и Израти [35] обсудили потенциальное приложение нелинейной динамики и теории хаоса к изучению экологической изменчивости. Они аргументировали факт, что теория хаоса может быть особенно полезной при моделировании изменения растительности, где неравновесная динамика (фрагментация среды обитания, тревожность) часто преобладает.

Фрактальная размерность растровых изображений может коррелировать с различными внутренними параметрами биообъектов [36–47], поэтому алгоритм ее вычисления представляет практическую ценность.

Для моделирования роста биологических популяций используются в основном детерминированные математические модели [48–52], которые не учитывают свойства отдельных биообъектов и оперируют лишь статистическими показателями. Главным недостатком таких моделей является идентичность кинетических кривых (например, роста) при одинаковых начальных условиях, что не всегда наблюдается в реальных экспериментах. Поэтому стохастическая математическая модель, позволяющая получать различные кинетические кривые в идентичных начальных условиях, оценивать вероятность различных событий и т. д., представляет значительный интерес.

Особенностью математической модели [53–55] является представление каждого биообъекта в популяции как отдельной структуры моделирования, со свойственным ему набором параметров (время жизни, время удвоения, скорость потребления питательного вещества). При этом моделируется его поведение в зависимости от собственных характеристик, распределения питательного вещества и расположения ближайших к нему объектов.

Выбор в качестве модели дискретного представления объекта обусловлен следующими причинами:

- вид реальной популяции, растущей на плоскости, представляет собой дискретную картину, состоящую из отдельных объектов, поэтому дискретное представление в большей степени адекватно реальному объекту, чем непрерывное;
- при таком представлении возможно рассмотрение процессов для каждого объекта, в то время как в непрерывной модели можно говорить лишь об усредненных характеристиках колонии или ее части;
- дискретное представление объекта существенно упрощает процедуру расчета фрактальной размерности изображения; поскольку одной из задач данного исследования является получение связи между морфологическими характеристиками колонии и фрактальной размерностью изображения, дискретное представление упрощает решение данной проблемы;
- такой подход позволяет глубже понять статистические закономерности роста колонии микроорганизмов.

Основные допущения, принятые при разработке математической модели, имеют следующий вид.

1. Область распространения объектов представляет ограниченную часть плоскости с нанесенной дискретной сеткой. Ее можно представить в виде квадратной матрицы, состоящей из ячеек размером  $N \times N$ .

2. Единицей времени в модели является одна итерация; все временные параметры в модели задаются в количестве итераций. Отсчет времени начинается с нуля итераций.

3. Среда (питательное вещество) распределена по ячейкам области распространения; количество питательного вещества в начальный момент времени может быть задано как различным для каждой ячейки (задается распределением  $Q_0^{(i,j)}$ , где  $(i,j)$  – координаты ячейки), так и одинаковым для всех ячеек  $Q_0$ .

4. Объект потребляет питательное вещество, которое находится в его ячейке; потреблять питательное

вещество из других ячеек он не может. За одну итерацию объект потребляет  $\Delta Q$  питательного вещества.

5. Диффузия питательного вещества в системе задается посредством массопереноса из соседних ячеек, который происходит на каждой итерации. Таким образом, диффузия в различных средах будет происходить с различной скоростью; этой скорости в модели соответствует коэффициент диффузии  $\eta$ . Диффузионный массоперенос осуществляется согласно уравнениям:

$$\Delta Q_1 = (Q_2 - Q_1) \eta, \quad \Delta Q_2 = (Q_1 - Q_2) \eta,$$

где  $\Delta Q_1$  и  $\Delta Q_2$  – количество питательного вещества, перенесенного из ячейки 2 в 1 и 1 в 2 соответственно. Для каждой ячейки диффузионный массоперенос осуществляется только в четыре (две по вертикали и две по горизонтали) ближайшие ячейки. Если ячейка находится на границе области распространения или является угловой, то таких ячеек может быть две или три. Это объясняется тем, что для массопереноса необходимо взаимосоприкосновение ячеек.

6. Количество питательного вещества в ячейках может быть восполнено извне, что позволяет моделировать открытую систему. Поступление питательного вещества из внешней среды в одну ячейку за одну итерацию задается распределением  $\Delta Q_+^{(i,j)}$ , где  $(i,j)$  – координаты ячейки, в которую поступает питательное вещество. Если данный параметр одинаков для всех ячеек, то он обозначается как  $\Delta Q_+$ . Восполнение питательного вещества происходит с первой итерации.

7. Уравнение материального баланса для ячейки  $(i,j)$  для итерации  $t$  задается уравнением:

$$Q_t^{(i,j)} = Q_{t-1}^{(i,j)} - \delta(i,j)\Delta Q_- + \Delta Q_+^{(i,j)} + \Delta Q_t^d,$$

где  $\delta(i,j)$  – функция наличия объекта в ячейке  $(i,j)$ ; она равняется 1, если в ячейке  $(i,j)$  имеется объект, 0, если его там нет;  $\Delta Q_t^d$  – диффузионный поток.

8. Один объект занимает одну ячейку области распространения. Пока данный объект жив, данную ячейку другой объект занять не может. Объект неподвижен в течение своей жизни.

9. Изменение формы колонии происходит только за счет деления объектов. В процессе деления дочерний объект занимает одну из 4-х ближайших ячеек, если он располагается по внутренней ячейке, одну из трех или одну из двух ячеек, если он находится на границе области распространения или в угловой ячейке. Ячейка может быть занята дочерним объектом лишь при условии, что в ней нет другого объекта. Поскольку для образования дочернего объекта необходим контакт двух ячеек, процесс деления возможен только для ячеек, соприкасающихся по горизонтали или по вертикали. При наличии нескольких свободных ячеек вероятность выбора места дочерним объектом зависит от количества питательного вещества, находящегося в ячейке. Если рядом с родительским объектом нет свободной ячейки, деление объекта не происходит. Размножение осуществляется за одну итерацию. Возраст дочернего объекта считается с момента деления. Деление на возросте родительского объекта не сказывается.

Промежуток времени между делениями объекта задается распределением вероятности  $P(\tau_d)$  со средним

значением  $\tau_d$ . Время следующего деления объекта вычитывается в начальный момент времени и после каждого процесса деления. Если объект готов к делению, а рядом с ней нет свободных ячеек, то на следующей итерации объект сохраняет способность к делению.

10. Максимальная продолжительность жизни объекта задается распределением вероятности со средним значением  $\tau_l$ . Этот параметр определяется при создании объекта. Объект может погибнуть и раньше, если на какой-либо итерации количество питательного вещества в его ячейке станет равным нулю.

11. В начальный момент времени объекты создаются в  $n$  ячейках области распространения. Их положение может быть как случайным, так и задаваться координатами объектов, в которых они расположены. Возраст объектов, находящихся в системе в начальный момент времени, задается распределением со средним значением  $\tau^*$ .

Математическая модель, построенная с учетом принятых допущений, имеет следующий вид.

В начальный момент времени имеется набор объектов:

$$C = \{C_1^{(i_1, j_1)}, C_2^{(i_2, j_2)}, \dots, C_n^{(i_n, j_n)}\}, \quad (1)$$

где  $C$  – множество объектов системы,  $n$  – общее количество объектов в начальный момент времени,  $(i_k, j_k)$  – индексы  $k$ -го объекта.

Для каждого объекта должно выполняться неравенство

$$\forall l, m \ C_l, C_m \in C \ l \neq m \ |i_l - i_m| + |j_l - j_m| > 0, \quad (2)$$

которое означает, что каждый объект в системе имеет отдельную ячейку.

Выбор параметров объектов в начальный момент времени осуществляется в соответствии с выражениями:

$$C_k^{(i_k, j_k)} \ \{ \tau_k^l, \tau_k^d, \tau_k, \tau_k^u \} \ \tau_k = \tau_k^u = 0; \ \tau_k^l \in P(\tau_l); \ \tau_k^d \in P(\tau_d); \ 0 \leq i \leq N, \ 0 \leq j \leq N, \quad (3)$$

где  $\tau_k$  – возраст  $k$ -го объекта,  $\tau_k^u$  – время, прошедшее с последнего деления  $k$ -го объекта,  $\tau_k^l$  – максимально возможная продолжительность жизни  $k$ -го объекта, определяемая как число из множества случайных чисел, принадлежащих распределению  $P(\tau_l)$ ,  $\tau_k^d$  – время до следующего деления  $k$ -го объекта, определяемое как число из множества случайных чисел, принадлежащих распределению  $P(\tau_d)$ ,  $P(\tau_l)$  – распределение времен максимальной продолжительности жизни объекта,  $P(\tau_d)$  – распределение времен между последовательными делениями объектов,  $N$  – линейные размеры системы.

Пусть  $Q_0^{(i,j)}$  – количество питательного вещества в ячейке в начальный момент времени;  $\Delta Q_-, \Delta Q_+^{(i,j)}$  – количество питательного вещества, потребляемого объектом из ячейки и получаемого ячейкой из внешней среды за единицу времени.

Введем функции:

$$\delta(i, j) = \begin{cases} 0, & \nexists C_m^{(i,j)} \\ 1, & \exists C_m^{(i,j)} \end{cases} \quad (4)$$

$$\zeta(i,j) = 1 - \delta(i,j) \tag{5}$$

$$H(i,j,t) = \zeta(i,j) Q_t^{(i,j)} \tag{6}$$

$$H_{\Sigma}(i,j,t) = H(i-1,j,t) + H(i+1,j,t) + H(i,j-1,t) + H(i,j+1,t) \tag{7}$$

Уравнение (4) будем использовать для определения существования объекта в ячейке с индексами  $i$  и  $j$ . Тогда отсутствие объекта в ячейке с индексами  $i$  и  $j$  определяется уравнением (5), а количество питательного вещества в свободной ячейке определяется по уравнению (6). Уравнение (7) характеризует количество питательного вещества в ближайших к ячейке с индексами  $i$  и  $j$  четырех свободных ячейках.

Материальный баланс для питательного вещества в ячейке может быть записан в следующем виде (8):

$$\forall i,j \quad 0 \leq i \leq N; \quad 0 \leq j \leq N$$

$$Q_t^{(i,j)} = Q_{t-1}^{(i,j)} - \delta(i,j)\Delta Q_- + \Delta Q_+^{(i,j)} + \Delta Q_d \tag{8}$$

$$\Delta Q_d = (Q_{t-1}^{(i-1,j)} + Q_{t-1}^{(i+1,j)} + Q_{t-1}^{(i,j-1)} + Q_{t-1}^{(i,j+1)} - 4Q_{t-1}^{(i,j)})\eta \tag{9}$$

где  $\eta$  – коэффициент диффузии,  $\Delta Q_d$  – вклад в массоперенос питательного вещества за счет процессов диффузии.

Выражение (10) определяет изменение возраста объекта и времени, прошедшего с момента его последнего деления.

$$\left( C_k^{(i_k, j_k)} \right)_{t-1} \rightarrow \left( C_k^{(i_k, j_k)} \right)_t \tag{10}$$

$$\{ (\tau_k)_t = (\tau_k)_{t-1} + 1; (\tau_k^u)_t = (\tau_k^u)_{t-1} + 1 \}$$

Будем считать, что объект погибает, если выполняются условия (11) или (12):

$$(\tau_k)_t \geq \tau_k^l \Rightarrow C = C - \{ C_k \} \tag{11}$$

$$Q_t^{(i_k, j_k)} \leq 0 \Rightarrow C = C - \{ C_k \} \tag{12}$$

Выражения (11) и (12) позволяют исключить объект из множества объектов системы, если отведенный ему максимальный срок жизни уже истек или в соответствующей ему ячейке не осталось питательного вещества.

При делении объекта время последнего деления материнского объекта обнуляется и определяется новое значение времени деления из множества случайных чисел, соответствующих распределению  $P(\tau_d)$ :

$$\left( \tau_k^u \right)_t \geq \tau_k^d \Rightarrow (\tau_k^u)_t = 0; \tau_k^d \in P(\tau_d) \tag{13}$$

Если объект, расположенный в ячейке  $i, j$ , делится, то дочерний объект занимает одну из соседних ячеек (14). При этом определение параметров нового объекта происходит в соответствии с выражением (15).

$$H_{\Sigma}(i_k, j_k, t) > 0 \Rightarrow C = C + \{ C_h^{(i_h, j_h)} \} \tag{14}$$

$$C_h^{(i_h, j_h)} \{ \tau_h^l, \tau_h^d, \tau_h, \tau_h^u \} \tau_h = \tau_h^u = 0; \tau_h^l \in P(\tau_l); \tau_h^d \in P(\tau_d). \tag{15}$$

Соседние ячейки занимаются дочерним объектом в соответствии с вероятностями, определяемыми формулами (16) – (19).

$$\rho(i_h = i_k - 1; j_h = j_k) = H(i_k - 1, j_k, t) / H_{\Sigma}(i_k, j_k, t) \tag{16}$$

$$\rho(i_h = i_k + 1; j_h = j_k) = H(i_k + 1, j_k, t) / H_{\Sigma}(i_k, j_k, t) \tag{17}$$

$$\rho(i_h = i_k; j_h = j_k - 1) = H(i_k, j_k - 1, t) / H_{\Sigma}(i_k, j_k, t) \tag{18}$$

$$\rho(i_h = i_k; j_h = j_k + 1) = H(i_k, j_k + 1, t) / H_{\Sigma}(i_k, j_k, t) \tag{19}$$

Вероятности, определяемые уравнениями (16) – (19), равны нулю, если в соответствующей ячейке находится объект или в ней отсутствует питательное вещество.

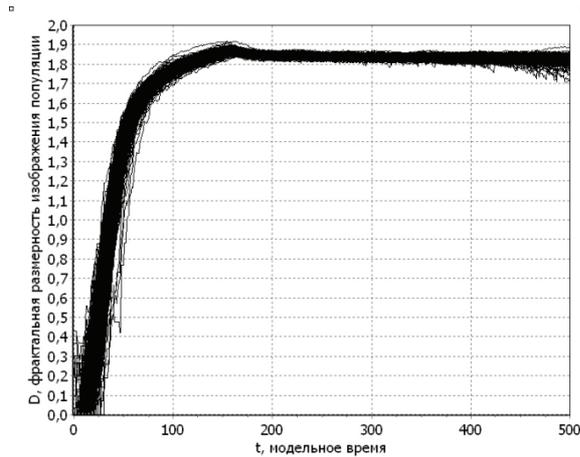
Система уравнений (1) – (19) является замкнутой и позволяет, задавшись начальными условиями: расположением объектов, распределением питательного вещества по области распространения, а также параметрами системы: скоростью потребления и восполнения питательного вещества, распределениями максимальной продолжительности жизни и времени между делениями объектов, коэффициентом диффузии, вычислить кинетические и морфологические характеристики роста колонии.

Программный комплекс для имитационного моделирования роста популяции и определения фрактальной размерности изображений реализован в визуальной среде Borland Delphi. Он может работать в операционных системах Windows 98/Me/2000/XP/2003.

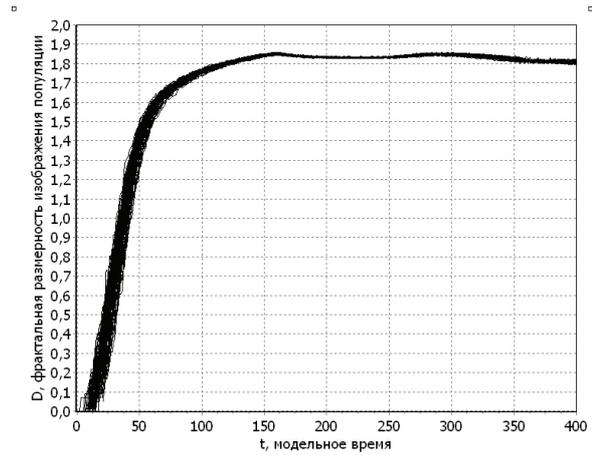
На рис. 1 показано семейство кинетических кривых, а на рис. 2 – соответствующие им зависимости фрактальной размерности изображения от модельного времени для 636 вычислительных экспериментов, отличающихся начальным расположением объектов (4 случайные ячейки) и их возрастом (равномерное распределение от 0 до среднего значения максимальной продолжительности жизни).

Из рис. 1 и 2 видно, что кинетические зависимости  $N(t)$  различаются весьма существенно, в то время как графики зависимостей морфологических параметров от модельного времени имеют близкую форму. Различные формы кинетических кривых объясняются взаимодействием отдельных развивающихся центров популяции. Кинетические кривые только в самом начале ведут себя одинаково, впоследствии их форма определяется в значительной степени морфологией отдельной колонии.

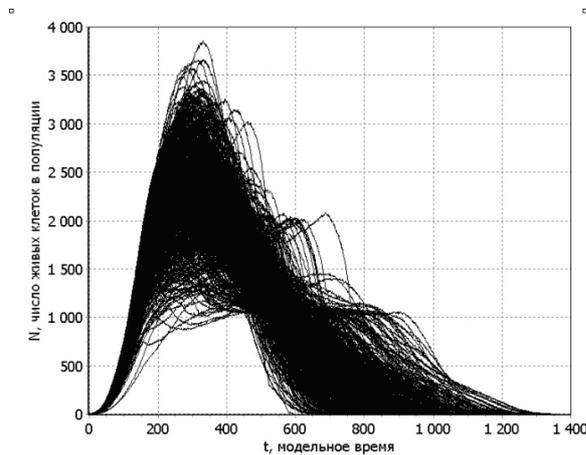
Поскольку при проведении реальных экспериментов по кинетике роста популяции на плоскости ни положение клеток, ни их начальный возраст не являются хорошо контролируемыми факторами, это может быть причиной значительного разброса наблюдаемых кинетических кривых.



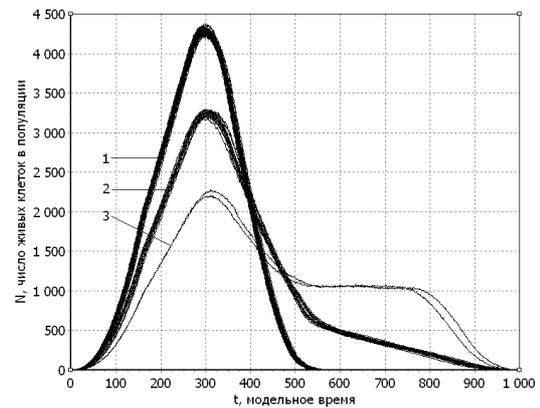
**Рис. 1.** Зависимость количества объектов в популяции от модельного времени для 636 популяций, различающихся начальным положением и возрастом. Значения начальных условий и параметров:  $Q_0 = 100$ ;  $\Delta Q_- = 1$ ;  $\Delta Q_+ = 0$ ;  $\eta = 0,05$ ;  $\tau_l = 100$ ;  $\tau_d = 10$



**Рис. 3.** Зависимость количества объектов в популяции от модельного времени для 100 популяций при  $Q_0 = 100$ ;  $\Delta Q_- = 1$ ;  $\Delta Q_+ = 0$ ;  $\eta = 0,05$ ;  $\tau_l = 100$ ;  $\tau_d = 10$



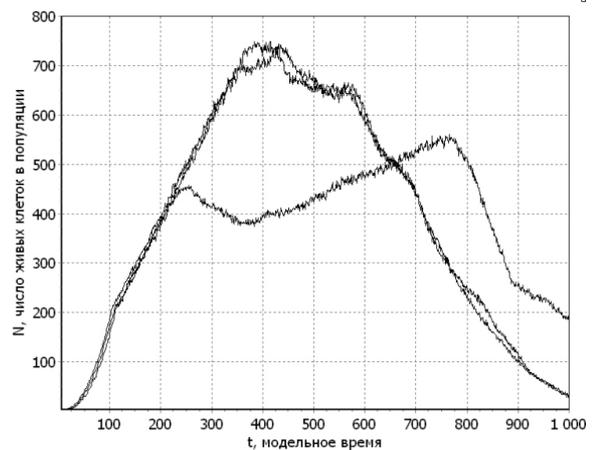
**Рис. 2.** Зависимость фрактальной размерности изображения популяции от модельного времени для 636 популяций, различающихся начальным положением и возрастом объектов. Значения начальных условий и параметров:  $Q_0 = 100$ ;  $\Delta Q_- = 1$ ;  $\Delta Q_+ = 0$ ;  $\eta = 0,05$ ;  $\tau_l = 100$ ;  $\tau_d = 10$



**Рис. 4.** Зависимость фрактальной размерности изображения популяции от модельного времени для 100 популяций при  $Q_0 = 100$ ;  $\Delta Q_- = 1$ ;  $\Delta Q_+ = 0$ ;  $\eta = 0,05$ ;  $\tau_l = 100$ ;  $\tau_d = 10$

В ходе вычислительных экспериментов была обнаружена следующая особенность. Оказалось, что при фиксированном начальном расположении объектов (в вершинах квадрата) наблюдалось разделение кинетических кривых на четко выраженные семейства (рис. 3), что позволило говорить о наличии бифуркации в системе.

На рис. 3 показана бифуркация кинетических кривых на три группы. Каждая из этих групп, несмотря на одинаковые начальные условия, отличается различной морфологией. В каждой из этих групп различное число выживших кластеров (четыре – для первой группы, три – для второй группы и два – для третьей группы). Важно отметить, что должна иметь место еще одна группа с одним выжившим кластером. Однако вероятность этого пренебрежимо мала, и данное событие не наблюдалось в вычислительном эксперименте.



**Рис. 5.** Зависимость количества объектов в популяции от модельного времени для 3-х популяций при  $Q_0 = 40$ ;  $\Delta Q_- = 1$ ;  $\Delta Q_+ = 0$ ;  $\eta = 0,2$ ;  $\tau_l = 100$ ;  $\tau_d = 10$

Наблюдая морфологию, количество выживших кластеров можно предсказать уже на 20-й итерации, притом, что разделение кинетических кривых, принадлежащих различным семействам, происходит значительно позже. В данной системе можно наблюдать бифуркации, т. е. система с одинаковыми начальными условиями разделяется на несколько различных, хорошо отделимых друг от друга семейств кинетических кривых. Из рис. 4 видно, что бифуркации не наблюдаются для фрактальной размерности.

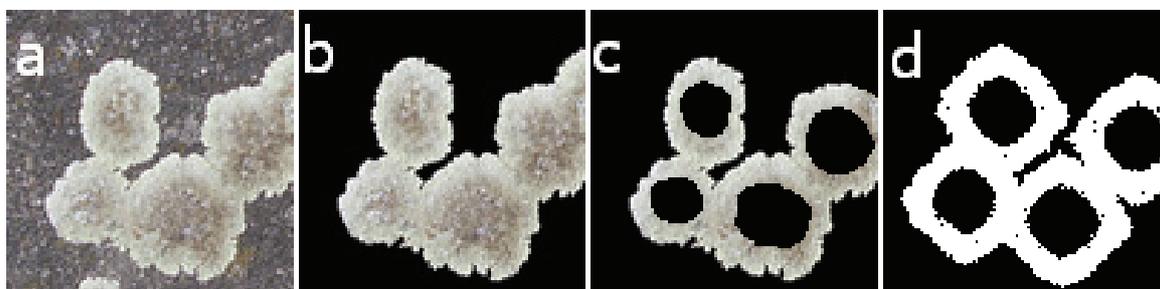
Были проведены эксперименты с колонией, для которой было задано небольшое начальное количество питательного вещества, поэтому практически сразу после начала развития популяции ей приходится сталкиваться с нехваткой необходимого ей ресурса. Из рис. 5 видно, что после кратковременной фазы экспоненциального роста (до 100-й итерации) наблюдается переход к линейному росту колонии.

Было выяснено, что это связано с образованием пустот (т. е. областей, в которых отсутствует питательное вещество или его концентрация недостаточна, и соответственно развитие колонии в этих зонах невозможно) внутри развивающейся колонии. Таким образом, линейный рост колонии в данных условиях можно связать с тем, что ее развитие происходит только за счет движения популяционного фронта по части плоскости, где имеется достаточное количество питательного вещества, а на уже освоенной популяцией части плоскости оно быстро закачивается.

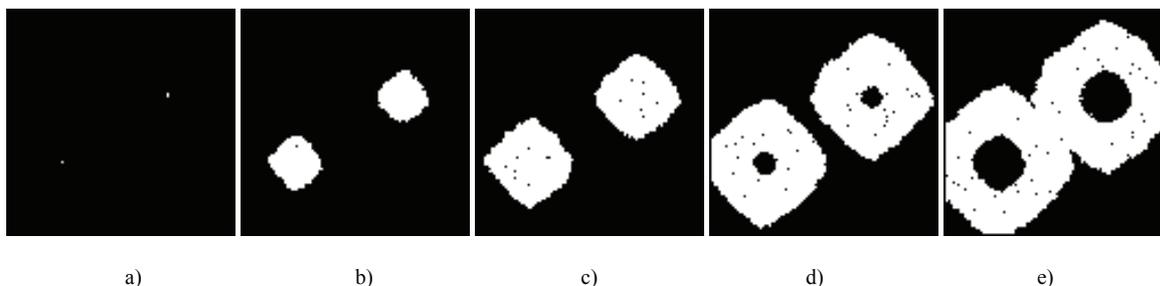
Продолжительность фазы линейного роста зависит от начальной концентрации питательного вещества и

от начального расположения объектов. Это согласуется с данными работ [14].

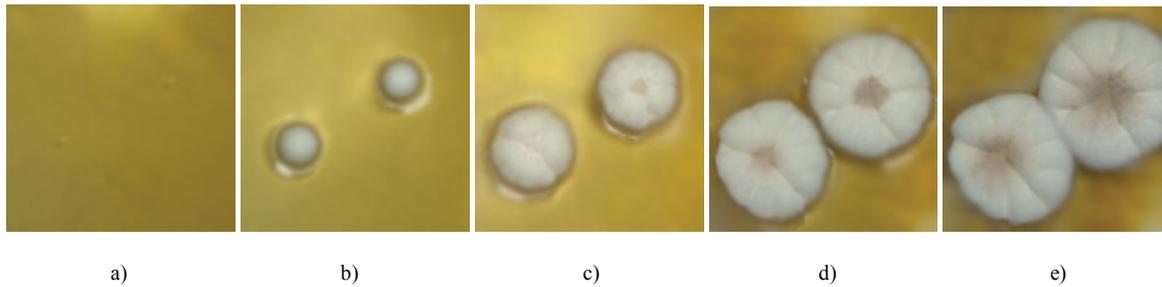
На начальном этапе развития фрактальная размерность популяции, также как и ее численность, увеличивается, поэтому мы поставили себе цель связать численность популяции и фрактальную размерность на данном этапе развития популяции. Следует учесть, что фрактальную размерность и численность популяции нельзя связать линейным или полиномиальным соотношением. Это следует из того факта, что фрактальная размерность ограничена (она может принимать значения от 0 до 2 для случая роста на плоскости), и факта, что после некоторого периода времени в модели фрактальная размерность не изменяется, т. е. происходит насыщение кривой, что должно учитываться в виде зависимости. Мы использовали зависимость следующего вида:  $N = c \times \exp[1/(kd+b)]$ , где  $N$  – количество живых объектов в популяции,  $d$  – фрактальная размерность изображения популяции,  $c$ ,  $k$ ,  $b$  – коэффициенты пропорциональности. Для определения коэффициентов  $k$  и  $b$  мы используем линейную регрессию  $1/\ln(N)$  от  $d$ . В дальнейшем коэффициенты  $k$  и  $b$  определяем для всего семейства экспериментов с помощью усреднения коэффициентов линейной регрессии для каждого отдельного вычислительного эксперимента. Коэффициент  $c$  выбирается отдельно для каждого вычислительного эксперимента. Высокое значение коэффициента корреляции (0,95–0,98) между данными вычислительного эксперимента и их аппроксимацией говорит о возможности использования фрактальной размерности для определения численности популяции на ее начальном этапе развития.



**Рис. 6.** Сравнение форм колоний, полученных в эксперименте и по модели, в случае взаимодействия объектов типа 1–1 и 1–2: а – исходное изображение; б – дополнительная обработка (очистка фона); с – дополнительная обработка (удаление внутренних малоактивных областей); д – вычислительный эксперимент при  $Q_0 = 100$ ;  $\Delta Q_- = 1$ ;  $\Delta Q_+ = 0$ ;  $\eta = 0,05$ ;  $\tau_l = 100$ ;  $\tau_d = 10$



**Рис. 7.** Внешний вид популяции при  $Q_0 = 200$ ;  $\Delta Q_- = 1$ ;  $\Delta Q_+ = 0$ ;  $\eta = 0,05$ ;  $\tau_l = 100$ ;  $\tau_d = 10$  в различные моменты времени: а) – 2, б) – 135, с) – 211, д) – 296, е) – 355 итераций. Одна итерация равняется 852 с



**Рис 8.** Форма колонии, полученной в эксперименте в различные моменты времени: а) – 0, б) – 32, в) – 50, д) – 70, е) – 84 часа после засева. Размер области 3×3 см

Из сравнения рис. 6с и 6д хорошо видно, что форма колонии, которая получилась в модельном эксперименте, качественно соответствует форме колонии, растущей на плоскости. Соответствия наблюдаются в размере характерных неровностей на границе области распространения. Как в экспериментальной, так и в модельной популяции имеются «усы» на стыке трех областей распространения. Столкновения областей распространения имеют много общего для экспериментальной и модельной популяции. Разницу в размерах отдельных областей распространения в экспериментальной и модельной популяции можно объяснить тем, что в реальной популяции засев мог осуществляться в различные периоды времени, в то время как в модели все засева происходят одновременно. Также внутри областей распространения в эксперименте имеются темные пятна, связанные с малоактивными областями, эти же области хорошо заметны и в модели.

Получены зависимости фрактальной размерности от основных показателей (концентрация клеток, скорость выделения  $\text{CO}_2$ , концентрация сухих веществ питательной среды, концентрация этанола), наблюдаемых в процессе культивирования дрожжей. Значения коэффициентов корреляции с фрактальной размерностью изображений в этом случае составляют от 0,7 до 0,9.

Существование подобных зависимостей имеет значительную практическую ценность, т. к. некоторые физиологические характеристики популяции (концентрация клеток и связанные с ней скорости роста биомассы, потребления субстратов, дыхания и выделения метаболитов; распределение клеток по размерам и связанный с этим показателем средний биологический возраст культуры) можно вычислить из анализа их изображений.

Из сравнения рис. 7 и 8 хорошо видно, что форма популяции, которая получилась в модельном эксперименте, качественно соответствует форме популяции, растущей на плоскости. Соответствия наблюдаются как в размерах, так и в форме популяции, небольшие отклонения от округлых форм в модельной популяции объясняются дискретностью сетки и учетом взаимодействия только с четырьмя ближайшими ячейками. Столкновения областей распространения рис. 7 и 8 имеют много общего для экспериментальной и модельной популяции, и имеют одинаковую динамику. Внутри областей распространения в эксперименте имеются темные пятна, связанные с малоактивными областями, также эти области хорошо заметны и в модели и развиваются похожим образом. Из сравнения заметно, что динамика экспериментальной и модель-

ной популяции имеет много общего и происходит с одинаковой скоростью.

Таким образом, можно утверждать, что математическая модель роста колоний на плоскости позволяет описывать различные процессы роста реальных колоний на плоскости и исследовать их динамику.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. West B.J., Goldberger A.L. Physiology in fractal dimensions // *Am. Sci.* 1987. V. 75. P. 354-365.
2. Wiens J.A., Milne B.T. Scaling of 'landscapes' in landscape ecology, or landscape ecology from a beetle's perspective // *Land. Ecol.* 1989. V. 3. P. 87-96.
3. Lam N.S., Quattrochi D.A. On the issues of scale, resolution, and fractal analysis in the mapping sciences // *Prof. Geogr.* 1992. V. 44. P. 88-98.
4. Zeide B., Gresham C.A. Fractal dimensions of tree crowns in three loblolly pine plantations of coastal South Carolina // *Can. J. For. Res.* 1991. V. 21. P. 1208-1212.
5. Takahashi M. A fractal model of chromosomes and chromosomal DNA replication // *J. Theor. Biol.* 1989. V. 141. P. 117-136.
6. Xu J., Chao Y., Chen R. Fractal geometry study of DNA binding proteins // *J. Theor. Biol.* 1994. V. 171. P. 239-249.
7. Lewis M., Rees D.C. Fractal surfaces of proteins // *Science.* 1985. V. 230. P. 1163-1165.
8. Wagner G.C., Colvin J.T., Allen J.P., Stapleton H.J. Fractal models of protein structure, dynamics and magnetic relaxation // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. V. 107. P. 5589-5594.
9. Smith T.G., Marks W.B., Lange G.D., Sheriff W.H., Neale E.A. A fractal analysis of cell images // *J. Neurosci. Meth.* 1989. V. 27. P. 173-180.
10. Stanley H.E. Fractal landscapes in physics and biology // *Physica.* 1992. V. A186. P. 1-32.
11. Nonnenmacher T.F., Losa G.A., Weibel E.R. Fractals in biology and medicine. Cambridge: Birkhäuser, 1994. 369 p.
12. Glazier J.A., Raghavachari S., Berthleson C.L., Skolnick M.H. Reconstructing phylogeny from the multifractal spectrum of mitochondrial DNA // *Phys. Rev.* 1995. V. E51. P. 2665-2668.
13. Xiao Y., Chen R., Shen R., Sun J., Xu J. Fractal dimension of exon and intron sequence // *J. Theor. Biol.* 1995. V. 175. P. 23-26.
14. Liebovitch L.S., Fischbargand J., Koniarek J.P. I on channel kinetics: a model based on fractal scaling rather than multistate Markov processes // *Math. Biosci.* 1987. V. 84. P. 37-68.
15. Liebovitch L.S., Koniarek J.P. Ion channel kinetics. Protein switching between conformational states is fractal in time // *IEEE Eng. Medicine Biol.* 1992. V. 11. P. 53-56.
16. López-Quintela M.A., Casado J. Revision of the methodology in enzyme kinetics: a fractal approach // *J. Theor. Biol.* 1989. V. 139. P. 129-139.
17. Goldberger A.L., Rigney D.G., West B.J. Chaos and fractals in human physiology // *Sci. Am.* 1990. V. 262 (2). P. 42-49.
18. Glenny R.W., Robertson H.T., Yamashiro S., Bassingthwaite J.B. Applications of fractal analysis to physiology // *J. Appl. Physiol.* 1991. V. 70. P. 2351-2367.
19. Deering W., West B.J. Fractal physiology // *IEEE Engin. Med. Biol.* 1992. V. 11. P. 40-46.
20. Nelson T.R., West B.J., Goldberger A.L. The fractal lung: universal and species-related scaling patterns // *Experientia.* 1990. V. 46. P. 251-254.
21. Long C.A. Leonardo da Vinci's rule and fractal complexity in dichotomous trees // *J. Theor. Biol.* 1994. V. 167. P. 107-113.

22. *Vlcek J., Cheung E.* Fractal analysis of leaf shapes // *Can. J. For. Res.* 1986. V. 16. P. 124-127.
23. *Tatsumi J., Yamauchi A., Kono Y.* Fractal analysis of plant root systems // *Ann. Bot.* 1989. V. 64. P. 499-503.
24. *Fitter A.H., Strickland T.R.* Fractal characterization of root system architecture // *Funct. Ecol.* 1992. V. 6. P. 632-635.
25. *Corbit J.D., Garbary D.J.* Fractal dimension as a quantitative measure of complexity in plant development // *Proc. R. Soc. Lond.* 1995. V. B262. P. 1-6.
26. *Osawa A.* Inverse relationship of crown fractal dimension to self-thinning exponent of tree populations: a hypothesis // *Can. J. For. Res.* 1995. V. 25. P. 1608-1617.
27. *Chen S.G., Ceulemans R., Impens I.* A fractal-based Populus canopy structure model for the calculation of light interception // *For. Ecol. Manage.* 1994. V. 69. P. 97-102.
28. *Morse D.R., Lawton J.H., Dodson M.M., Williamson M.H.* Fractal dimension of vegetation and the distribution of arthropod body lengths // *Nature.* 1985. V. 314. P. 731-733.
29. *Shorrocks B., Marsters J., Ward I., Evennett P.J.* The fractal dimension of lichens and the distribution of arthropod body lengths // *Funct. Ecol.* 1991. V. 5. P. 457-460.
30. *Gunnarsson B.* Fractal dimension of plants and body size distribution in spiders // *Funct. Ecol.* 1992. V. 6. P. 636-641.
31. *Jeffries M.* Invertebrate colonization of artificial pondweeds of differing fractal dimension // *Oikos.* 1993. V. 67. P. 142-148.
32. *Schaffer W.M., Kot M.* Chaos in ecological systems: the coals that Newcastle forgot // *Trends Ecol. Evol.* 1986. V. 1. P. 58-63.
33. *Sugihara G., Grenfell B., May R.M.* Distinguishing error from chaos in ecological time series // *Phil. Trans. R. Soc. London.* 1990. V. B330. P. 235-251.
34. *Sugihara G., May R.M.* Applications of fractals in ecology // *Trends Ecol. Evol.* 1990. V. 5. P. 79-86.
35. *Stone L., Ezrati S.* Chaos, cycles and spatiotemporal dynamics in plant ecology // *J. Ecol.* 1996. V. 84. P. 279-291.
36. *Гудакова Г.З., Божкоин С.В.* Диагностика состояния дрожжей по измерению фрактальной симметрии структур газоразрядного свечения воздуха, образующихся при воздействии высокого напряжения на жидкофазный биологический объект // *Биофизика.* 1991. Вып. 2. С. 298-303.
37. *Запывалов Н.П.* Фрактальная геофлюидодинамика нефтенасыщенных систем // *Фундаментальные проблемы нефти и газа: тр. Всерос. науч. конф. М.: Изд-во РАЕН, 1996. Т. 4. С. 21-30.*
38. *Запывалов Н.П., Смирнов Г.И.* О фрактальной структуре нефтегазовых месторождений // *ДАН.* 1995. Т. 341. № 1. С. 110-112.
39. *Иванецкий Г.Р., Мевинский А.Б., Цыганков М.А.* От динамики популяционных автоволн, формируемых живыми клетками, к нейроинформатике // *УФН.* 1994. Т. 164. № 10. С. 1041-1072.
40. *Арзамасцев А.А., Слетков Д.В., Ушакова Е.В.* Использование фрактальной геометрии для моделирования формообразования природных объектов // *Математические методы в технике и технологиях: сб. тр. XV Междунар. науч. конф. Тамбов, 2002. Т. 6. Секция 11. С. 192-194.*
41. *Арзамасцев А.А., Ушакова Е.В., Слетков Д.В., Исаева И.Ю.* О существовании зависимости фрактальной размерности изображений биологических объектов от их морфологических характеристик // *Компьютерное моделирование в естественных и технических науках: материалы IV Всерос. науч. Интернет-конф. (апрель-май 2002 г.). Тамбов, 2002. С. 9-11.*
42. *Арзамасцев А.А., Ушакова Е.В., Слетков Д.В., Исаева И.Ю.* Зависимость фрактальной размерности изображений биологических объектов от их морфологических и физиологических характеристик // *Актуальные проблемы информатики и информационных технологий: материалы Рос. (VI Тамб. межвуз.) науч.-практ. конф. Тамбов, 2002. С. 6-9.*
43. *Арзамасцев А.А., Слетков Д.В., Исаева И.В.* Связь морфологического параметра с основными характеристиками роста популяции микроорганизмов // *Исследовано в России: электронный журнал.* 2003. Т. 178. С. 2150-2156. URL: <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2003/178.pdf>.
44. *Арзамасцев А.А., Слетков Д.В., Ушакова Е.В., Исаева И.Ю.* О существовании зависимости фрактальной размерности изображений биологических объектов от их морфологических характеристик // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. Тамбов, 2003. Т. 8. Вып. 1. С. 189-190.*
45. *Арзамасцев А.А., Слетков Д.В., Ушакова Е.В., Исаева И.Ю.* О существовании зависимости фрактальной размерности изображений биологических объектов от их морфологических характеристик // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. Тамбов, 2003. Т. 8. Вып. 1. С. 189-190.*
46. *Арзамасцев А.А.* Компьютерное моделирование саморегулирования температуры в популяциях микроорганизмов. Сообщение 1: периодический процесс // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. Тамбов, 1996. Т. 1. Вып. 1. С. 71-77.*
47. *Арзамасцев А.А., Слетков Д.В.* Зависимость морфологического параметра от основных характеристик роста колонии микроорганизмов // *Интеллектуализация обработки информации. ИОИ-2004: тез. докл. Междунар. науч. конф. Симферополь, 2004. С. 17.*
48. *Слетков Д.В.* Связь морфологического параметра с основными характеристиками роста популяции микроорганизмов // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. IX Державинские чтения: материалы науч. конф. преподавателей и аспирантов. Тамбов, 2004. Т. 9. Вып. 1. С. 157-158.*
49. *Арзамасцев А.А., Андреев А.А.* Математические модели кинетики микробиологического синтеза: возможности использования и новые подходы к разработке // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. Тамбов, 2000. Т. 5. Вып. 1. С. 111-123.*
50. *Арзамасцев А.А., Андреев А.А.* Математическое моделирование и оптимизация процесса роста микробной популяции на основе фазовой гетерогенности клеточного цикла // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. Тамбов, 2002. Т. 7. Вып. 2. С. 303-307.*
51. *Арзамасцев А.А., Андреев А.А.* О возможности использования различных моделей кинетики биосинтеза // *Биофизика.* 2001. Т. 46. Вып. 6. С. 1048-1061.
52. *Гаузе Г.Ф., Витт А.А.* О периодических колебаниях численности популяций. Математическая теория релаксационного взаимодействия между хищниками и жертвами и ее применение к популяции двух простейших // *Изв. АН СССР. Отд. мед. мат. и естеств. наук.* 1934. № 10. С. 1551-1559.
53. *Слетков Д.В., Арзамасцев А.А.* Дискретная математическая модель формообразования колонии микроорганизмов, растущих на плоскости // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. Тамбов, 2005. Т. 10. Вып. 2. С. 193-195.*
54. *Слетков Д.В., Арзамасцев А.А.* Дискретная модель роста популяции микроорганизмов на плоскости // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. X Державинские чтения: материалы науч. конф. преподавателей и аспирантов. Тамбов, 2005. Т. 10. Вып. 1. С. 112.*
55. *Слетков Д.В., Арзамасцев А.А.* Морфология и кинетика роста колоний микроорганизмов на плоскости. Результаты вычислительного эксперимента // *Вестн. Тамб. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. Тамбов, 2005. Т. 10. Вып. 3. С. 277-291.*

Поступила в редакцию 27 марта 2009 г.

Sletkov D.V. Mathematical model of biological objects colonies growth on a plane and its fractal analysis. In the work the discrete mathematical model of biological objects colony growth on a plane is considered. The model is developed on a basis of agent approach. Results of computing experiments have allowed revealing correlations between morphological and kinetic characteristics. For an estimation of morphological characteristics calculation of fractal dimension of images is used.

Key words: mathematical model; fractal analysis; growth of colonies on a plane.