

MATEMATISKE MODELLER FOR PERIODISK SELEKTION  
I ESCHERICHIA COLI.

Projektrapport af:

Hanne Lisbet Andersen,  
Ole Richard Jensen,  
Klavs Frisdahl.

Vejledere:

Jørgen Larsen, 1982.  
Anders Hede Madsen, 1983.

**TEKSTER**  
fra

**IMFUFA**

**ROSKILDE UNIVERSITETSCENTER**  
INSTITUT FOR STUDIET AF MATEMATIK OG FYSIK SAMT DERES  
FUNKTIONER I UNDERVISNING, FORSKNING OG ANVENDELSER

IMFUFA , Roskilde Universitetscenter, Postbox 260, 4000 Roskilde.

MATEMATISKE MODELLER FOR PERIODISK SELEKTION I  
ESCHERICHIA COLI.

Af

Hanne Lisbet Andersen,  
Ole Richard Jensen,  
Klavs Frisdahl.

Vejledere

Jørgen Larsen, 1982  
Anders Hede Madsen, 1983.

IMFUFA tekst nr. 66/83, RUC. 151 sider. ISSN 0106-6242

---

ABSTRACT:

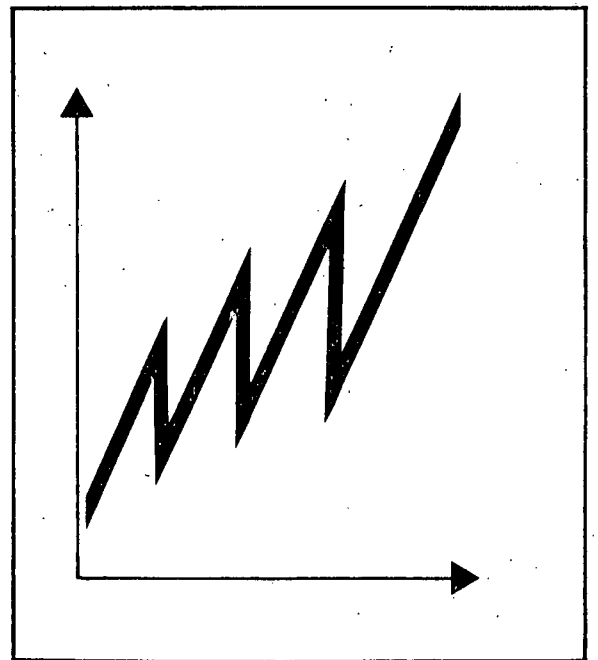
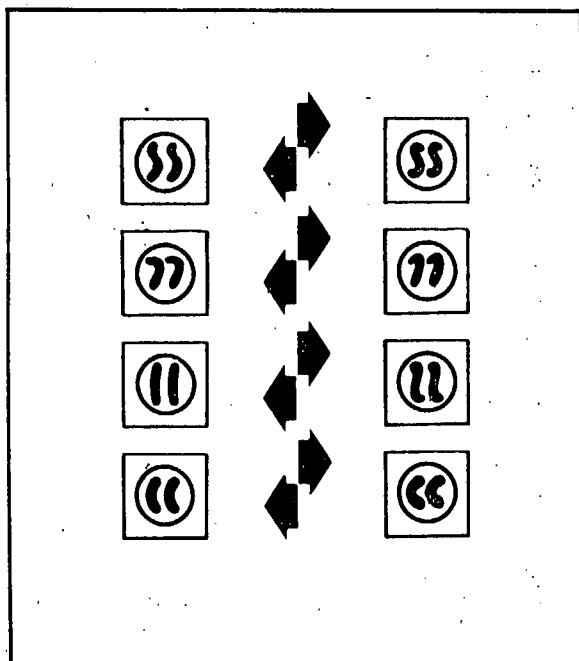
Projektet er et modul II projekt på RUCs matematik overbygning.

Projektets første del giver en generel behandling af det matematiske model-begreb, modellens anvendelse og udvikling i videnskabelige og samfundsmæssige sammenhænge. Og der præsenteres væsentlige modelfilosofiske/teoretiske begreber.

Projektets anden del indeholder overvejelser for opstillingen af en model for periodisk selektion i E. coli. Modellens genstandsområde og de praktiske overvejelser omkring opstillingen af modellen , herunder forholdet mellem stokastiske og deterministiske model-elementer, præsenteres. Endelig har vi forsøgt at vurdere vores model (og modellens) rolle i diskussioner mellem tilhængere af forskellige paradigmer indenfor evolutionsteorien.

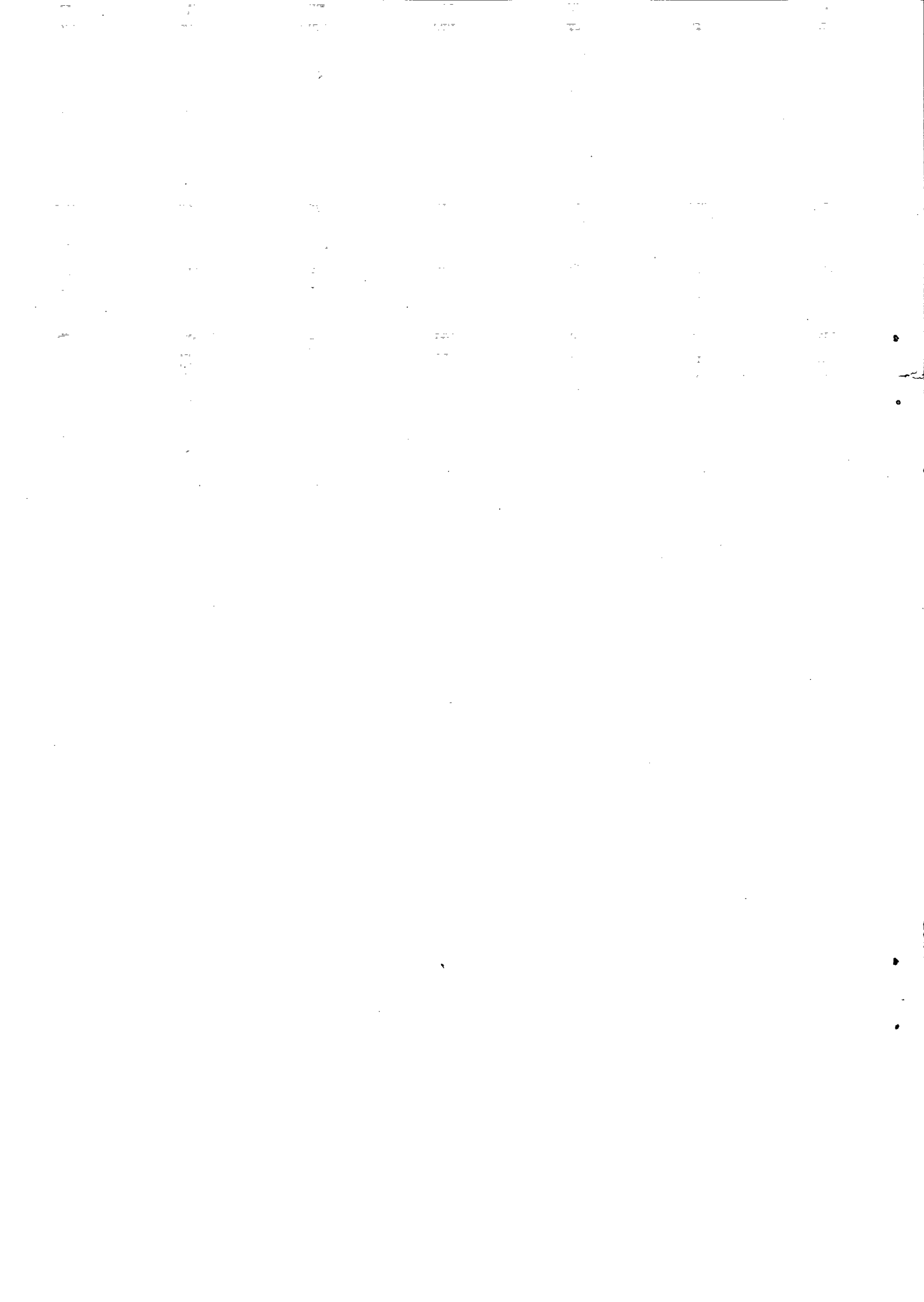
Foråret 1983.

# MATEMATISKE MODELLER FOR PERIODISK SELEKTION I ESCHERICHIA COLI



MATEMATIK OB-RUC-1983

HANNE KLAUS OLE



## INDHOLDSFORTEGNELSE.

	s.
<u>FORORD.</u>	5.
<u>INDLEDNING OG FORMÅL.</u>	7.
<u>DEL I.</u>	9.
<u>"STYKKER TIL EN MODELFILOSOFI".</u>	
<u>INDLEDNING TIL DEL I.</u>	11.
1. <u>"STYKKER TIL EN MODELFILOSOFI", MODELBEGREBET.</u>	13.
1.1. Modellers relation til virkeligheden	14.
1.2. Modelleringsprocessen. Forholdet mellem modellør og model.	16.
1.3. Modeltyper opdelt efter matematisk struktur.	22.
1.4. Matematiske modellers betydning for den vi- denskabelige udviklingsproces.	30.
1.4.1. Modeller og de empiriske videnskaber.	30.
1.4.2. Modeller og formalvidenskaberne.	36.
1.5. Modeller som erkendelsesredskab.	40.
1.6. Modellers anvendelse i politiske beslut- ningssammenhænge	42.
<u>DEL II.</u>	45.
<u>POPULATIONS BIOLOGISKE BETRAGTNINGER OG MODEL FOR PERIODISK SELEKTION.</u>	
<u>INDLEDNING TIL DEL II.</u>	47.
2. <u>POPULATIONS BIOLOGISKE BETRAGTNINGER - EMNEOMRÅDET.</u>	49.
2.1. Populationsøkologi.	50.
2.1.1. En beskrivelse og definition af begrebet vækst og de fundamentale egenskaber ved bakteriel vækst.	50.
2.1.2. "Lag"-fase (forsinkelsesfase).	53.
2.1.3. Den eksponentielle vækstfase.	54.
2.1.4. Den stationære fase.	55.
2.1.5. Dødsfasen.	55.
2.1.6. Øvrige modelkarakteristika.	55.
2.2. Populationsgenetik	56.
2.3. Periodisk selektion	60.
2.4. Chemostaten.	63.
2.5. Neo-darwinister versus non-darwinister.	65.

3.	<u>MODELLERING AF PERIODISK SELEKTION.</u>	S.	71.
3.1.	Submodellerne.		72.
3.1.1.	Vækstmodellen.		74.
3.1.2.	Substratmodellen		79.
3.1.3.	Mutationsmodellen.		81.
3.2.	Stabilitetsanalyse.		86.
3.3.	Diskussion af resultater og modelbedømmelse.		93.
3.4.	Principper for en stokastisk model for periodisk selektion i chemostat.		100.
4.	<u>MORALEN ER - ELLER ER DEN.</u>		105.
	<u>TILLÆG.</u>		109.
	APPENDIX 1. ESTIMERING AF PARAMETERVÆRDIER; INITIALISERING.		111.
	APPENDIX 2. TABEL OG GRAFER.		119.
BILAG 1.	PROGRAM I "SIMULA" TIL ANALYSE AF MODELLEN FOR PERIODISK SELEKTION.		133.
BILAG 2.	OVERSIGT OVER TILSTANDSVARIABLE; PARAMETRE OG HJÆLPEVARIABLE I VORES MODEL.		137
	LITTERATURLISTE:		139.

FORORD.

Dette projekt indgår som et modul II projekt på RUCs matematik overbygning. Projektet afspejler vore bestræbelser på at opnå en teoretisk indsigt i matematiske modeller, og i "deres funktioner i undervisning, forskning og anvendelse" samt vort arbejde med at opstille en konkret model på baggrund af biologisk teori og empiri.

Vi er tre matematik studerende, som lidt "tilfældigt" kom til at udgøre en gruppe. Vores tidligere studier er ret forskellige. Ole og Hanne har begge hovedfag fra KU i hhv. kemi og dansk, og Hanne har desuden medvirket i et modul I projekt på matematik OB. Klavs har afsluttet Nat-Bas, hvor han bl.a. har beskæftiget sig med mikro- og molekylærbiologiske aspekter, og med undervisning i differentiaallignings modeller på gymnasie-niveau.

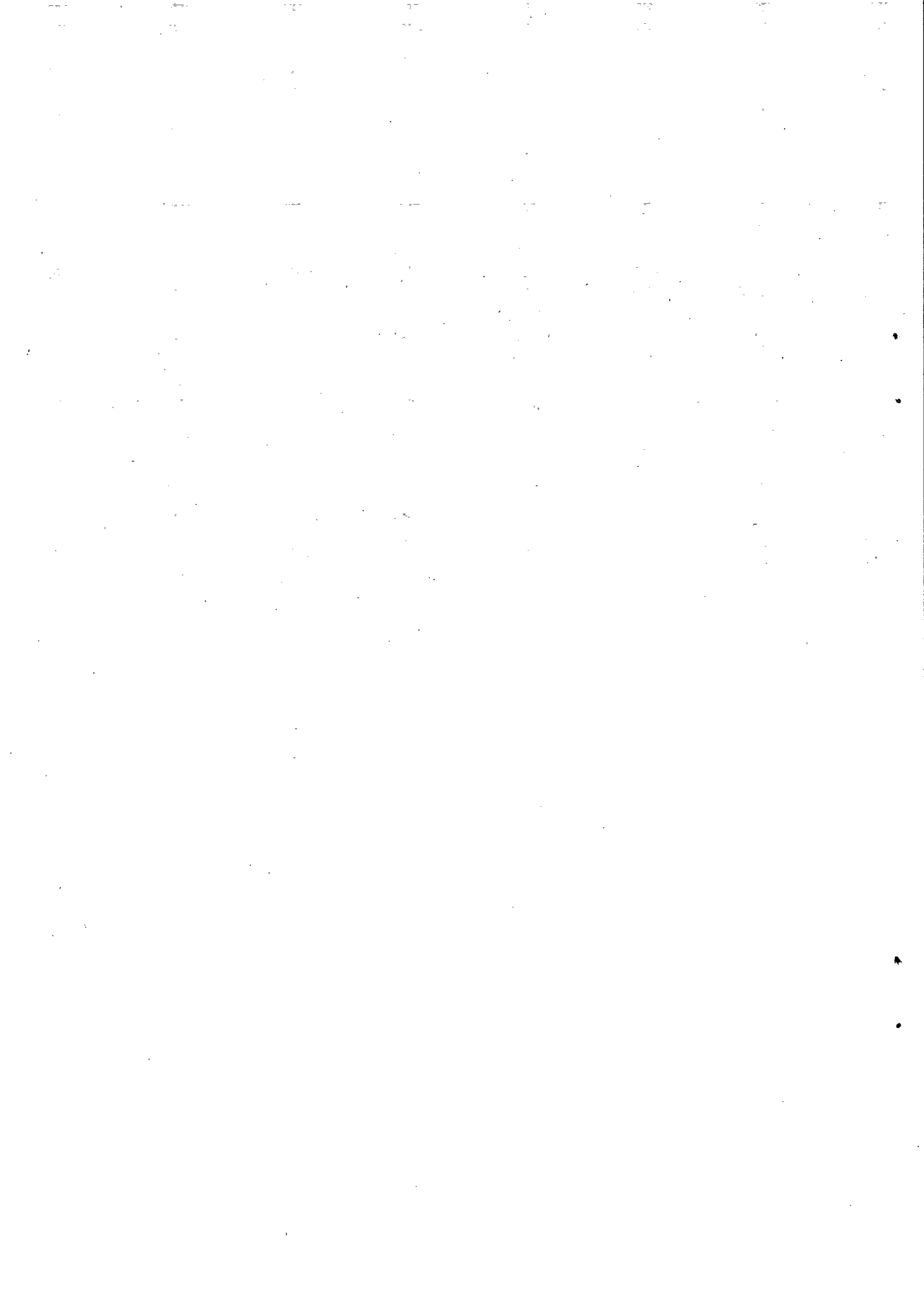
I omtalen af det for modul II projekter grundlæggende knudepunkt i studieordningen for matematik hedder det bl.a., at projektet skal indeholde:

"Matematisk modelbygning, herunder såvel stokastiske som deterministiske modeller og såvel selvstændig konstruktion som kritik af eksisterende modeller."

Ovenstående samt det imfufaske miljø i perioden september 1982 til juni 1983 har dannet rammen for dette projekt.

Dette projekt har været støttet af Edb-styrelsen med en bevilling (J.nr.: 00-730/1) til dækning af kørsler på RUCs dataanlæg.

Imfufateksten er en lettere revideret udgave af projekt-rapporten, især skal det bemærkes, at sidetallene er ændret.





## INDLEDNING OG FORMÅL.

Til opfyldelse af de formelle modul-krav og vores egne forventninger til et modul II projekt har vi opstillet følgende to-sidede formål for vores arbejde med projektet:

- 1) At opnå en generel forståelse af det matematiske model-begreb, modellens udvikling og anvendelse i videnskabelige og samfundsmæssige sammenhænge.
- 2) Selv at arbejde med en konkret modelbygnings-situation for at få en fornemmelse af modelbygningsprocessen, og for at få et indblik i modellens rolle i en konkret faglig sammenhæng.

Dette har vi opnået ved:

ad 1. i skitseform at lave en opsamling af de modelteoretiske/-filosofiske diskussioner, der er ført på Imfufa bl.a. via tekstserien og seminarrækken -og ved at inddrage supplerende modelteoretisk litteratur. Og

ad 2. at arbejde tværfagligt med en konkret biologisk problemstilling, der ligger i et grænseområde imellem to traditionelt meget matematisk orienterede områder af biologien (populationsøkologi og populationsgenetik). Og på baggrund af et specifikt biologisk fænomen at opstille en matematisk model for dette. Endelig har vi forsøgt at vurdere vores models (og modellens) rolle i diskussioner mellem tilhængere af forskellige paradigmer indenfor evolutionsteorien.

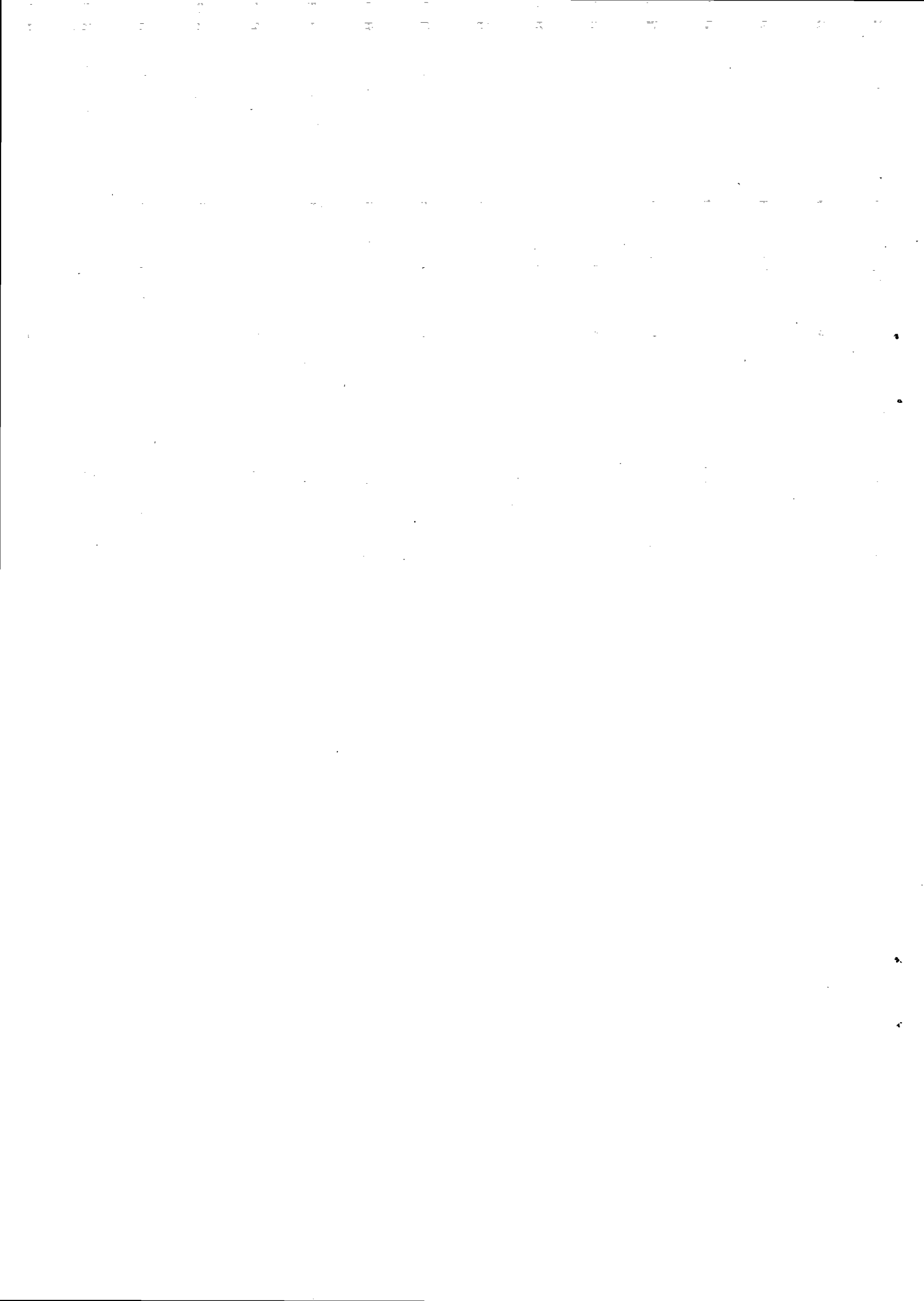
Vores problemløsning består således af to dele. Del I er en generel modelfilosofi, der danner baggrund for vores arbejde med den konkrete model i del II. Anden del indeholder således dels en beskrivelse af modellens genstandsområde, og dels de praktiske overvejelser omkring opstillingen af modellen, herunder forholdet mellem deterministiske og stokastiske model-elementer (jf. modulkravet).

Projektets anden del har således direkte relation til to emnekredse: "Sandsynlighedsregning og statistik" og "Differentialligninger". Til understøttelse af projektet har vi derfor etableret et samarbejde med 1-2 andre grupper om den første af emnekredsene for at integrere den i projektarbejdet, mens vi har satset på forhåndskendskab til differentiaalligningssystemer som udgangspunkt for projektet.

Under projektforsløbet har vi haft kontakt med andre grupper på centeret, der har kunnet hjælpe os med problemer af ikke matematisk karakter. Det gælder i første række Niels Thor Nielsen, Carlos Mora-Jensen og Henrik Ringholm Andersen, der alle er studerende ved Biologi OB, hvor de har arbejdet med evolutionsteoretiske aspekter af den biologiske problemstilling, der har dannet grundlaget for vores model-arbejde. Desuden har vi haft kontakt med Keld Helsgaun, der har udarbejdet et simuleringsprogram til analyse af vores model på RUCs data-anlæg, der er tilsluttet RECKU.

DEL I.

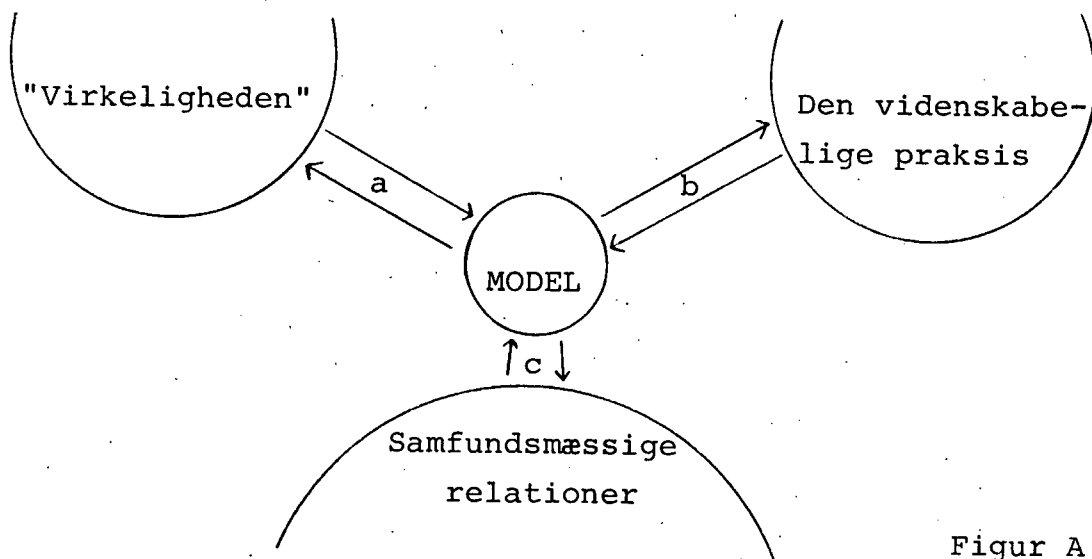
"STYKKER TIL EN MODELFILOSOFI"



INDLEDNING TIL DEL I.

En modelteori er en teori om modeller og om deres funktion i teoretiske, filosofiske og praktiske sammenhænge, hvor modeller anvendes. En teori om matematiske modeller indeholder således både aspekter af: modellens rolle i den videnskabelige udviklingsproces; modellens forhold til den virkelighed, som de er et billede af og modellens betydning i konkrete beslutningsprocesser.

Dette kan illustreres ved følgende figur:



Figur A.

- a. "filosofisk" synsvinkel på model problematikken.
- b. modellernes teoretiske betydning.
- c. modellens funktion ud af det videnskabelige univers.

Formålet med en matematisk modelteori er at skabe en ramme for modelkritik, og modeldiskussioner i det hele taget - i alle tre ovennævnte situationer. Vores intention er ikke at komme med et fuldstændigt teorisat til vurdering af modellens værdi, funktion og karakter. Med denne første del ønsker vi at præsentere en begrebsramme, der kan danne grundlag for en diskussion af modellens filosofiske, teoretiske og praktiske betydning.

- uden en modelteori vil det ikke være muligt at opstille evalueringskriterier for modeller; og
- uden evalueringskriterier vil det ikke være muligt at tage stilling til modellens erkendelsespotentialer eller mangel på samme.

Baggrunden for denne modelfilosofi er bl.a. erfaringer fra (andres) tidligere projekter og den løbende diskussion af modeller i Imfufas seminarrække, desuden er det karakteristisk for bøger om matematiske modeller, at de indleder med en generel "lomme-filosofi" om modellens rolle og relevans - som en understregning af bogens aktualitet. Kapitlet er således til en vis grad resumerende og samlende for de vidt forskellige aspekter af diskussionen af modeller, og den store flyvehøjde vil måske udviske det nuancerede landskabs konturer til fordel for en større sigtbarhed (- bare vi ikke kommer op i skyerne).

## 1. "STYKKER TIL EN MODELFILOSOFI", MODELBEGREBET.

Som en første tilgang til problematikken vil vi i det følgende definere 'model' og præcisere, hvad der i denne sammenhæng kan kaldes en matematisk model. Det er ikke væsentligt her at diskutere forskellige definitioner af 'model' idet de forskellige afgrænsninger blot vil give sig udslag i forskellige diskussioner (som forskellige præmisser er årsager til forskellige konklusioner). Men det er relevant at definere, hvad vi i det følgende vil betragte som en model, da det netop er præmissen for vores konklusioner.

Modeller forholder sig til virkeligheden på samme måde som "fænomener" i Platons verdensforståelse forholder sig til "idéer". Modellerne er et forsøg på at efterligne idealet i form af den originale materielle virkelighed - men forsøget er håbløst. Modellerne er kun et billede af en lille del af virkeligheden, og kan kun være det, hvis de skal fungere som et praktisk redskab. Vores verdensforståelse siger derimod, at verden er kompleks og kun kan forstås som sådan, men den kan tilnærmes ved abstraktion og idealisering (jf. afsnit 1.1).

"Fremmedordbogen" definerer bl.a. 'model' på følgende måde:

"model /.../ gengivelse, kopi af eksisterende ting i en lille målestok /.../ opstilling af hypoteser, forklaringer; teorier." (Brüel, 1974)

Heraf fremgår det, at modeller enten er

1) sproglige -verbalt eller skriftligt formuleret.  
eller

2) ikke sproglige - udtrykt i materiel form.

Hypoteser og forklaringer kan præsenteres i modeller af materiel form såvel som af sproglig form, så opdelingen er ikke parallel til definitionens opdeling. (Eks: Når de i TV.A. præsenterer udviklingen i Danmarks handelsbalance med udlandet i form af en række klodser, er det en materiel anskueliggørelse af ellers "ufattelige" beløbsstørrelser).

Matematiske modeller er derimod ikke materielle. En matematisk model består af en eller flere ligninger, samt af en række betingelser til initialisering og parameterfastsættelse, der så kan danne grundlag for en materiel (figurlig) repræsentation af modellens udsagn efter at modellen er fortolket for et givent sæt af parameterværdier og initialværdier. Byggestenene i matematiske modeller er dels de objekter (parametre og tilstandsvariable) og dels de strukturer (addition, multiplikation, differentielle størrelser (eks  $dA/dt$ ) osv.), der kæder objekterne sammen i et ligningsystem eller i et sæt af afbildninger.

I de følgende afsnit vil vi uddybe på hvilken måde objekter og strukturer er et billede af virkeligheden, og hvad det betyder for brugen af modeller, at de ikke er præcise afspejlinger af virkelige forhold.

### 1.1. Modellers relation til virkelighed n.

Matematiske modeller er symbolske repræsentationer af virkeligheden. De matematiske objekter og strukturer er defineret uafhængigt af den konkrete virkelighed, som de i modellen er et billede af, og det matematiske symbolsprog giver kun mening i kraft af det samlede matematiske univers. I modsætning til de materielle modeller kan de symbolske modeller kun tolkes i forbindelse med det symbol-univers, som de udspringer af. Den "klassiske" model af en NaCl krystal kræver af fortolkeren, at han ved, at de grønne og de sølvgrå kugler refererer til ioner i krystal-strukturen, og at "metal-pindene" er en forenklet (og praktisk) måde at illustrere de inter-ioniske kræfter i krystallen. Tolkningen af modellen kræver en indsigt i molekylteori (modellens emneområde), mens man ikke behøver at vide noget om de "elementer" (kugler og pinde), som modellen er bygget af. Modsat forholder det sig med symbolske modeller. De kræver yderligere en indsigt i det symbolske sprog af modellens fortolker. For de matematiske modeller gælder desuden, at man alene ud fra de givne forudsætninger kan manipulere med modellens objekter og strukturer, alene ud fra kendskabet til det



symbolske sprog, uden at ændre modellens udsagnskraft i forhold til emneområdet. Modellen kan evalueres på egne præmisser (se fx. afsnit 3.2). For de materielle modeller ville en tilsvarende manipulation kræve et kendskab til det, modellen er en model af. Det kan fx. være, at det betyder noget for krystal-modellens fortolkning; at nogle kugler er større end andre, eller at nogle kugler er grønne og ikke grå.

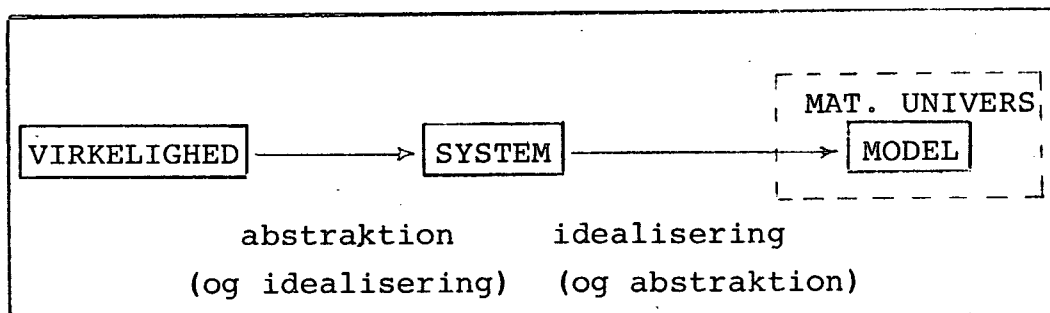
De materielle modeller er direkte et udtryk for virkelighedens strukturer. De har analogier i virkeligheden. De symbolske modeller indeholder et yderligere abstraktionsniveau i form af overgangen fra materie til tegn, og de indeholder derfor ikke tilsvarende analogier. I næste afsnit vil vi se nærmere på, hvordan den matematiske model opbygges; i det følgende vil vi se på, hvordan abstraktionsprocessen påvirker forholdet mellem model og virkelighed.

For en given virkelighed der skal modelleres, er det nødvendigt at udvælge de relevante/væsentlige strukturer som har betydning for udviklingen i virkeligheden. Disse udvalgte strukturer kalder vi systemet. Systemet består af de forhold, det skal medtages i modellen. (Vi skal senere se på, hvorledes systemets afgrænsning afhænger af modellens formål og basis; afsnit 1.4.1.) I systemet ses der bort fra de "irrelevante" aspekter i virkeligheden - de bortabstraheres.

I den eksponentielle vækstmodel (se lign. 1.3.I) bortabstraheres fx. de begrænsede ressourcer i miljøet (miljøets bærekapacitet). Man antager, at der rigeligt med plads og næring, og at denne "tilsnigelse" ikke får betydning for modellens udsagn i den forbindelse, hvori den skal anvendes.

Dette er imidlertid ikke et resultat. Systemet er ikke en model. De udvalgte strukturer skal repræsenteres vha. matematiske tegn, og dette indebærer en idealise-

ring af de virkelige sammenhænge. I eksemplet med den eksponentielle vækst er det en idealisering at sige, at væksten er proportional med populationens størrelse til tiden  $t$ , og ikke med størrelsen til tiden  $t-t_G$ , hvor  $t_G$  er generationstiden for individerne (dvs. den tid der går fra et individ fødes, og til det opnår fertilitet). Forholdet mellem virkelighed og model kan således illustreres på følgende vis:



Figur 1.1.A

Abstraktionen er karakteriseret ved, at man udvælger de væsentlige objekter og strukturer fra den virkelighed, man ønsker viden om og repræsenterer dem i systemet. Idealiseringen forekommer i beskrivelsen af systemet. Idealisering er tilpasning; gennemsnitsbetragtninger og små tilnærmelser er typiske idealiseringer.

Både abstraktioner og idealiseringer indebærer et informationstab, der netop adskiller modellen fra virkeligheden, og medvirker til at gøre modellen anvendelig. Men modellen har dermed også naturligt indbygget visse begrænsninger mht. udsagnskraft afhængig af informationstabets størrelse, og af på hvilket grundlag abstraktion og idealisering er foretaget.

## 1.2. Modelleringsprocessen. Forholdet mellem modellør og model.

Som vi gennemgik i afsnit 1.1 er modeller repræsentationer af virkeligheden eller rettere af dele af virkeligheden. Men denne repræsentation er ikke givet eller bestemt noget sted fra. Den afhænger alene af forholdet

mellem modelløren og det "modelunivers" (se afsnit 1.4.1), som han skaber modellen i. I det følgende vil vi præcisere modellørens rolle i modelarbejdet - i de forskellige trin i udviklingen og evalueringen af modellen.

Udgangspunktet for en model ligger et eller andet sted "ude i virkeligheden" (1). (De følgende tal i ( ) henviser til figur 1.2.B). Det kan naturligvis ikke lade sig gøre at beskrive og forstå alle de komplekse sammenhænge, der virker i et givent virkelighedsområde - og i så fald ville hele formålet med at bygge modellen også forsvinde. Det gælder altså om vha. den eksisterende viden (skab), at finde de væsentlige indre sammengænge i den afgrænsede del af virkeligheden (2). Hermann et al. (1982, p 11) beskriver det således:

"Derved fastlægges dels hvilke elementer fra virkelighedsområdet som kan tænkes at have interesse for denne hensigt. Dels bestemmes det hvilke kendte eller tænkte koblinger mellem elementerne der kan komme på tale som væsentlige for forehavendet, idet elementerne antages at være indbyrdes forbundet ved at de påvirker hinanden, afhænger af hinanden, indgår i relationer med hinanden."

Processen indebærer (jf. 1.1) uundgåeligt et informations-tab, men betydningen af dette for modellens udsagnskraft afhænger bl.a. af, hvordan man vil definere "væsentlige" i det ovenstående. Modellens elementer bestemmes alene af, hvad modelløren definerer som væsentligt og af hans interesse/formål med modellen. Et eksempel kan belyse dette:

"Nordsømodellen omfatter kun 11 af Nordsøens fiskearter samt en simpel model for beskrivelse af plankton og bunddyr. De arter, der indgår i modellen er valgt ud fra deres betydning for fiskeriet, ikke ud fra deres betydning for økosystemets stabilitet og dynamik." (Ravn et al., 1981, p. 71).

Heraf ses, at interesse/formål i denne sammenhæng udgør grundlaget for valg af modellens indgående elementer. Sådanne valg får betydning ikke blot for modellens udseende, men også for modellens udsagnskraft. (I afsnit 1.4.1 beskæftiger vi os yderligere med spørgsmålet om interesse/formål, og hvad der styrer disse).

De udvalgte elementer og koblinger kan eventuelt beskrives i en overbliksskitse vha. forskellige diagramteknikker som fx. System Dynamics (Forrester, 1971) eller Bond-Graph semiotikken (Christiansen, 1978 og 1979) helt afhængig af systemets karakter (2).

Chemostatforsøgene (jf. afsnit 2.3) er også et system for studiet af evolution på mikrobielt niveau. Udvalgte mikroorganismer vokser under unaturlige (idealiserede) betingelser for at muliggøre en effektiv styring og kontrol med hvilke faktorer, der påvirker systemets udvikling. Udvælgelsen af elementer og strukturer (abstraktionen) følges ofte af en idealisering af de betragtede fænomener. Idealiseringen finder sted for:

"... at gøre den senere modeldannelse overkommelig og overskuelig. Ved idealiseringen sker et ægte informationstab. Elementer og koblinger der har betydning for det udsnit af virkeligheden modellen skal indfange, omdannes, og nogle bortkastes måske endda." (Hermann et al., 1982, p. 12).

Denne idealisering sker tildels som forudsætning for de næste trin i processen: den matematiske formulering af elementerne og koblingerne. Ved matematificeringen - oversættelsen af systemet til matematik - vil man på den ene side være interesseret i en så simpel beskrivelse som muligt, men dette modsvares af ønsket om generalitet, præcision og realisme. Idealiseringen går i høj grad på afgørelser om hvorvidt parametre er konstanter, eller om de rettere burde beskrives som variable, der afhænger af systemets tilstand. (En bestemt parameter kan måske - under bestemte betingelser - siges at være konstant i et begrænset interval, og dette begrænser således modellens generalitet. Omvendt er det måske umuligt, velbegrundet at beskrive en parameters afhængighed af de øvrige tilstande (eks. sæson-variationer) og den kan derfor sættes som konstant, hvilket klart begrænser modellens realisme og præcision). Idealiseringen består således i en lang række praktiske eller nødvendige approximationer.

Efter "oversættelsen" foreligger modellen, men der rester stadig en del produktudvikling; en undersøgelse af om modellen er "god nok".

Det første trin til verifikation af modellen består i at undersøge den indre logik i modellen d.v.s., at undersøge om de matematiske strukturer reflekterer strukturerne i virkeligheds-området:

"Det vil sige, karakteristiske kvalitative træk ved modellens opførsel skal stemme overens med den bagvedliggende /.../ viden." (Ravn et al., 1981, p. 18).

Muligheden for en sådan analyse af modellens struktur og sammenligning med virkelighedens er selvfølgelig kun mulig i kraft af, at der findes en teori for virkelighedens struktur. Dette er ikke en empirisk kontrol, men en teoretisk kontrol af modellens logik!(4). Den første etape i modelbedømmelsen er altså ikke en konfrontation med virkeligheden, men kun med de teorier der (evt.) foreligger for fænomenets opførsel. Modellen må kalibreres før den kan afprøves. Parametrene skal estimeres, initialbetingelserne skal fastsættes, og der skal vælges en metode til fortolkning af modellen.

Estimeringen kan foregå på to principielt forskellige måder. Enten ved at man har et datasæt for en bestemt parameter, og man så vha. statistiske metoder fastlægger en middelværdi (og et usikkerhedsinterval) for parameteren. Eller ved at man "fitter" modellen til en given kurve eller sæt af data, så afvigelsen mellem model og empiri bliver mindst mulig. På sidstnævnte måde forsvinder muligheden for at vurdere modellen ved at sammenligne modellens resultater med den del af virkeligheden, som man har kalibreret efter. (5).

Afhængig af modellens art og kompleksitet vælges en metode til "løsning" eller fortolkning af modellen. Oftest vil dette være en numerisk analyse foretaget på en datamat, der følger en fastlagt algoritme. Algoritmens og datamattens kvalitet bestemmer i hvor høj grad simulationen stem-

mer overens med modellen. Fx. kan kontinuerte systemer kun simuleres ved, at man til diskrete tidspunkter beregner de forskellige tilstande eller hændelser. Hvis disse tidsrum bliver for store øges "algoritmens unøjagtighed", og hvis de bliver for små øges datamatenes beregningsusikkerhed, og simuleringstiden øges samtidig. (jf. Hansen et al., 1978, p. 160 og 168). For vurderingen af modellens præcision er det nødvendigt at kende størrelsen af den unøjagtighed, der kan tilskrives den numeriske analyse.

Efter kalibreringen af modellen foretages en sensibilitetsanalyse, som foregår efter følgende ide:

"Princippet heri er at undersøge, hvordan ændringer i en del af systemet (modellen) påvirker de andre dele af systemet. I praksis er det parameterfølsomheden, der testes. Det vil sige det prøves, hvordan ændringer i parametervektoren (vektoren bestående af modellens konstanter) påvirker løsningen." (Ravn et al., 1981, p. 18). (5).

Først efter en sensibilitetsanalyse er det rimeligt at sammenligne modellens resultater med det konkrete system. Dette trin i processen kaldes validation, idet det er modellens validitet, der undersøges. Mihram (1972, p. 626) beskriver dette trin i processen således:

"This is that stage of a model's development during which the responses emanating from the verified model are compared with corresponding observations of, and measurements from the actual systems in order to establish the verisimilitude of the model and the modeled."

Forskellige hypoteser for det modellerede system kan så testes, og effekter af kvalitative ændringer i systemets struktur kan måles. Modellen fungerer således som et erkendelsesredskab i forhold til virkelighedsområdet. Men i kraft af det informationstab, der er indbygget i modelleringsprocessen, er udsagnsområdet for modellen snævert afgrænset. Dette er en væsentlig pointe ved den senere anvendelse af enhver model.

Richard Levins (1966, p. 422) konkluderer om modelbygningsprocessen, at man som modellør må gøre sig klart, hvilken funktion modellen skal have, for det får betydning for de valg, der skal træffes for systemafgrænsningen.

Han opstiller tre alternative strategier for modelbygningen:

1. Sacrifice generality to realism and precision./.../
2. Sacrifice realism to generality and precision./.../
3. Sacrifice precision to realism and generality."

Hans påstand er følgende:

"It is of course desirable to work with manageable models which maximize generality, realism and precision toward the overlapping but not identical goals of understanding, predicting, and modifying nature, but this cannot be done". (p. 422).

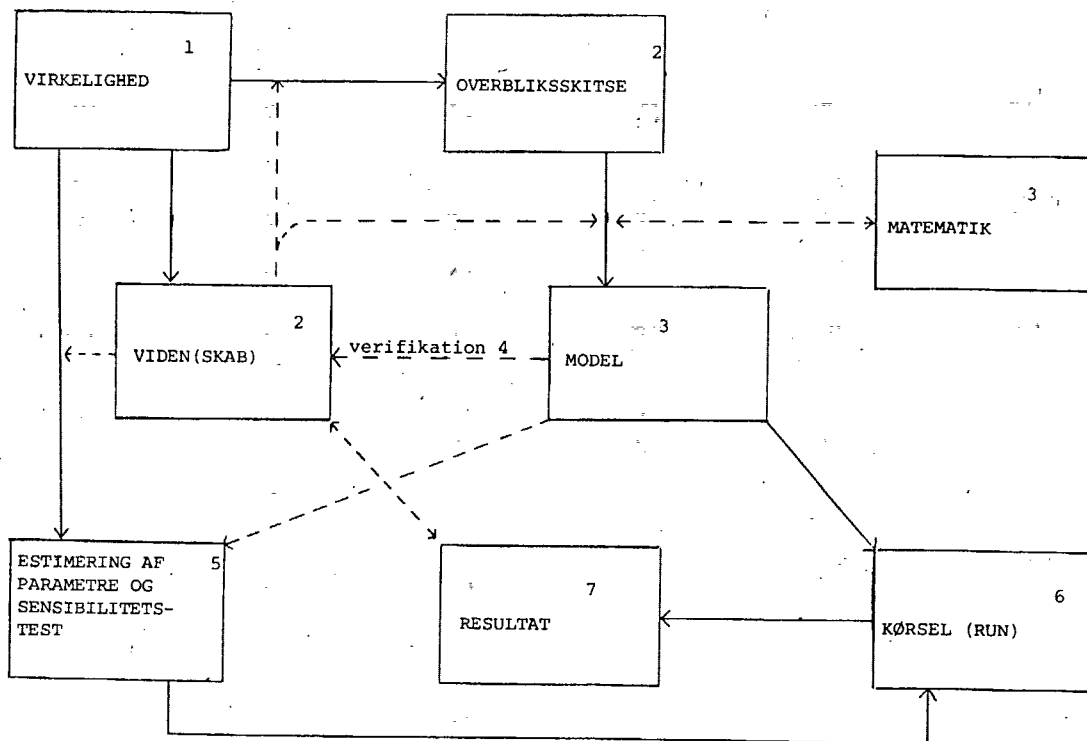
Følgelig må modellens funktion vælges i retning af generalitet, realisme eller præcision. Han definerer ikke de tre mål i modelbygningen yderligere end hvad der fremgår af påstanden, men det er heller ikke væsentligt.

<u>mål med model</u>	<u>krav til model</u>
"erkendelse"	generel.
"forudsigelse"	realistisk.
"modificere"	præcis.

Figur 1.2.A

Pointen er at modeller af samme emneområde vil fremtræde forskelligt afhængig af modellernes formål, og modelbygningen er således ikke et spørgsmål om at finde entydige svar (modeller), men om at udvikle egnede modeller, der afspejler modellens formål. (jf. første side i afsnit 1.2).

Den i det foregående beskrevne modelleringsproces kan grafisk beskrives som figur 1.2.B. De optrukne pile betegner udviklingsruten, mens de stiplede linier betegner redskaber eller påvirkninger i processen.



Figur 1.2.3

(Frisdahl et al., 1981, p. 42)

Ovenstående er en meget generel gennemgang af modelbygningsprocessen, der næppe svarer til nogen konkret modeludvikling. Formålet med gennemgangen har således også kun været at præsentere de elementer, som processen indeholder. Efterhånden som modelarbejdet skrider frem revideres flere af leddene, og processen vender tilbage igen og igen.

### 1.3. Modeltyper opdelt efter matematisk struktur.

Det matematiske indhold i modeller varierer stærkt, fra simple sammenhænge som i Newtons 2. lov ( $F = ma$ ) til komplicerede, vanskeligt overskuelige sammenhænge som fx. Nordømodellen med mere end trehundrede koblede differentiaalligninger (Ravn et al., 1981, p. 53). Selvfølgelig siger den matematiske struktur i en model ikke noget om modellens teoretiske grundlag. Man kan fx. opstille en model for en bys tiltrækning på beboere i omkringliggende bebyggelser (forstæder), og denne geografiske "planetmodel" vil stort set følge samme lovmæssighed som Newtons



gravitationsmodel for massetiltrækning, (Booss, 1982). I begge indgår afstandskvadratloven (divisor  $r^2$ ), men hvor gravitationsloven bygger på et solidt teoretisk grundlag, må den geografiske model betegnes som en fænomenologisk model: Der sker ikke brud med byplanlæggernes paradigme, hvis eksponenten i  $r^2$  ændres til fx. 2,01 eller 1,99 men hvis den i Newtons model ikke er eksakt 2, vil dette stride mod grundlaget i den klassiske mekanik. De to modeller kan altså ud fra et matematisk synspunkt betragtes som værende af samme type, men ud fra et modelteoretisk og praktisk synspunkt må de betragtes som værende væsensforskellige.

Det ses således at en modelinddeling, der udelukkende bygger på opdeling efter matematisk struktur, normalt ikke siger noget om overvejelserne (teoretiske og praktiske), der har ført frem til den pågældende model. Denne side kommer frem når man ser på modellens ståsted i relation til teori og virkelighed (jf. afsnittene 1.1 og 1.4), så denne side lader vi stort set ligge i dette afsnit og ser nærmere på en inddeling, der har relation til det matematiske indhold i modellerne.

Afhængig af modellens funktion kunne en sådan første opdeling ske efter en skelnen mellem statiske og dynamiske modeller. De dynamiske modeller beskriver en udvikling i systemet i tid (og eller rum). De statiske modeller vil oftest være statistiske modeller; modeller hvormed man behandler et talmateriale ved hjælp af en passende statistisk metode. Det er fx. aktuelt ved parameterestimering.

Den øvrige modelfilosofi er primært rettet mod de dynamiske modeller, så vi vil derfor hellige resten af dette afsnit til disse. Med en dynamisk model søger man at sige noget om ændringer af forskellige variables tilstande (= tilstandsvariable) som funktion af tiden (= hjælpevariable). En opdeling der går på forskellige variationer af de dynamiske modeller er givet af Kossen (1979, p. 333).

Frit oversat ser hans opdeling således ud:

Kontrast grupper i matematiske modeller.

ustrukturerede	strukturerede
distribuerede	segregerede
deterministiske	stokastiske
kontinuerte i tid	diskrete i tid
non-gradient	gradient

Tabel 1.3.A.

En model vil i reglen kunne tilskrives en af betingelserne fra hver af de fem grupper i opdelingen, blot kan den ikke samtidig være to modstillede typer.

En populations størrelse kan beskrives ved antallet af individer eller ved biomasse, og afhængig af valget vil størrelsen være repræsenteret ved et naturligt tal eller nul eller ved et positivt reelt tal eller nul. Betragtes flere ( $n$ ) populationer, vil størrelsen af disse samlet kunne beskrives ved et  $n$ -dimensionalt talsæt svarende til et punkt i det  $n$ -dimensionale talrum (tilstandsrummet),  $\underline{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ , hvor  $\underline{x} \in \mathbb{N}_0^n$  eller  $\underline{x} \in \mathbb{R}_0^n$ , ( $\mathbb{N}_0 = \mathbb{N} \cup \{0\}$  og  $\mathbb{R}_0 = \mathbb{R}_+ \cup \{0\}$ ) og  $x_i$  er størrelsen af den  $i$ -te population ( $i=1, 2, \dots, n$ ).

I tabel 1.3.A går betegnelserne "distribueret" og "segregeret" netop på om man vælger at lade populationen være repræsenteret ved biomasse eller ved antal individer. I første tilfælde er tilstandsrummet kontinuert, i andet tilfælde er det diskret.

Almindeligvis vil det (for biologiske modeller) ikke betyde noget for modellens kvalitative forløb, om den er distribueret eller segregeret -for tilstrækkeligt store populationer, men i visse faser af væksten (specielt for mikroorganismer) er der væsentlige kvalitative forskelle på ændringen af biomasse og antallet af individer i populationen (jf. afsnit 2.1).

Det nederste par i tabellen (non-gradient-parameter/ gradient-parameter) siger noget om parametrene "struktur".

Non-gradient modeller opererer med generelle konstante parameterverdier mens gradient modeller er modeller, hvori sæson-svingninger, varierende miljø, individernes aldersstruktur (for populations modeller) osv. indgår i modelbeskrivelsen. Chemostatmodellen i kapital tre er en typisk non-gradient model, mens fx. Nordsømodellen indeholder gradienter på flere niveauer. I modellen er Nordsøen opdelt i flere zoner efter rumlig struktur med bund, mellemlag, og overflade; tilstandene (fiskekoncentrationerne) er opdelt i alderklasser, der afspejler deres størrelse; og endelig er et varierende miljø afspejlet i form af sæson-variationer mht. føde og gydning.

Betegnelserne struktureret /ustruktureret anvendes afhængigt af om modellen giver oplysning om typen af vækst i den pågældende tilstandsvariabel (typisk organisme). Er der tale om blot og bar registrering af en vækst (i biomasse), betegnes modellen som ustruktureret, og hvis "kvaliteten" af væksten tages i betragtning fås en struktureret model. Frederickson (1976, p. 1481) siger fx. om Monod-ligningen (se afsnit 3.1.1):

"Thus, Monod's model cannot account for lag phases, sequential uptake in substrates, or changes in mean cell size during the course of development of a batch culture. The reason for these failures of the basic model and its derivatives is that they make no explicit acknowledgement of the fact that the physiological state of cell changes in response to changed environmental conditions and so they contain no variables that measure the quality of the biomass of a population."

Pointen er herefter at udvikle sådanne strukturerede modeller, der indeholder variable, der måler biomassen kvalitativt. Disse modeller kan redegøre for effekten af ændringer i den kemiske sammensætningen af biomassen, men de kan ikke beskrive effekten af "geometriske" forandringer. (Frederickson, 1976, p. 1481). Bio-materialet skal således deles op i komponenter, og der skal formuleres reaktionshastigheder mellem de forskellige kemiske komponenter.

Den væsentligste opdeling i tabellen er imidlertid:

deterministisk	stokastisk
kontinuert	diskret

Dynamiske systemer udvikler sig enten kontinuert i tid (eller rum) eller ved diskrete hændelser. I det følgende vil vi tage tilfældet op med kontinuert tid, og eksemplarisk beskrive forskellen på to simple hhv. deterministiske og stokastiske modeller.

En deterministisk model er karakteriseret ved, at man ud fra kendskab til det behandlede systems tilstand og egenskaber til et givent tidspunkt principielt er i stand til at beregne systemets tilstand til et vilkårligt tidligere eller senere tidspunkt.

Med en stokastisk model vil man ikke kunne beregne systemets tilstand svarende til et talsæt for de indgående tilstandsvariable, men man vil få en sandsynlighedsfordeling for disse. Dette vil normalt bevirke, at stokastiske modeller bliver vanskeligere at håndtere end tilsvarende deterministiske. Det vil ofte også være sådan at deterministiske modeller kan beskrive store populationer tilfredsstillende, medens små populationer må beskrives stokastisk, men selv indenfor store populationer vil der forekomme hændelser, der ikke kan beskrives deterministisk (ex. i forbindelse med periodisk selektion).

Nedenstående gennemgang af hhv. deterministisk og stokastisk model for simpel fødsel og død skal dels præsentere de fundamentale forskelle på de to modeltyper og dels tjene som indledende gennemgang af de to grundmodeller i kapitel 3.

#### Deterministisk model for simpel fødsel og død.

1.3.I  $\frac{dx}{dt} = (v-u)x$

hvor  $x=x(t)$ ,  
 $v$  er vækstraten, og  
 $u$  er dødsraten.

Med løsningen:

$$1.3.II \quad x(t) = x(0)e^{(v-u)t} \quad (\text{som det måske er set før !}).$$

Dette er den traditionelle vækstmodel for de kontinuerte deterministiske systemer.

Stokastisk model for simpel fødsel og død.

Vi vil i det følgende ikke medtage alle udregninger idet de beskrives adskillige steder (ex. Ludwig, 1978 og Pielou, 1969), men præsentere de væsentlige træk ved modellen og sammenligne den med den deterministiske.

Lad  $X(t)$  være populationens størrelse til tiden  $t$ , og lad  $p_j(t)$  være sandsynligheden for at  $X(t)=j$ . Hvis vi herefter betragter et tilstrækkeligt lille interval  $(t, t+\Delta t)$  så sandsynligheden for netop én fødsel eller én død er hhv:

$$vX(t)\Delta t \quad \text{og} \quad uX(t)\Delta t$$

(hvor  $v$  og  $u$  har samme betydning som før). Sandsynligheden  $p_j(t+\Delta t)$  for at der er  $j$  individer efter  $\Delta t$  tid er for tilstrækkeligt små  $\Delta t$  værdier givet som en konsekvens af én af følgende tre hændelser:

- 1)  $X(t)=j$ ; der sker ingen hændelser i  $\Delta t$ .
- 2)  $X(t)=j+1$ ; hændelse i  $\Delta t$ : et dødsfald.
- 3)  $X(t)=j-1$ ; hændelse i  $\Delta t$ : en fødsel.

De tre hændelsers sandsynlighed betegnes med hhv.  $P_1, P_2$  og  $P_3$  og sandsynligheden for at  $X(t+\Delta t)=j$  er dermed givet som

$$1.3.III \quad p_j(t+\Delta t) = P_1 + P_2 + P_3$$

Sandsynligheden for én fødsel hhv én død i  $\Delta t$  givet at

$$X(t)=j-1 \quad \text{hhv.} \quad X(t)=j+1$$

er

$$(j+1)v\Delta t \quad \text{hhv.} \quad (j+1)u\Delta t.$$

Sandsynligheden for at  $X(t)$  er hhv.  $j+1$  og  $j-1$  er  $p_{j+1}(t)$  hhv.  $p_{j-1}(t)$ . Da en af situationerne 1,2 eller 3 skal fore-

komme er sandsynligheden for at hverken sker en fødsel eller en død givet ved

$$1 - [(j+1)u\delta t + (j-1)v\delta t]$$

Dermed er

$$1.3.IV \quad p_j(t+\delta t) = (j+1)u\delta t p_{j+1}(t) + (j-1)v\delta t p_{j-1}(t) + (1 - [(j+1)u\delta t + (j-1)v\delta t]) p_j(t)$$

Jf. 1.3.III. Ved at trække  $p_j(t)$  fra på begge sider, dividere med  $\delta t$  og lade  $\delta t$  gå mod nul har vi, at

$$1.3.V \quad \frac{d}{dt} p_j = (j-1)v p_{j-1} + (j+1)u p_{j+1} - j(v+u)p_j, \text{ for } j=1, 2, \dots$$

og

$$1.3.VI \quad \frac{d}{dt} p_0 = u p_1 \quad \text{for } j=0$$

Ligning 1.3.VI udtrykker sandsynligheden for at populationen uddør i intervallet  $dt$ .

Til beregning af middelværdien  $EX(t) = m(t)$  af den stokastiske variabel ses det pr. definition, at

$$EX(t) = \sum_0^{\infty} j p_j = \sum_1^{\infty} j p_j \quad \text{summation over } j \text{ lig } 0 \text{ og } 1 \text{ til uendelig.}$$

der differentieres

$$\frac{d}{dt} EX(t) = \sum_1^{\infty} j \frac{d}{dt} p_j$$

(I det følgende summeres  $j$  fra 1 til uendelig).

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} EX(t) &= \sum j(j-1)v p_{j-1} + \sum j(j+1)u p_{j+1} - \sum j^2(v+u)p_j \\ &= \sum (j-1)^2 v p_{j-1} + \sum (j-1)v p_{j-1} + \\ &\quad \sum (j+1)^2 u p_{j+1} - \sum (j+1)u p_{j+1} - \sum j^2(v+u)p_j \end{aligned}$$

Idet  $k$  sættes lig  $j+1$  og  $k$  summeres

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} EX(t) &= v \sum_2^{\infty} k^2 p_k + v \sum_0^{\infty} k p_k + u \sum_2^{\infty} k^2 p_k - u \sum_2^{\infty} k p_k \\ &\quad - v \sum_1^{\infty} j^2 p_j - u \sum_1^{\infty} j^2 p_j \\ &= (v-u) \sum k p_k \end{aligned}$$

$$1.3.VII \quad \frac{d}{dt} EX(t) = (v-u)EX(t) \quad \text{eller}$$

$$1.3.VIII \quad \frac{d}{dt} m(t) = (v-u) m(t)$$

Det ses heraf, at middelværdien af  $X(t)$  opfylder den deterministiske ligning 1.3.I. Men dermed er det ikke sikret, at 1.3.I er en rimelig repræsentation af 1.3.V. For at vurdere dette er det nødvendigt at kende spredningen på  $X(t)$ . Om spredningen  $\sigma$  kan det vises, at

$$1.3.IX \quad \frac{d}{dt} \sigma^2 = (v-u)m(t) + 2(v-u)\sigma^2$$

Men spredningen er ikke nok. (Hvis  $j=4$  er det ikke særlig godt at gætte på  $j=3$ , men hvis  $j=10^7$  så er det meget flot at gætte på  $j=10^7-1$ ). Derfor er det mere relevant, at se på kvadratet på den relative spredning  $\sigma^2/m^2$ .

$$1.3.X \quad \frac{d}{dt} (\sigma^2/m^2) = \frac{v-u}{m}$$

Ved at løse denne differentiaalligning, fås

$$1.3.XI \quad \sigma^2/m^2 = \frac{1}{a} \frac{v+u}{v-u} (1 - \exp -(v-u)t) \quad \text{hvor } a=m(0) \text{ og } \sigma^2(0)=0.$$

Hvis  $v > u$ , har  $\sigma^2/m^2$  grænseværdien

$$1.3.XII \quad \frac{\sigma^2(\infty)}{m^2(\infty)} = \frac{1}{a} \frac{v+u}{v-u}$$

Modellen 1.3.II kan derfor kun med rimelighed anvendes hvis  $a(v-u)$  er stor.

Hvis  $v < u$  medfører 1.3.XI at den relative spredning går mod uendelig for  $t$  gående mod uendelig, hvilket betyder at den deterministiske model ikke kan anvendes uden en risiko for betydelig usikkerhed.

Den her behandlede stokastiske model er en såkaldt Markov proces, idet den bygger på antagelsen om, at overgangssandsynligheden fra  $i$  til  $j$ :  $P_{ij}$  kan beregnes alene ud fra den aktuelle tilstand. Modellen tager altså ikke hensyn til "fortiden".

#### 1.4. Matematiske modellers betydning for den videnskabelige udviklingsproces.

Efter at have set på modellernes relation til den virkelighed, som de er et billede af (afsnit 1.1), og på hvordan modelbygningsprocessen forløber (afsnit 1.2), vil vi her beskrive hvordan modeller indgår i den videnskabelige praksis. Hvordan deres status er som heuristisk metode.

Det åbenbare formål med at udvikle matematiske modeller er at opnå en øget forståelse af det område, som man forsøger at beskrive med modellen. Disse områder vil vi i det følgende betegne som empiriske. Men denne modelleringsaktivitet betyder samtidig, at der også kan foregå en udvikling i "redskabsfagene" parallelt med den øgede modelleringsaktivitet. Modellerne kan altså betyde noget dels for det vidensfelt, der modelleres, og dels noget for den matematiske og datalogiske forskning. Disse to felter vil vi behandle hver for sig, idet vi først vil se på modellerne som erkendelsesredskab (1.4.1) specielt indenfor det område, der er dette projekts ramme - de populationsøkologiske og populationsgenetiske modeller. Dernæst vil vi se på, hvilken betydning model-aktiviteten har på dele af den matematiske og datalogiske forskning. (1.4.2).

Som nævnt ligger den primære interesse bag modeldannelsen uden for selve det matematiske univers. Interessen ligger i virkeligheden - ikke i matematikkens verden. Effekterne af modelbygningen står derfor i et direkte forhold til den empiriske videnskab, og som et "spin off" i forholdet til formalvidenskaberne.

##### 1.4.1. Modeller og de empiriske videnskaber.

Modeller anvendes indenfor utallige videnskabsgrene, der måske ikke alle er berettigede til at blive kaldt empiriske, men den matematiske behandling betyder under alle omstændigheder en kvantificering (estimering, jf. afsnit 1.2) af visse parametre på et større eller mindre empirisk



grundlag. De matematiske modeller har dog væsentlig forskellig betydning for de forskellige videnskabsgrene. Visse dele af den moderne fysik er fx. begrebsmæssigt direkte koblet til den matematiske formalisme og er som sådan fuldkommen afhængig af de matematiske metoder og tankegange, mens matematikken i andre dele af fysikken blot repræsenterer en praktisk formulering af idealiserede naturfænomener. Matematikkens betydning som instrument til teoriudvikling indenfor biologien fremgår klart af følgende citat:

"Die moderne intensive Entwicklung der Biologie beruht auf der engen und vielseitigen Wechselwirkung ihrer Methoden mit den experimentellen und theoretischen Methoden anderer Wissenschaften, /.../ Die anwendung der Mathematik in der Biologie wurde durch die zunehmende Kompliziertheit der wissenschaftlichen Theorien hervorgerufen, die zur Lösung der Hauptprobleme der Wissenschaft vom Leben erforderlich sind, solcher Probleme, wie Evolution und Organisation lebender Systeme". (Aktschurin et al., 1972, p. 13).

Det interessante er imidlertid ikke, at matematik anvendes i stigende grad, men hvordan det matematiske model-apparat fungerer i den videnskabelige praksis.

I det følgende vil vi indskrænke diskussionen til at omfatte det virkelighedsområde, der er rammen for projektets model-bygnings afsnit. Vi vil vurdere de matematiske modelers indflydelse på den populationsbiologiske forskning.

Fænomenet periodisk selektion er specielt et mikrobiologisk fænomen pga. bakteriernes små generationstider og pga. den nøje sammenhæng mellem genotype og fænotype (jf. kap 2).

Populationsbiologien er en opdeling efter biologiske og matematiske metoder på tværs af mikro/makro-biologi, og er altså ikke specifik for forsøg med bakteriekulturer, men dækker hele det modelområde, der beskæftiger sig med kvantitative (antalsmæssige) og kvalitative (genetiske, kemiske, evolutionære) ændringer i populationer. Periodisk selektion er et grænseområde mellem de kvantitative og de kvalitative teorier idet frekvensen af neutrale mutanter måles som en funktion af kvantitative og kvalitative

ændringer i kulturen. Vi vil ikke vurdere om diskussionen er repræsentativ for anvendelsen af modeller i almindelighed, men blot se på det konkrete område, der er relevant for den model-tekniske afdeling af projektet.

Vi vil se på, på hvilken måde de populationsbiologiske modeller adskiller sig fra hinanden. Vi vil karakterisere dem efter emne- eller genstandsområde og efter modellernes formål. Dette fører til en opdeling af populationsbiologien i en række modelunivers. Et sådant består af en række fænomener og dertil hørende matematik, der beskriver fænomenerne analogt (Højgaard-Jensen, 1980a, p. 17). Modeluniverset er således en samling af modeller til et givent genstandsområde, men adskilt af forskellige antagelser om områdets relevante elementer og strukturer (jf. afsnit 1.2).

Desuden vil vi se på hvordan modellernes basis og formål påvirker modellernes udsagnskraft.

"Modellens basis er det videnshistoriske grundlag, på hvilket modeldannelsen finder sted. Den akkumulation af erfaringer, som er gået forud. Formålet med modeldannelsen er derimod modellens aktuelle funktion i den samfundsmæssige kontekst hvori den finder sted." (Krista, 1981, p. 29).

Anvendelsen af matematiske modeller i økologien kan man ifølge Christensen (1981a, p. 18-) adskille i to skoler eller retninger -der dog ikke er væsentligt forskellige: Den evolutionære økologi, og systemøkologien. Den første betjener sig af simple modeller (forstået på den måde at systemet, de søger at beskrive, er simpelt) til at sige noget om de kvalitative ændringer, der forekommer i systemet, og de er dermed direkte koblet til den populationsbiologiske teori, som en slags analyseredskab. Modsat siger han om de systemøkologiske modeller:

"Systemøkologien derimod lægger vægt på præcision i forsøg på at konstruere komplicerede simulations modeller af økosystemer eller hele biosfæren." (Christensen, 1981a, p.18).

Det vil sige, at systemøkologien satser på en kvantitativ beskrivelse af systemet med det formål at kunne måle effekten af forskellige indgreb i systemet.

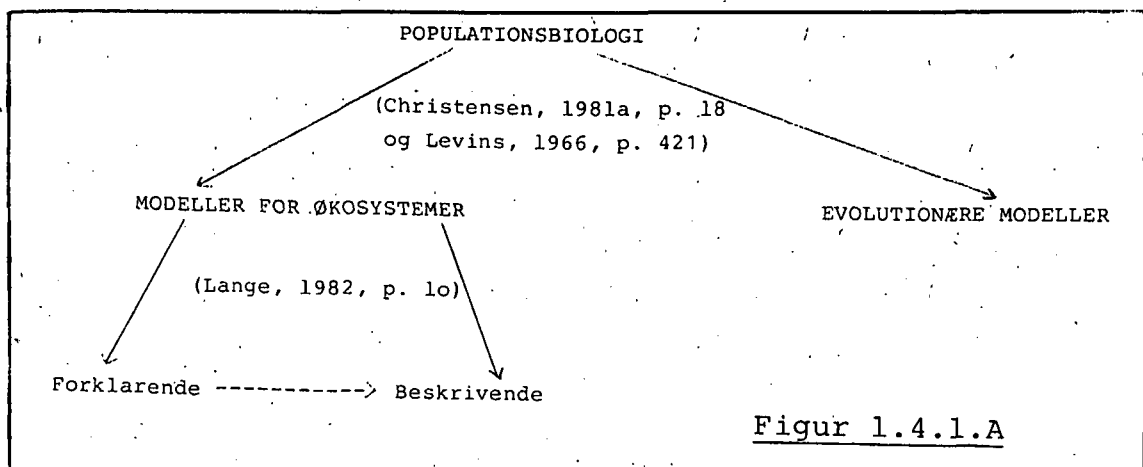
De matematiske modeller for økosystemers udvikling kan yderligere opdeles i to tendentielt forskellige retninger afhængig af hensigten med modellerne. Hensigten eller formålet med modellerne er af afgørende betydning for de kriterier, der ligger til grund for udvælgelsen af elementer og koblinger i systembeskrivelsen (jf. afsnit 1.2).

Om hensigten med modeldannelsen skriver Troels Lange bl.a.:

"En forklarende hensigt udspringer af et ønske om at forstå egenskaber ved et økologisk system, dvs. at henhøre iagttagelige fænomener til "dybereliggende" årsager og "mekanismer", dvs. til iboende og invariante egenskaber ved objekterne og strukturerne mellem dem." (Lange, 1982, p. 10).

Modsat er den beskrivende hensigt med modellerne. Denne udspringer af ønsket om præcision i modelbeskrivelsen for at man vha. modeller kan vurdere forskellige effekter af ændringer eller indgreb i systemet. Modelbygningen er således karakteriseret ved en systematisk beskrivelse af overfladefænomener snarere end en repræsentation af årsagssammenhænge. Modelbeskrivelsen kan således udmærket være præcis, men da den ikke indeholder antagelser om det økologiske systems kausale virkemåde, kan en sådan model kun have beskrivelsesværdi og ikke forklaringsværdi.

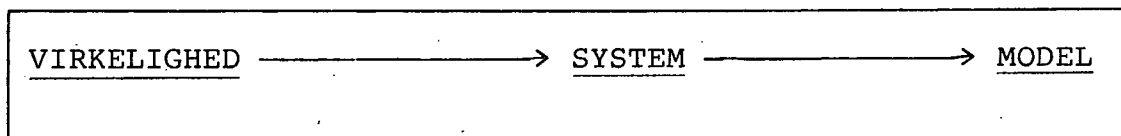
De "forklarende modeller" repræsenterer således de simple beskrivelser af generelle økologiske teorier og modellerne er derfor idealiserede i forhold til de virkelige økosystemer. Det er denne idealisering, de beskrivende modeller søger at ophæve ved at være modeller for virkelige og konkrete økosystemer.



Figur 1.4.1.A

Figuren på foregående side repræsenterer en skematisk opdeling af de matematiske modeller indenfor populationsbiologien, som vi har beskrevet i det foregående.

I afsnit 1.1 gjorde vi rede for det formelle forhold mellem modeller og den virkelighed, de beskriver i forholdet:



Figur 1.4.1.B

I det følgende vil vi tage dette forhold op i den konkrete sammenhæng i forbindelse med matematisk populationsøkologi. Det er altså spørgsmålet om:

"Hvordan og hvilket omfang kan udsagn, der udledes af den matematiske model tolkes som et udsagn om det økologiske system?" (Lange, 1982, p. 9).

Gennem det (i afsnit 1.1 og 1.2) omtalte informationstab fjerner modellen sig ved abstraktion og ved idealisering fra virkeligheden. Spørgsmålet er så på hvilket grundlag dette informationstab accepteres.

Systembeskrivelsen foregår (jf. figur 1.2.B) vha. emneområdets teoretiske beskrivelse. Dette er modellens teoretiske grundlag eller basis. Men dette er ikke fuldstændigt. Som modelbygger må man gøre antagelser om systemets struktur og om hvilke objekter, der er relevante for den konkrete model. Disse antagelser betegner Troels Lange (1982, pp. 8-) som modellens grader af "a priori teori-ladethed". Mængden og arten af a priori antagelser er bestemmende for modellens forklaringsværdi. Hvis antagelserne kan begrundes fx. med analoge situationer eller ud fra teorier for systemets kausale virkemåde stiger modellens umiddelbare troværdighed. "Ubegrundede" antagelser eller antagelser, der ikke repræsenterer en fælles forståelse for tilsyneladende uafhængige fænomener, øger kun modellens kompleksitet (og muligvis præcision), men beskriver kun de ændringer, der forekommer i systemet (Højgaard-Jen-

sen, 1980a, p. 18-). Modeluniverset "evolutionær økologi" er generelt karakteriseret ved denne kausale beskrivelse af systemets struktur formuleret i nogle enkle universelle genetiske teorier. Dette betyder for de a priori antagelser, som nødvendigvis må foretages, at de til en vis grad bygger på et erfaringsgrundlag om, hvad der er de virkelige og væsentlige træk ved systemet. Om teorigrundlagets betydning for modellens konklusioner siges:

"Er den almene teori relativt uudviklet, og er præcisionen i målingen af systemets tilstand lav, følger heraf at de af teorien afledte modeller må være relativt simple." (Christensen, 1981a, p. 21)

Modeller for komplekse økosystemer er derimod ikke simple. Det kan de ikke være i kraft af deres hensigt om størst mulig præcision. Modellernes basis er dels de idealiserede forklarende modeller, men i høj grad også a priori antagelser, der ikke i samme grad er teoretisk underbyggede. Systemøkologien er ikke karakteriseret (modsat fx. den evolutionære økologi) ved ikke at indeholde elementer af teoretisk økologi, men ved også at indeholde empiriske elementer eller relationer, som er rent gætteværk (jf. Christensen, 1981a, p. 21).

Mens de simple modeller primært sigter på en øget biologisk erkendelse og umiddelbart er apolitiske, er de komplekse kvantitative modeller for virkelige økosystemer udtryk for en øget trang til underlæggelse af naturen:

"Det er altså en erkendelse, der bygger over skemaet: Hvis jeg gør dit, gør naturen så dat. som jeg gerne vil have den til?" (Nørretranders, 1981, p-16)

Her vil vi nu se på, hvad dette betyder for den interne udvikling af (system-)økologien.

De økologiske modeller giver altså anledning til en polarisering med to vidt forskellige formålserklæringer, og deraf følgende forskellige modeller. De adskiller sig ved at være hhv. grundforsknings prægede eller anvendt forsknings prægede. Men grundforskning til grund for hvad?

Hvad er de aktuelle tendenser i den matematiske økologiske forskning?

For det første synes det ifølge Troels Langes (1982, p.128) videnskabssociologiske undersøgelse, at den matematiske økologi i stigende grad dyrkes af matematikere i matematiske miljøer. Dvs. at perspektivet i højere grad bliver matematisk end økologisk, og modellerne er i højere grad med til at udvikle modeltekniske og datalogiske færdigheder end øget økologisk forståelse. (jf. afsnit 1.4.2). For det andet er de "forklarende" modeller nødvendige (grundlag) for at kunne opstille og behandle de komplekse systemøkologiske modeller. Men som en konsekvens af økologiens uudviklethed forsøger man at hente erfaringer og "begreber" fra andre modeluniverser. Man forsøger at efterabe fysikernes erkendelsesideal og virkelighedsforståelse. (jf. Christensen 1981b, pp.13-14). På den måde forsvinder den holistiske synsvinkel, som økologernes selvforståelse hævder, idet man blot overtager traditionelle "lokal teoretiske" synsvinkler fra fysikken.

På længere sigt kan dette ikke føre til en væsentlig forøgelse af den økologiske teori, men nok til et øget udbud af økomanagement modeller!!

#### 1.4.2. Modeller og formalvidenskaberne.

I dette afsnit vil vi gå over til at se på hvorledes udviklingen i den matematiske og datalogiske forskning er påvirket af den stigende modelbygningsaktivitet. Matematik og datalogi er her opstillet som formalvidenskaber som modsætning til de empiriske videnskaber i foregående afsnit. De empiriske videnskaber er defineret ved modellernes genstandsområde, mens matematik og datalogi i denne sammenhæng kun er at betragte som redskabsfag eller hjælpevidenskaber. Vores intention med dette afsnit er ikke at komme med konkrete bud på en besvarelse af problematikken omkring, hvad der driver den moderne

forskning, men blot at gøre opmærksom på det samspil, der er mellem model og formalvidenskaberne, og at fremhæve nogle konkrete forskningsområder, der tildels er aktuelle i kraft af dette samspil.

Der er to aspekter af dette udviklingsforhold. Det første vedrører, hvorvidt bygningen af matematiske modeller giver anledning til ny matematisk "erkendelse". Om de empiriske videnskaber i visse situationer stiller krav om en ny matematik for at systemet kan beskrives på virkelighedens præmisser. Det bliver altså et spørgsmål om at udvikle det matematiske begrebsapparat for at reducere idealiseringsprocessens bidrag til det samlede informationstab.

Grundlæggende er det et videnskabshistorisk problem: i hvor høj grad bestemmer eller inspirerer det omgivende samfund den videnskabelige (her: matematiske) udvikling.

Videnskabshistorikerne er fundamentalt uenige om dette spørgsmål, der omtales som problemet om intern eller ekstern videnskabsudvikling. (jf. Kragh et al., 1981, p.178). For den matematiske videnskabshistorie er det af afgørende betydning for diskussionen om internalisme/eksternalisme at se på, i hvor høj grad matematikkens problemfelter er hentet (eventuelt via modeller) fra virkelighedens problemer, og om de matematisk formulerede strukturer afspejler parallelle virkelige strukturer. Denne diskussion kan imidlertid kun føres konkret i forbindelse med en analyse af den samtidige teknologiske, sociale og matematiske udvikling.

Mere konkret er det andet aspekt af forholdet mellem modeller og formalvidenskaber. Dette andet aspekt går på spørgsmålet om, i hvor høj grad den stigende modelleringsaktivitet kan siges at betyde noget for den "metodiske" matematik og datalogis udvikling. Med dette begreb sigter vi til den funktion, de formale videnskaber har som analyseredskab af modellernes "egenskaber" eller "opførelse". Forskellige grene af matematikken drejer sig bl.a. om analysen af sådanne komplekse systemer, som modeller

ofte repræsenterer. (Bohle-Carbonell et al., 1983).

Bernhelm Booss (1982; samt personlig kommunikation angående disposition for ovennævnte artikel) skitserer fire aktuelle udviklingsområder inden for den moderne modelanalyse og behandling. Opdelingen er intern matematisk/datalogisk, forstået på den måde at den modelanalyse, der ligger uden for det matematiske apparats område, ikke er medtaget:

- 1) debugging, test af software
- 2) sensitivitetsanalyse af parametervektor
- 3) diskretisering; approximationer i den numeriske procedure.
- 4) sensitivitet af modeller; invariant embedding

ad 1. Karakteristisk for den nye microprocessor teknologi er ikke alene de (i teorien) utrolige muligheder for automatisering og effektivisering af forskellige procedurer, det også slående, at der er så mange praktiske problemer med at realisere disse muligheder (ex. Post-terminalen, DORA - TV.A's automatiske optage og afvikle system, lønsystemer osv.). En væsentlig aktuell opgave specielt for datalogien er at udvikle sikrere metoder til test og fejlfinding i sådanne systemer.

ad 2. Som en del af modelverifikationen testes modellerens sensitivitet (jf. afsnit 1.2.(5)), dvs. følsomhed over for ændringer i datamaterialet. Det er fx. af afgørende betydning i optimering at have overblik, over hvor "signifikant" et givent maximum er i en given model.

ad 3. Den hidtidige udvikling i datateknologien medfører foruden 1) en øget tendens til "overforbrug" af numerisk analyse.

"The immense computerization in recent years has led to a kind of barbarism: the displacement of analytical methods and other tools and achievements of the rich mathematical culture by frontal computer simulation methods. At the same time the enormous amount of computer calculations has disclosed surprising weaknesses of classical numerical procedures and unexpected phenomena in the behaviour of mathematical systems." (Bohle-Carbonell et al., 1983).



I artiklen påpeger Bohle-Carbonell, Booss og Højgaard-Jensen en række diskretiseringsproblemer ved almindelige datateknikker, der anvendes til modelanalyse, og derfor advarer de mod udelukkende at lade modelvalidationen bestemmes af numeriske procedurer og empirisk kontrol.

ad 4. Indholdet i det fjerde punkt fremgår direkte af nedenstående citat:

"The choice of the model itself may be questioned: The model should be written down as one member in a family of models ("invariant embedding") and then the "resilience" and "flexibility" of the model may be tested. It was recently shown that not only small non-linear terms but also small time-lags can lead to substantially different system behaviour "

Intern korrespondance : Abstract (disposition) til artiklen Bohle-Carbonell et al., 1983; Dette punkt er blot ikke medtaget i den endelige artikel).

Ovenstående er en konstatering, af at udviklingen af matematiske modeller afføder en række problemområder af formel karakter og giver anledning til en "indre-matematisk" modelkritik.

Et andet område, hvor modelaktiviteten også influerer på det matematiske apparat findes i forbindelse med de statiske modeller (jf. afsnit 1.3). Kalibrering af modellen kræver et teoretisk analyseapparat ved estimeringen af parameterverdier. Selve eksperimentet/eksperimenterne til fremstilling af data, der kan danne grundlag for kalibreringen, og metoderne heri er udviklet som en del af den empiriske videnskab, men analysen af de fundne data er et statistisk problem. Statistikerens opgave er ud fra en given stikprøve (data-sæt) at sige, hvordan virkeligheden ser ud. I modelsammenhæng er statistik et redskab til måling af parameterverdiernes kvalitet og kan dermed medvirke til at give et billede af modellens validitet.

Vi kan på baggrund af ovenstående ikke slutte noget om udviklingstendensen i de formale videnskaber, men vi kan konstatere, at der er mulighed for en dialektisk proces i retning af en bedre rutine og en bredere forståelse for

forskellige modellers strukturer. Det er imidlertid vigtigt, at denne erfaring anvendes til kritiske analyser af modellerne frem for at udvikle modellernes kompleksitet i retning af det totalt uoverskuelige.

#### 1.5. Modeller som erkendelsesredskab.

Af afsnit 1.4.1 fremgår det, at formålet med modelbygningen er to-sidet. Enten retter det sig mod erkendelse af genstandsområdets kausale sammenhænge, eller også udvikles modellerne med det sigte at styre eller regulere systemerne, (lagerkontrol, økomanagement, katastrofemodeller osv.). Den første "type" retter sig ind i mod naturvidenskaben selv (i den forstand naturvidenskab kan betragtes som en afgrænset størrelse), mens styring eller kontrol på grundlag af modellernes konklusioner er orienteret ud af det videnskabelige felt.

I de to sidste afsnit i første del vil vi på baggrund af de forrige modelkritiske afsnit vurdere modellernes funktion i hhv. intervidenskabelig (1.5) og extravidenskabelig (1.6) sammenhæng.

Indbegrebet af modelmæssig erkendelse forekommer, når modellen integreres som en del af teoriapparatet; når modellen er blevet en integreret del af erkendelsen. De bedste eksempler på dette findes i fysik, der traditionelt er udviklet parallelt med matematikken. Eksemplet fra afsnit 1.3, Newtons gravitationsmodel, er karakteristisk for disse modeller. Modellen er i sig selv en radikal simplificering af virkeligheden (fx. reduceres jorden til et massemidtpunkt), og alligevel forklarer den på en gang en række accepterede men (dengang) usammenhængende hypoteser (Galileis teori om det fri fald, Keplers teori om planeternes bevægelse, tidevandsperioder, pendulbevægelser osv., (jf. Kragh et al., 1981, p.43).

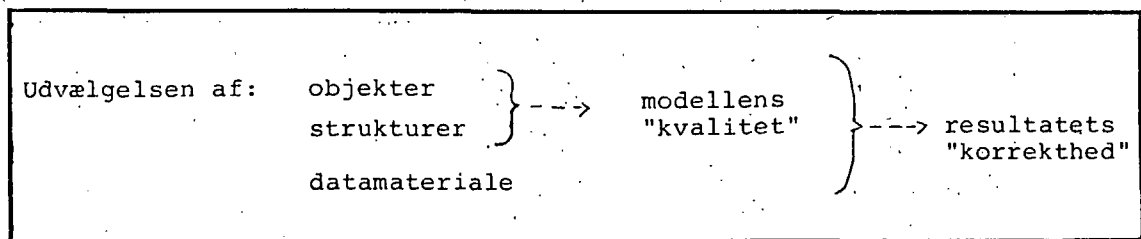
Men modelbaseret erkendelse er andet end teoretisk mekanik. I afsnit 1.1 gjorde vi rede for informationstab ved modelleringsprocessen. Newtons model reducerer jor-

den til et massemidtpunkt - en grov idealisering - men teoretisk velbegrunder, og dermed accepteres modellen som teori. Dette er betingelsen for, at modeller kan anvendes som videnskabeligt instrument. Afstanden mellem virkelighed og model måles i størrelsen af informationstab, men som eksemplet viser er det af lige så stor betydning for troværdigheden af modellernes konklusioner om virkeligheden, at abstraktioner og idealiseringer er velbegrunder.

Dette spørgsmål diskuterede vi i afsnit 1.4.1, hvor vi med populationsbiologien som case kunne konkludere, at abstraktioner og idealiseringer foretages med baggrund i det vidensgrundlag, modellen hviler på (modellens basis) og dermed på modeluniversets "modenhed". For spinkle teori-bygninger kan modeller kun lede til spinkle konklusioner, og på denne måde bider erkendelsen sig selv i halen. Troværdige modeller kan kun bygges i et veludviklet model-univers, hvor så hypoteser for genstandsområdets struktur kan testes i modellerne og dermed lede til ny erkendelse om genstandsområdet.

Udvælgelsen af modellens objekter og strukturer bestemmer entydigt modellens kvalitet, men i konkrete simuleringer er det til rådighed stående talmateriale af lige så stor betydning for resultatets "korrekthed", som modellens kvalitet.

Det kan illustreres således:



Figur 1.5.A.

Newtons model for massetiltrækning kan være nok så god, men hvis man sender en satellit til Uranus, og regner med at massen af planeten kun er 2/3 af virkelighedens masse,

ja så rammer satelitten ved siden af: Levins siger om forholdet mellem teori og model:

"A mathematical model is neither an hypothesis nor a theory. Unlike the scientific hypothesis, a model is not verifiable directly by experiment. For all models are both true and false. Almost any plausible proposed relation among aspects of nature is likely to be true in the sense that it occurs (although rarely and slightly). Yet all models leave out a lot and are in that sense false, incomplete, inadequate." (Levins, 1966, p.430)

Så længe modeller er modeller, og afstanden mellem system og model dermed er så betragtelig, at modellen ikke kan accepteres som verificeret teori, kan den ikke betegnes som sand eller falsk, men der er tale om grader af gyldighed, hvilket medfører, at vi må undlade at tale om modeller som eksakt videnskab i sådanne situationer. Modellerne er i forlængelse af det herskende paradigme, men ikke en del af det.

#### 1.6. Modellers anvendelse i politiske beslutningssammenhænge.

Overskriften på dette afsnit skal forstås meget bredt. Den dækker de matematiske modellers funktion som redskab i administration, planlægning, projektering, management osv.. Modeller som en metode til at strukturere (automatisere) beslutningsprocesser. Beslutningerne er politiske på flere niveauer: Der ligger en række politiske beslutninger i selve modelleringen ved valg af modellens udseende; fortolkningen af modellen er politisk i kraft af det subjektive element, der simpelt består i at vurdere, hvad der er positivt, og hvad der er negativt. Den kendsgerning, at selve udviklingen af modeller og anvendelsen af dem er forbeholdt en veluddannet og økonomisk velstillet "elite" med erfaring i modelbygning og med adgang til behandling af modeller, gør selve modeludviklingsarbejdet til et led i en politisk proces.

Ved anvendelsen af modeller til strukturering af beslut-

ningsprocesser er "strategien" for modelbygning allerede bestemt (jf. Levins, afsnit 1.2 figur 1.2.A). Modellerne skal anvendes enten til "forudsigelse" eller til at vurdere effekten af ændringer i systemets struktur, og strategien i modelbygningen bliver således at ofre generaliteten til fordel for præcision og realisme.

Som det fremgik i 1.4.1 er de komplekse systemøkologiske modeller netop resultatet af denne strategi. Konsekvenserne for modellerne er tydelige. Kravene om præcision og realisme udvider systemet til at omfatte elementer, der ikke er omfattet af genstandsområdets verificerede teori, men som antages at øge modellens præcision og realisme med beskrivelsen af de flere detaljer. Modeller, der på denne måde ikke er "videnskabelige", kan derfor rettere tænkes anvendt som autoritet end som egentligt argument. Dette gælder når ønsket er at fremme en bestemt politisk beslutning med modellen som argument.

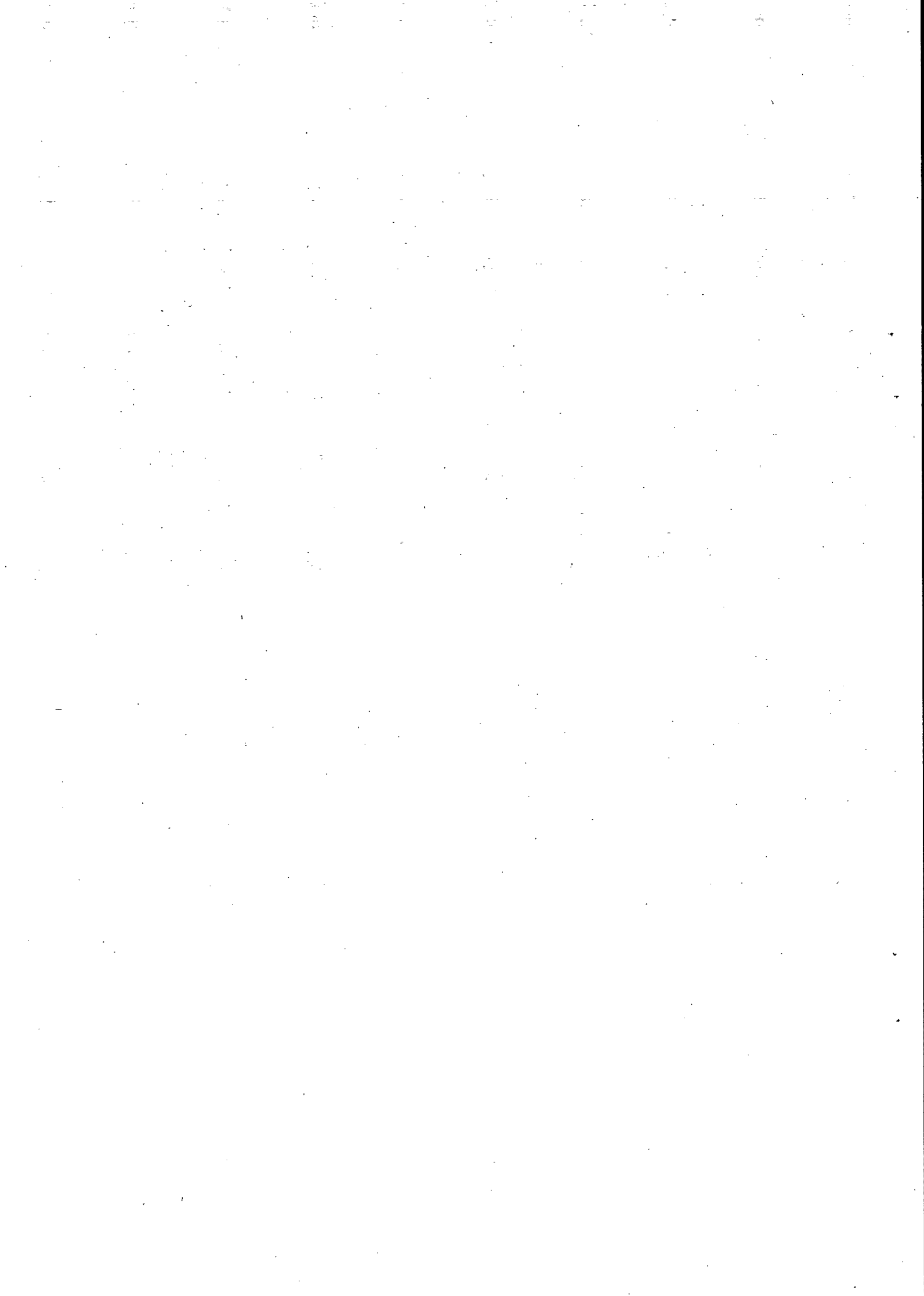
Anderledes forholder det sig med management-modeller. Formålet er her at rationalisere nogle rutiner med henblik på størst mulig effektivitet og dermed udbytte. En model for lagerkontrol og -styring til automatisk planlægning af produktionen og bestilling af varer må nødvendigvis bygge på pålidelige markedsundersøgelser til bedømmelsen af det fremtidige marked. Modellen er automatisk sikret en vis grad af funktionalisme, da man ikke vil planlægge produktionen efter det rene gætteværk; det drejer sig jo trods alt om penge. Disse modeller er således langt mindre "farlige" end de førstnævnte. Management-modeller favoriserer ganske vist monopoliserings-tendenser, da udviklingen og anvendelsen af modeller er en kapitalintensiv proces, men brugen af modellerne er selvregulerende, idet mindre troværdige modeller ikke kan garantere en effektiv forrentning af den bundne kapital. Denne selvregulerende effekt findes ikke ved anvendelsen af de førstnævnte "beslutningsmodeller". Modellerne kan anvendes som argument for hvad som helst, men i kraft af den autoritet, der ligger i det matematiske

univers, tillægges modellerne uberettiget stor værdi som argument.

Den (i teorien og efter den borgerlige selvforståelse) fungerende demokratiske beslutningsproces vil således ændre karakter med den stigende anvendelse af matematiske modeller som argument i debatter, fra det almene til det ekspertprægede og formynderiske. Det kritiske potentiale i modelfilosofien ligger i en imødegåelse af denne udvikling.

DEL II

POPULATIONSBIOLOGISKE BETRAGTNINGER  
OG MODEL FOR PERIODISK SELEKTION.





## INDLEDNING TIL DEL II.

I del I har vi diskuteret forskellige aspekter af modelbygget generelt, og i del II vil vi så nærmere beskrive den aktuelle model og baggrunden, herunder biologien, samt vurdere vores model. Disse ting sker i kapitlerne 2, 3 og 4.

I kapitel 2 giver vi en kort oversigt over emneområdet, populationsbiologien. Vi giver, hvad vi anser for det nødvendige perspektiv og baggrund for vores model indenfor områderne populationsøkologi og populationsgenetik samt en nærmere beskrivelse af det specielle genstandsområde periodisk selektion. Efter beskrivelsen af periodisk selektion vil vi inddrage diskussionen mellem "neodarwinister" og "non-darwinister", idet denne diskussion afspejler en kontrovers, der viser, hvorfor periodisk selektion er interessant.

I kapitel 3 tager vi fat på selve modellen, sådan som vi har opstillet den, og giver en diskussion af de idealiseringer og abstraktioner (jf. afsnit 1.1 og 1.2), der er foretaget, og en generel modelundersøgelse og vurdering.

Som tidligere nævnt var vores oprindelige idé at opstille en stokastisk model, hvilket ikke er gennemført, men vi prøver at opstille retningslinier for, hvordan vi kunne forestille os, at en stokastisk model skal "se ud".

I kapitel 4 prøver vi at opsummere vores erfaringer om modelbygning, sammenligne vores overordnede betragtninger vedrørende modeller (del I) med de praktiske erfaringer, vi har gjort ved selv at prøve at bygge en model.

## 2. POPULATIONSBIOLOGISKE BETRAGTNINGER - EMNEOMRÅDET.

Inden for populationsbiologien findes to traditionelt meget matematisk orienterede områder: populationsøkologi og populationsgenetik. Den konkrete biologiske problemstilling, periodisk selektion, som vi her arbejder med, ligger i et grænseområde mellem økologi og genetik. De to områder kan kort beskrives på følgende måde (jf. Levins, 1966, p.421):

I populationsgenetikken specificeres en population ved genotypefrekvensen uden reference til aldersfordeling, fysiologisk tilstand som afspejling af forhistorien eller populationens tæthed. Her behandles en enkelt population eller art, og evolution antages sædvanligvis at ske i et konstant miljø.

I populationsøkologien skelnes mellem flerarts-systemer, populationer beskrives mht. aldersfordeling, fysiologisk tilstand og tæthed. Her tages hensyn til miljøvariation, men arterne behandles som genetisk homogene, hvorved evolution ignoreres.

Disse to biologiske områder vil vi behandle separat i henholdsvis afsnit 2.2 og 2.1.

Formålet med at anvende matematiske modeller i populationsbiologien er oftest at få et mere præcist svar på biologiske spørgsmål, end det umiddelbart er muligt at få ved "blot" at vurdere empirisk materiale.

Modellerne, som repræsenterer forenkede generalisationer og matematiske abstraktioner (jf. kap. 1), kan yde bistand til forståelse af komplicerede problemstillinger. Selv om en model er ufuldstændig eller en stærk simplificering kan den få betydning for teoridannelsen, idet en matematisk model giver mulighed for større grad af præcision end en verbal formulering af et givent problem.

Om matematiske modeller bruges eller misbruges er et hyppigt forekommende diskussionsemne. Følgende citat

er et forsvar for anvendelse af modeller i økologien:

"Obviously one must study the behavior of simple models before modifying and complicating the first, simplest assumptions, and the simple models provide a basis for elaboration. Also, the way in which natural populations differ from these simple models in their behavior may suggest in what way the oversimplified assumptions are false and how they should be altered. Finally, if models are required for ad hoc predictive purposes, simple models are often adequate, even though we can feel no confidence that the underlying model gives a true explanation of the natural process being modelled." (Pielou, 1969, p.7)

En simpel model kan ikke give et realistisk billede af en kompliceret virkelighed - men måske medvirke til en udvidet erkendelse af det modellerede område.

## 2.1. Populationsøkologi.

I populationsøkologien beskrives populationers udvikling i tiden. Det er populationernes størrelse (evt. relative størrelse), der er interessante, som værende afhængig af de øvrige populationer og af miljøforandringer. Ændringer i systemets tilstand er således ensbetydende med vækst i populationernes størrelse (regnet med fortegn).

For dette projekt er specielt den mikrobiologiske vækst interessant, og vi vil i følgende afsnit give en uddybning af populationsøkologiens centrale vækstfaser.

### 2.1.1. En beskrivelse og definition af begrebet vækst og de fundamentale egenskaber ved bakteriel vækst.

Begrebet biologisk vækst kan defineres som:

"...an orderly increase of all the chemical constituents of an organism."

(Stainer et al., 1971, p.298)

En tilfældig tilvækst i masse (ex. en enkelt del af cellen begynder at vokse) kan altså ikke betegnes som vækst.

Vækst vil almindeligvis efterfølges af en celledeling. I flercellede organismer vil dette medføre en forøgelse af individets størrelse, og i encellede organismer vil dette føre til en forøgelse af populationens størrelse. Det er sidstnævnte tilfælde, vi vil interessere os for.

Bakteriel vækst kan måles på to måder, hvilket kan udtrykkes ved to forskellige parametre,  $M$  = celle-masse (biomasse) og  $A$  = antal celler. Der er ikke nogen simpel sammenhæng mellem de to parametre, og to vækstkurver for den samme population vil ofte være af mere eller mindre forskellig karakter afhængig af parametervalg. Dog er der overensstemmelse, når populationen er inde i en stabil periode. Der er to væsentlige forskelle på de to parametre, der repræsenterer vækst:

- 1) vægten af de enkelte celler varierer indbyrdes vs. celleantal, og
- 2) biomasse er en kontinuert parameter, mens celleantal (principielt) kun antager heltallige værdier.

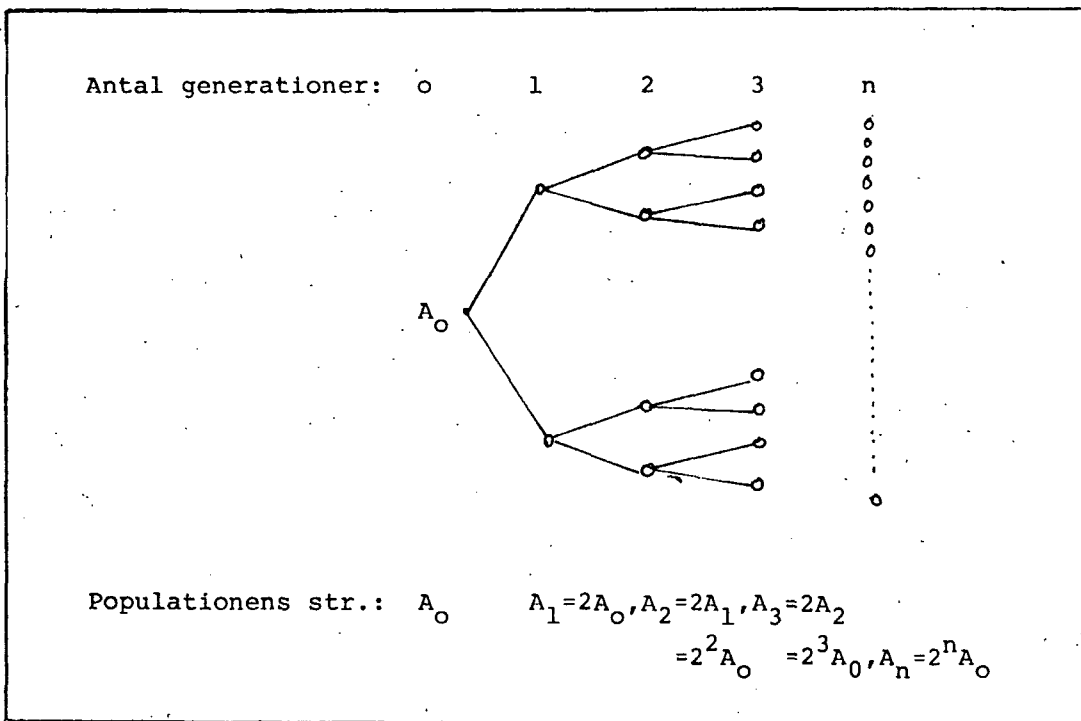
Disse forskelle vil dog oftest være uden betydning pga. det store antal celler.

Begge parametre måles i forhold til en fast volumen (ml). Ved bestemmelse af parameterverdier er det vigtigt at bemærke, at en del af bakterierne i mediet kan være døde eller ude af stand til at reproducere sig selv. Det kan derfor være nødvendigt at tage forholdet mellem de levende celler og den totale mængde celler i betragtning:

$$\frac{A(\text{reproducerende})}{A(\text{total})} \quad \text{eller} \quad \frac{M(\text{levende})}{M(\text{total})}$$

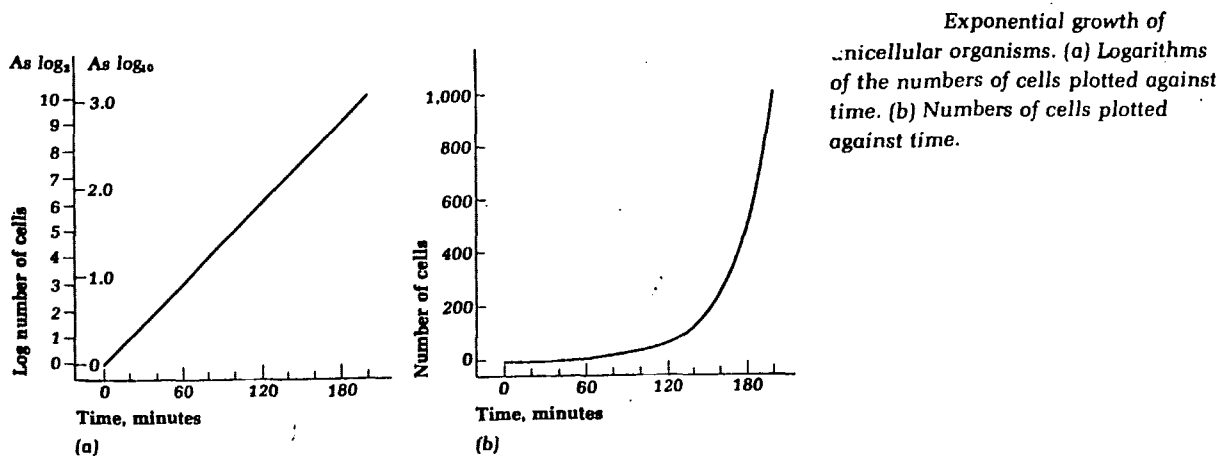
Det er bekvemt/indsigtsskabende at behandle et empirisk materiale for et vækstfænomen vha. en grafisk fremstilling. Derfor er det praktisk at have et overblik over de oplysninger, vi kan få ud af en given graf.

Hvis vi har en population på  $A_0$  individer, der formerer sig ved celledeling, kan udviklingen skitseres således:



Figur 2.1.1.A.

Heraf ses, at det er rimeligt at forvente en eksponentiel vækstkurve for disse bakterier. Ovenstående bygger ganske vist på diskrete observationer, og  $A$  er et naturligt tal, men i tilfælde hvor populationen er stor, og da tidsintervallet i eksemplet er tiden for en fordobling, må det være rimeligt at antage, at alle bakterierne har delt sig netop én gang (ikke nødvendigvis samtidigt). Det kan derfor forsvares at betragte en vækstkurve, der kontinuert beskriver udviklingen i tid.



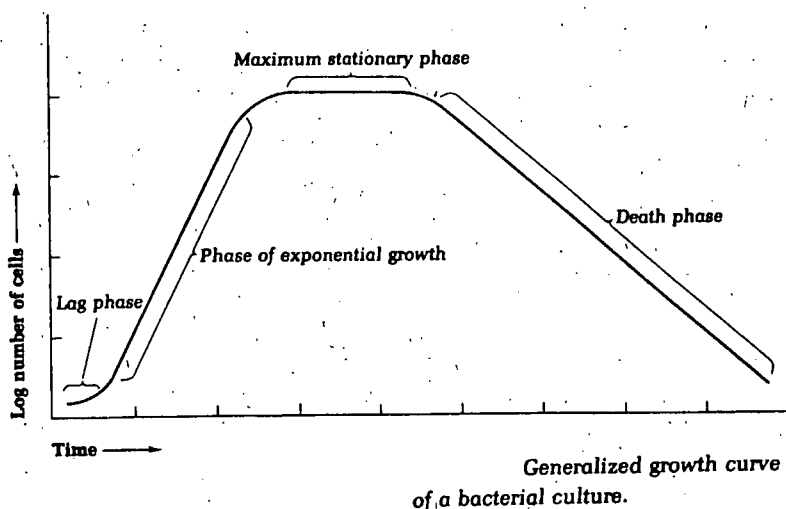
Figur 2.1.1.B

(Stainer et al., 1971, p.307)

Som eksemplet viste, og som det fremgår af figur 2.1.1.A vil en eksponentiel vækst udvise linearitet i et semi-log. koordinatsystem.

Af naturlige grunde udviser bakterier ikke ren eksponentiel vækst i mere end ganske korte perioder. Enten pga. mangel på plads, mangel på næringssubstrat eller fordi bakterierne udskiller toksiske affaldsstoffer begrænses væksten, og vækstkurven flader ud.

Hele det generelle vækstforløb for en bakteriekulturs udvikling under "isolerede" forhold kan beskrives vha. nedenstående kurve:



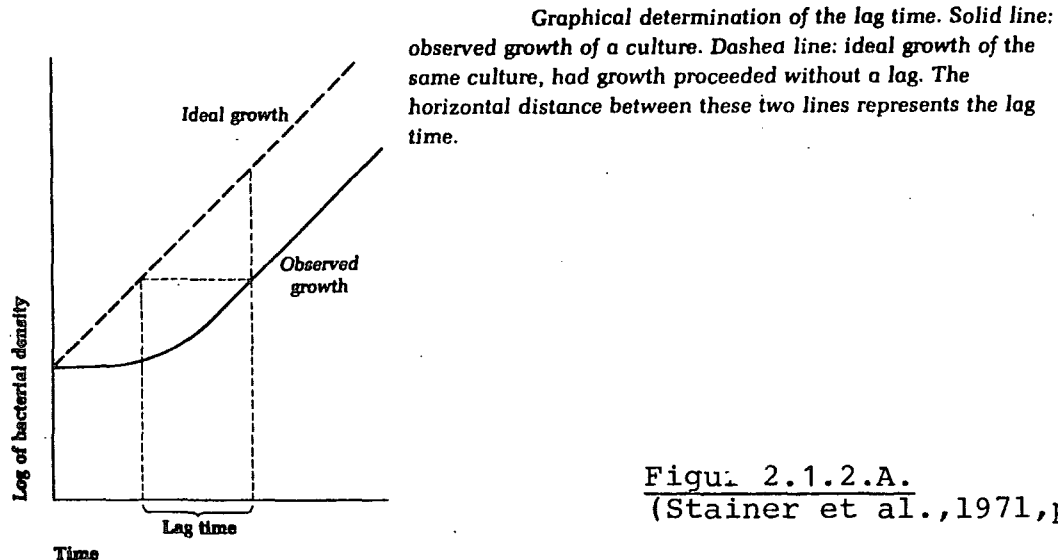
Figur 2.1.1.C  
(stainer et al., 1971, p.307)

Kurven viser fire væsensforskellige faser, der ikke alle behøver at komme til udtryk i en konkret vækstsituation. Vi vil i det følgende gennemgå de fire faser mhp. de oplysninger, de giver om en given bakterievækst.

### 2.1.2. "Lag"-fase (forsinkelsesfase).

Forsinkelsesfasen er den periode, hvor bakterierne indstiller sig på det (nye) miljø de er anbragt i. Det betyder, at hvis de før levede i et tilsvarende kemisk miljø, vil de med det samme kunne genoptage den eksponentielle vækst, men hvis bakterierne tidligere har væ-

ret i dvale eller voksende i et andet kemisk miljø, vil overflytningen resultere i en tilpasningstid (lag time - jf. figur 2.1.2.A). Tilpasningen består i at kunne udnytte det nye substrat, og dette kræver en række enzymer, der først skal syntetiseres, idet de evt. ikke var nødvendige (i så store mængder) i det første substrat.



Figur 2.1.2.A.  
(Stainer et al., 1971, p.309)

Størrelsen (længden) af forsinkelsen afhænger af 3 ting:

- a) forskellen på de to substrater (jo større kemisk forskel, jo større "lag")
- b) bakteriernes tilstand før overflytningen (vækst eller dvale)
- c) om forsinkelsen måles i forhold til masse eller antal.

Punkt c) hænger nøje sammen med punkt b), idet der er en betydelig forskel på bakteriernes størrelse, afhængig af om de er i vækstfase eller dvale, og "lag" målt i forhold til antal vil derfor være kortere end samme "lag" målt i forhold til biomasse.

### 2.1.3. Den eksponentielle vækstfase.

Denne fase begynder, når vækstraten har en konstant værdi. I denne fase er næsten alle celler levedygtige og lige store. Derfor vokser biomassen og antallet af cel-

ler parallelt som funktion af antal generationer. Størrelsen af vækstraten afhænger både af de miljømæssige faktorer og af de genetiske forhold.

#### 2.1.4. Den stationære fase.

Som tidligere nævnt (afsnit 2.1.1) vil den eksponentielle vækst hurtigt ophøre, hvis substratet ikke fornyes. Årsagerne kan være:

- 1) substratet opbruges
- 2) bakterierne udskiller toksiske affaldsstoffer.

Den givne årsag er af afgørende betydning for karakteren og varigheden af den stationære fase (nettovækstrate = 0). Hvis substratet opbruges vil det resultere i en tydelig vækstbegrænsning, og både A og M aftager. Hvis 2) er årsag, er overgangen fra eksponentiel vækst fasen ikke så tydelig, og mens antallet af levedygtige celler hurtigt indstiller sig på et konstant niveau, så kan M stadig vokse, da der kan produceres en del ikke reproducerende celler.

#### 2.1.5. Dødsfasen.

I dødsfasen må man skelne mellem 2 forskellige situationer: med og uden lysis (nedbrydning af bakterierne). I det første tilfælde vil A og M aftage parallelt, mens i det andet tilfælde M vil være konstant eller ganske langsomt aftagende, og A (antallet af reproducerende celler) vil aftage hurtigt.

#### 2.1.6. Øvrige modelkarakteristika.

Ud over at tage hensyn til vækstens karakter (jf. afsnit 2.1.1. til 2.1.5.) må populationsøkologiske modeller afspejle det miljø, i hvilket væksten foregår (jf. Levins, 1966, p. 421 - se afsnit 2). En enkel miljøbeskrivelse (fx. homogen, non-gradient, ustruktureret - jf. tabel 1.3.A.) vil øge modellens generalitet, men til beskri-



velsen af et konkret system vil modellen være urealistisk og dermed også upræcis. Det er netop populationsøkologiens opgave at kunne beskrive konkrete miljøer og dermed sikre en præcis systembeskrivelse. Dette foregår (jf. afsnit 1.4.1. og figur 1.4.1.A.) på baggrund af de enkle "forklarende" systembeskrivelser, men udvidet med en "struktureret" opdeling af arter og miljø i kategorier.

Karakteristisk for populationsøkologiske modeller er, at de beskriver homogene artsgrupper. Arterne kan variere i alder, størrelse osv., men de antages at være genetisk homogene og konstante, således at evolution ikke forekommer. For eukarioter (en- og flercellede organismer med cellekerne) vil dette oftest være en rimelig idealisering, men for visse systemer af prokarioter (levende organismer, der mangler en af en hinde omgivet cellekerne) vil mutationer forekomme med en sådan frekvens, at idealiserede modeller ikke kvalitativt kan reproducere forsøgsresultater. Disse aspekter bliver taget op af den anden gren af populationsbiologien, som vi beskriver i de følgende afsnit.

## 2.2. Populationsgenetik.

Populationsgenetikken er den del af den matematiske biologi, der beskæftiger sig med udvikling i den enkelte art. Udviklingen beskrives ikke i relation til artens samspil med andre arter og det øvrige omgivende miljø, men artens tilpasning til miljøet gennem den genetiske udvikling beskrives. Det er således arternes evolutionære udvikling og den genetiske variation, som populationsgenetikken behandler. Som nævnt i afsnit 2 er denne udvikling karakteristisk for det system, vi vil modellere, og populationsgenetiske modellementer er derfor nødvendige i vores model for systemet. Formålet med afsnittet er ikke at give indblik i populationsgenetiske modeller, men at beskrive de grundlæggende begreber, der er nødvendige for forståelsen og modelleringen af periodisk selektion.

Populationsgenetikens mål er at beskrive evolutionen, som den foregår på grundlag af artens naturlige variation. Evolution kan bestemmes som den udvikling, en population gennemløber fra generation til generation. Enkeltindivider gennemløber ikke nogen evolution, de er kun bærere af populationens genpulje (arvemasse). Wallace beskriver det således:

"Populations genetics is a branch of genetics that deals with the breeding structure and genetic composition of populations. Individuals, the transitory packages that encase the genetic endowment of a population at a given moment, are interesting to the population geneticist only to the extent that their differing reproductive successes mold this endowment." (Wallace, 1968, p.3)

Mange forskellige faktorer spiller ind i arternes evolution. De ændrede miljøforhold vil ændre populationens vækstbetingelser og dermed ændre konkurrenceforholdene mellem arterne. Tilfældige hændelser, som katastrofer, kan være årsag til væsentlige ændringer i artens sammensætning. Generne bestemmer i første række et individs tilpasning til et givet miljø (alt andet lige), og populationsgenetikken søger derfor at beskrive evolutionen på baggrund af forskellige geners frekvens i populationen (jf. Wilson et al., 1971, p-20). I en population kan der optræde flere forskellige gener, der alle koder for den samme egenskab, men effekten (evt. effektiviteten) af generne kan være forskellige. Sådanne ens-kodede gener kaldes allele, og kombinationen af et eller flere allele gener bestemmer individets tilpasning ("fitness") til et givet miljø.

Grundlæggende er populationsgenetikken bygget op omkring beskrivelsen af pattedyrs genetiske udvikling. Det genetiske materiale bestemmes her af et sæt kromosomer fra begge forældre, og tilsammen danner disse par af homologe kromosomer det nye individs genotype. Denne kønnede formering danner grundlag for den genetiske udveksling inden for populationen, og koblingen af flere gener er basis for den genetiske variation.

De fleste mikroorganismer ( således E. coli som vi beskriver) har ikke denne kønnede formering som fundamental egenskab. Udvekslingen af genetisk materiale mellem bakterier er langt mere "rodet" og derfor sværere at behandle generelt.

Principperne for de forskellige populationers udvikling er imidlertid de samme, selv om grundlaget - den genetiske variation - er forskellig. Generne bestemmer individets tilpasning til miljøet, og konkurrencen med de øvrige individer i populationen bestemmer, at de bedst "fittede" overlever. De enkelte allele gener tilskrives således en fitness-parameter, der er et udtryk for, hvorledes de betinger individets tilpasning. For individer, der har flere homologe kromosomsæt - og hvor egenskaberne således er bestemt af flere gener - tilskrives fitness parameteren det kombinerede genpar.

Udvælgelsen af bedst egnede individer på grundlag af variationer i fitness kaldes naturlig selektion.

Grundlaget for den genetiske variation og dermed for arternes stadige tilpasning til det ændrende miljø er pludselige ændringer i arvematerialet, mutationer. Wilson beskriver mutationernes rolle således:

"New units of genetic variation originate by gene and chromosome mutations, and by new combinations of these. Mutations thus create the raw materials of evolution, but by themselves do not cause more than trivial changes in gene frequencies, unless their rates are abnormally high. The bulk of evolution at the population level, that is, changes in gene frequency, is caused by a complex of other agents, of which by far the most important is natural selection." (Wilson et al., 1971, p.21)

Kun mutationer, der forekommer i den del af arvematerialet, der duplikeres og videregives til døtrecellerne, er arvelige og kan medvirke til at ændre den samlede populations genpulje. Mutationen ændrer det genetiske materiale i individet og dermed individets (eller afkommets) tilpasnings-evne. Effekten af mutationen afhænger af hvilken mutation, der er tale om. Visse mutationer er dødelige for cellen,

idet de ødelægger det genetiske materiale, mens andre mutationer vil resultere i en øget fitness. Endelig kan effekten af mutationen afhænge af det konkrete miljø. Mutationen fra den oprindelige stamme til en stamme, der er T5-resistent, vil i chemostatforsøg virke som en neutral mutation, idet der ikke er T5-vira at være resistent over for, men hvis den samme E. coli stamme i et naturligare miljø muterer, vil mutanten være selektiv fordelagtig og resultere i en øget fitness for det givne gen, der bestemmer resistensen.

Selve mutationen, som den her er beskrevet, kan dække over mange ændringer i det genetiske materiale. Nogle mutationer er blot udskiftninger eller udfald i genmaterialet, mens andre er overkrydsninger eller fordoblinger af hele gensekvenser. Afhængig af mutationens karakter vil denne proces til en vis grad være reversibel. Det vil være muligt at tilskrive en sandsynlighed for at netop mutationen  $- \rightarrow +$  eller for  $+ \rightarrow -$  forekommer (jf. Moser, 1958, p.15). Hvis + betegner en given egenskab, fx. resistens og - ikke-resistens vil hyppigheden af individer, der mister egenskaben pga. mutationer generelt være større end for at egenskaben opstår ved mutation i en celle. Dvs.

$$P(+ \rightarrow -) > P(- \rightarrow +).$$

Til gengæld vil de resistente celler være kendetegnet af en højere fitness pga. resistensen, og mutationen kan muligvis derved "spredes" i populationen. Spørgsmålet, om hvordan mutationer spredes (fixeres) i populationers genpulje, er netop populationsgenetikens problemfelt.

Som tidligere nævnt er der flere faktorer, der betinger udvælgelsen af individer i populationen. En af de grundlæggende kontroverser i evolutionsteorien er diskussionen om, i hvor høj grad tilfældige hændelser er med til at fixere (neutrale) mutationer i en population. For neutrale mutationer har de allele (næsten) samme fitness, og den naturlige selektion virker derfor ikke på et bestemt af generne. Det kan derfor forekomme, at der i populatio-

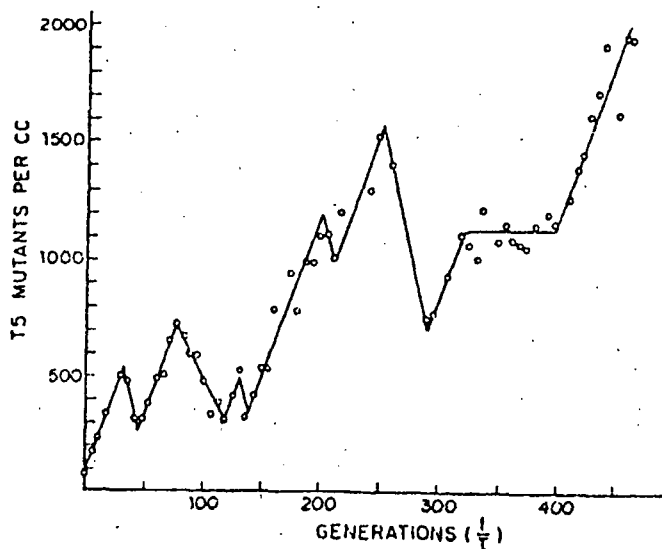
nen optræder en række allele gener med samme fitness (polymorfisme). Dette kan igen danne grundlag for en artsdiversitet og specielt i mindre populationer, hvor polymorfisme optræder, vil tilfældige hændelser kunne resultere i ændringer i populationens genpulje, uden at det kan forklares ved naturlig selektion. Der vil her være tale om gendrift, hvor genfrekvenserne "driver", idet gendrift er udtryk for et tilfældigt gentab, der betyder, at genhyppighederne ikke kan opretholdes. Gendrift kan således få evolutionær betydning - især for små "isolerede" populationer, hvor nyt arvemateriale ikke kommer til. Spørgsmålet om neutrale mutationers rolle i evolutionsteorien vender vi tilbage til i afsnit 2.5., hvor vi specielt vil se på modellens rolle i denne diskussion.

### 2.3. Periodisk selektion.

Periodisk selektion betegner det fænomen, at der med et vist mellemrum i en bakteriepopulation opstår en mutant, som er bedre egnet til at udnytte et givent miljø. Fænomenet har været kendt siden 1950, hvor Novick og Szilard beskrev det.

Periodisk selektion kan studeres vha. en chemostat (se gennemgang af denne). I en chemostat kan man vedvarende holde bakteriekulturer under konstante tætheds- og vækstforhold.

Dyrkes *E. coli* i en chemostat under konstante forhold, vil der forekomme spontane mutationer. Mutanterne er fx. T5-resistente (T5 er en bakteriofag dvs. bakterievirus). Er dette tilfældet, har man observeret at forholdet mellem mutanter og vildtype (den genotype, der i vild tilstand repræsenterer den overvejende del af individerne af en stabiliseret art) i lange perioder skiftevis vokser og aftager lineært. Følgende figur illustrerer disse svingninger:



Figur 2.3.A.  
(Novick, 1958, p.542)

Den periodiske udskiftning (change-over) forårsages af en hurtigere voksende mutant. En hurtigere voksende mutant (dvs. selektiv fordelagtig) vil næsten altid stamme fra vildtypen, idet antallet af T5-resistente mutanter er relativt lille i forhold til vildtypen.

De T5-resistente mutanter er neutrale mutationer, men de kan have en selektiv fordel, som er afhængig af det miljø, de lever i.

Udskiftningen udtrykker et fald i mutantfrekvensen. Den ny hurtigere voksende mutant erstatter alle de langsommere voksende bakterier i den oprindelige population inklusiv dens langsommere voksende mutant.

Kubitschek begrundet udskiftningen således:

"This is due to the fact that mutants usually are present in very low frequencies and the adaptive mutation is much more likely to occur in the original genotype.

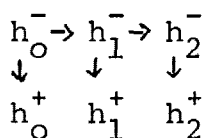
When selection results in such a change-over, or adaptive leap, it is called non-specific or indirect selection because mutant frequencies are altered by selection for an unrelated mutant." (Kubitschek, 1974, p.112)

Det er således selektion, der fungerer som drivkraft for denne type evolution.

Mutationer, der forekommer i bakterier, men som er selek-

tivt neutrale, vil tiltage lineært (jf. afsnit 3.1.3), indtil de udgør en bestemt del af den samlede bakteriepopulation afhængig af populationens størrelse og forholdet mellem frem og tilbage mutationer. Men sådan forholder det sig ikke altid. I visse tilfælde opstår der en ligevægt, hvor kun en ganske lille del af populationen er mutanter. Dette forklares i den biologiske teori ved, at der med jævne mellemrum fremkommer mutanter, der bedre tilpasset (hurtigere vækstrate) end de oprindelige bakterier, eller at mutanterne virker toksisk på den oprindelige population. Den nye mutant vil med baggrund i selektionen udkonkurrere de "gamle" bakterier, som vil uddø. (Dette er ganske almindelig "naturlig selektion"/"survival of the fittest"). Den bedre tilpassede mutant stammer jo fra den oprindelige population altså fra enten den ene eller den anden af de to neutrale mutationer.

Lad de oprindelige stammer hedde  $h_0$  og lad + og - angive henholdsvis om bakterierne har den neutrale mutation eller ikke. Dvs. om de er mutant eller vildtype. Den bedre tilpassede stamme  $h_1$  kan teoretisk set stamme fra både  $h_0^+$  og fra  $h_0^-$ , men da mutationen  $h_1$  opstår på et tidspunkt, hvor antallet af antallet af neutrale mutanter  $h_0^+$  er meget lille, er sandsynligheden for at mutationen  $h_0^+ \rightarrow h_1^+$  forekommer meget mindre (fx. faktor  $10^6$ ) end sandsynligheden for  $h_0^- \rightarrow h_1^-$ . Da  $h_1$  er bedre tilpasset end både  $h_0^-$  og  $h_0^+$  udkonkurrerer  $h_1$   $h_0^-$ , og mængden af neutrale mutationer (+) falder, indtil den samme mutation forekommer i  $h_1$ :  $h_1^- \rightarrow h_1^+$ . Den vil således stadig være selektiv neutral, og den vil derfor forsøge at opnå en vis ligevægt. Det når den sandsynligvis ikke, da en af  $h_1^-$  muterer til en bedre egnet stamme  $h_2$ , der så ikke bærer denne neutrale mutation. Dette forløb kan illustreres således:



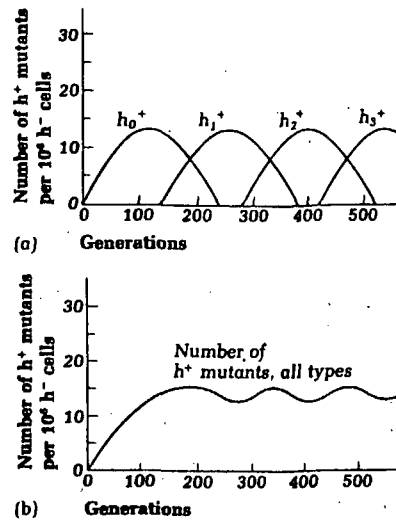
Figur 2.3.B.  
(Stainer et al., 1971, p.477)

Dette er forklaringen på at den neutrale mutation  $h^+$  ikke

når en konstant ligevægt med  $h^-$ , men en pseudo-ligevægt bestående af summen af neutrale mutanter fra flere stammer.

Mængden af mutanter (+) som funktion af tiden kan illustreres således:

*Periodic selection. (a) The successive appearance and disappearance of different  $h^+$  mutants. (b) The same data are replotted in terms of total  $h^+$  mutants of all types. The resulting slightly fluctuating curve represents the pseudo-equilibrium level that the proportion of  $h^+$  mutants reaches.*



Figur 2.3.C.  
(Stainer et al., 1971, p.477)

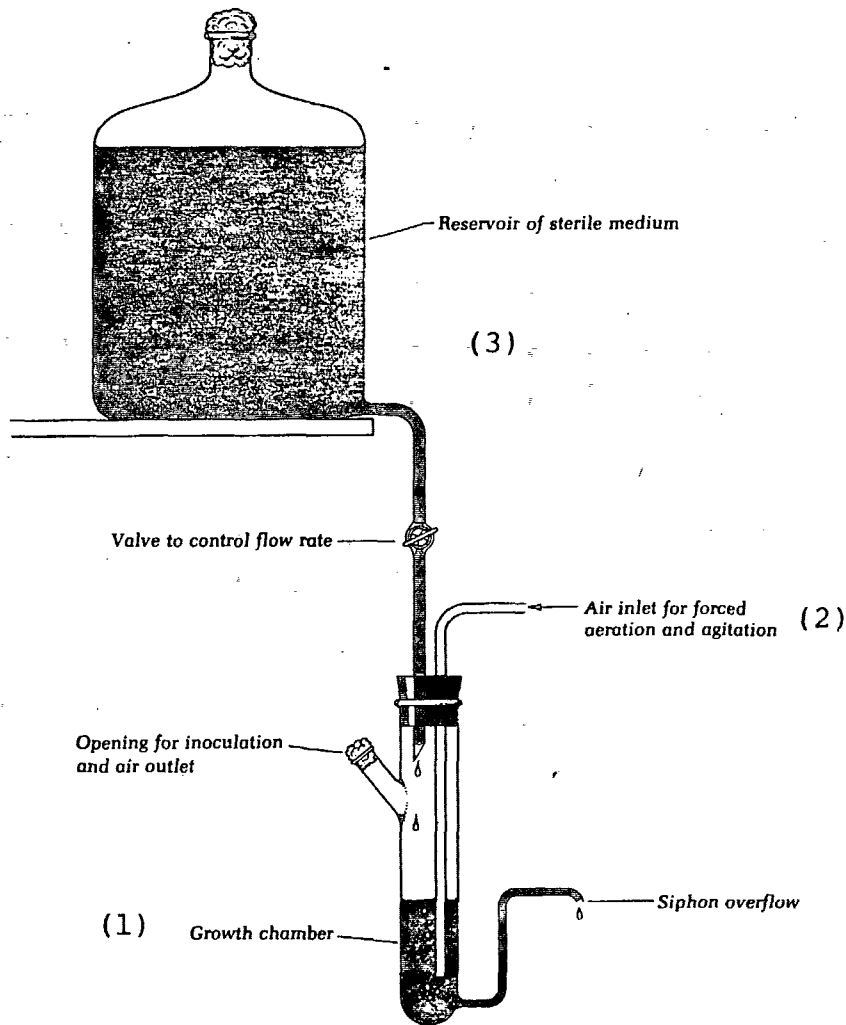
Graf (a) viser, hvorledes  $h^+$  udskiftes. Samtidig er grafen en illustration af, hvorfor denne gentagne udskiftning kaldes periodisk selektion.

#### 2.4. Chemostaten.

En chemostat er et apparat, der er indrettet således, at man kontinuert kan dyrke bakterier under veldefinerede og konstante betingelser. Herved kan man opnå, at man til stadighed opretholder eksponentiel vækst uden de sædvanlige begrænsninger, der normalt virker bremsende på den eksponentielle vækst, sådan som det kan iagttages i "naturen".

Chemostaten er i princippet indrettet som vist på følgende figur:





Figur 2.3.D.  
(Stainer et al., 1971, p.319)

Selve bakterievæksten foregår i væstkammeret (1), der kan variere i størrelse, men oftest er på 20-50 ml (V ml). Der tilføres konstant luft gennem (2) således, at lufttilførslen samtidig virker som omrøring, der sørger for, at næringsstofferne hele tiden er homogent fordelt i væstkammeret. Næringsstoffer tilføres fra reservoiret (3) med konstant hastighed (W ml/h), og som det fremgår af figuren, vil der også fjernes væske (indeholdende næring, stofskifteprodukter og bakterier) med samme hastighed.

Ved mange typer mikrobiologiske undersøgelser i chemostater tilføres alle nødvendige næringsstoffer i så rigelige mængder, at der er overskud, således at væksten af bakterierne i princippet kan ske uhammet. I andre typer un-

dersøgelse, herunder eksperimenter med periodisk selektion, vil man lade ét næringsstof forefindes i ringe mængde sammenlignet med andre næringsstoffer, og mængden af dette næringsstof vil så være en begrænsning i organismernes mulighed for cellevekst/formering. Dette stof kaldes den begrænsende vækstfaktor, og det vil altid være dette stof (substrat), der refereres til, når udtrykket substratkoncentration anvendes.

Det ses, at der er to størrelser, der kan regulere vækstraten og dermed antallet af bakterier (pr. ml) i væstkammeret; substratkoncentrationen i den tildryppede næringsopløsning ( $S_I$  mg/l) og udvaskningsraten ( $U = -\frac{W}{V} h^{-1}$ ). Disse forhold er medvirkende årsager til, at chemostaten ofte anvendes, idet det bliver relativt simpelt at behandle forholdene matematisk vha. modeller (se afsnit 3.1-3.3.) Her vil den nærmere matematiske behandling af chemostaten blive taget op i forbindelse med gennemgangen af vores model for periodisk selektion.

### 2.5. Neo-darwinister versus non-darwinister.

Evolutionsteorien er traditionelt kontroversiel. Som paradigme er selve grundideen imidlertid velkonsolideret i den biologiske verden, og teorien om arternes udvikling accepteres som den bedste forklaring på livets opståen og differentiering. Som antydnet sidst i afsnit 2.2 er der imidlertid forskellige opfattelser af de evolutionære drivkræfters betydning for artsdifferentieringen. Dette kommer til udtryk i diskussionen om neutrale mutationers betydning for evolutionen. Konkret i diskussionen mellem neo-darwinister (selektionister) og non-darwinister (neutralister).

I dette afsnit vil vi se på, hvordan matematisk modeltankegang overføres på den biologiske teoridannelse og på populationsgenetiske modellers betydning i denne diskussion.

I chemostatforsøg har man observeret både neutrale og

selektivt fordelagtige mutationer. Disse forsøg og matematiske modeller over periodisk selektion kan således indgå i evolutionsdiskussionen som eksperimentelle erfaringer og matematiske vurderinger og derved blive argumenter i denne kontrovers (jf. vores model og kap.4). Neo-darwinisternes synspunkter ligger i forlængelse af Darwins, hvis teori kort kan skildres således:

"The essence of Darwin's theory of evolution by natural selection is that some types of individuals are in a sense "better" than others and are able to leave a disproportionately large number of offspring in the following generation." (Ewens, 1978, p.477)

Videre antager neo-darwinisterne, at molekylærgenetiske fænomener kan forklares ud fra darwinistiske principper, og de fastholder således, at naturlig selektion er den mest betydningsfulde drivkraft i evolutionsprocessen. Dette er i klar modsætning til non-darwinisterne, hvilket fremgår af følgende:

"The "non-Darwinian" or "neutral alleles" theory claims that a very high proportion of the genetic changes which have made up the course of biological evolution have been of this random, nonadaptive nature. As a corollary, it claims that a high proportion of genetic variation seen in a population at any time point is also of this nonadaptive nature: we happen to see a population at a time point part way through the course of such a neutral evolutionary event." (Ewens, 1978, p.481)

Ideen om de neutrale mutationers væsentlige betydning i evolutionen er fremsat af Kimura, 1968 (jf. Ewens, 1979, p.251), hvor han gennem simple overvejelser om, hvor ofte gener ændres, når frem til resultater, der ikke kan forklares alene ud fra teorien for naturlig selektion.

Kimura skriver selv:

"If my chief conclusion is correct, and if the the neutral or nearly neutral mutation is being produced in each generation at a much higher rate than has been considered before, then we must recognise the great importance of random genetic drift due to finite population number in forming the genetic structure of biological

populations. The significance of random genetic drift has been deprecated during the past decade." (Kimura, 1968, p.626).

Denne konklusion, der er grundlaget for non-darwinister-nes argumentation, bygger således dels på biologisk empiri og dels på modeltekniske overvejelser.

For en population, hvis genotyper er bestemt af 2 allele gener  $A_1$  og  $A_2$  på et locus (dvs. at individerne er diploider), vil følgende genotyper være mulige:

2.5.I	genotype:	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$
	fitness :	$w_{11}$	$w_{12}$	$w_{22}$
	frekvens:	$x_1^2$	$2x_1x_2$	$x_2^2$

Hvor  $x_i$  er frekvensen af gen  $A_i$ , og  $w_{ij}$  er en parameter, der betegner genotypernes fitness i et givet (konstant) miljø (jf. afsnit 2.2.). Denne beskrivelse af populationen kaldes en Hardy-Weinberg form, og den er en af grundpillerne i al populationsgenetik.

Populationens middeltilpasning  $\bar{W}$  defineres som:

$$2.5.II \quad \bar{W} = w_{11}x_1^2 + 2w_{12}x_1x_2 + w_{22}x_2^2$$

Hvis populationen ikke er i ligevægt ændres genfrekvenserne i næste generation, og  $x'_i$  (frekvensen af  $A_i$  i næste generation) kan beregnes til:

$$2.5.III \quad x'_i = (w_{ii}x_i^2 + w_{ij}x_ix_j) / \bar{W} \quad i \neq j$$

Selektionen virker herefter på 2 måder: enten vil den ene af de 2 alleler fixeres ( $x_i \rightarrow 0$ , og  $x_j \rightarrow 1$ , for  $t \rightarrow \infty$ ) eller også vil genfrekvenserne stabiliseres i en tilstand, hvor begge gener optræder i populationen. Det kan vises, at denne stabile polymorfisme kun optræder, hvis  $w_{12} > w_{11}$  og  $w_{12} > w_{22}$ . (Ewens, 1978, p.482). Ved ligevægt  $x'_i = x_i = x_i^*$  skal det gælde, at

$$2.5.IV. \quad x_1^* = (w_{12} - w_{22}) / (2w_{12} - w_{11} - w_{22}).$$

For tilstanden  $x_1^*$  har  $\bar{W} = \bar{W}(x_1)$  maximum og kan beregnes ved

$$2.5.V. \quad \bar{w}^* = (w_{12}^2 - w_{11}w_{22}) / (2w_{12} - w_{11} - w_{22})$$

Da  $w_{ij}$  er relative størrelser sættes  $\bar{w}^*$  i reglen til én, og genotypernes fitness skal ses i relation til de øvrige værdier fremfor som absolutte størrelser.

Den ovenfor skitserede populationsgenetiske model er en typisk "teoretisk model" (jf. afsnit 1.4.1), og den er fælles paradigme for både neo-darwinister og non-darwinister. Det er således ikke modellens idealiseringer, der diskuteres, men de antagelser om selektion og om fitness parametrene, der ligger til grund for anvendelsen af modellen.

Non-darwinisterne anvender denne generaliserede model som argument for betydningen af neutrale alleler. Antag at der i en population eksisterer 3 genotyper  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  og  $A_2A_2$  med fitness  $w_{11}=w_{22}=1-s$  og  $w_{12}=1+s$  for  $0 < s < 1$  og mutationer fra  $A_1$  til  $A_2$  og tilbage ikke forekommer. Li-gevægtsfrekvensen for  $A_1$  beregnes i 2.5.IV til  $x_1^* = 0,5$  og  $\bar{w}^* = 1$  kan beregnes af 2.5.V. Ovenstående er en model for udviklingen på et enkelt locus. Under forudsætning af at generne på forskellige loci ikke påvirker frekvensen af gener på andre loci, kan modellen generaliseres til at gælde for en population, hvor polymorfisme optræder på  $n$  loci.

Antag videre at alle alleler kan beskrives ved ovenstående fitness parametre, og at et individs samlede fitness findes som produktet af fitness for de enkelte loci (berettigelsen af dette diskuteres bl.a. i Ewens, 1979, p.254).

Hvis  $n_1$  er antallet af heterozygote genotyper  $A_iA_j$  (hvor  $i \neq j$ ) i et individ, og  $n_2$  er antallet af homozygote genotyper ( $i=j$ ) kan individets samlede fitness skrives som

$$2.5.VI \quad w = (1-s)^{n_1} \cdot (1+s)^{n_2} \quad \text{hvor } n = n_1 + n_2$$

Parallelt med non-darwinisternes fremhævelse af de neutrale allelers betydning foregik der en betydelig udvikling af biologiske metoder til bestemmelsen af graden af

polymorfisme i en population. (Ewens, 1978, pp 488 ff).  
Sammenligning af kromosomer fra forskellige velkendte biologiske organismer viste en overraskende høj grad af gen-variation, og parameteren  $n$  i ovenstående multi-loci model må derfor antages at være stor.

Et individ der udelukkende bærer heterozygote alleler ( $n_1 = n$  og  $n_2 = 0$ ) har dermed fitness

2.5.VII.  $w = (1+s)^n$  hvis  $n$  er stor.

Ewens tolker modellen ud fra de givne antagelser og konkluderer i overensstemmelse med Kimura (1968):

"For large  $n$ , this is a large value even for moderate  $s$ . Generally, it is clear that some individuals in the population are being asked to contribute considerable more offspring than average, and the population is said to be carrying a "segregational load"."  
(Ewens, 1978, p.484).

Ovenstående model indgår altså direkte i den populations-genetiske teoridannelse, som et forsvar for neutrale allelers evolutionære betydning. Kimura slutter således satirisk:

"This attitude has been influenced by the opinion that almost no mutations are neutral, and also that the number of individuals forming a species is usually so large that random sampling of gametes should be negligible in determining the course of evolution, except possibly through the "founder principle". To emphasize the founder principle but deny the importance of random genetic drift due to finite population number is, in my opinion, rather similar to assuming a great flood to explain the formation of deep valleys but rejecting a gradual but long lasting process of erosion by water as insufficient to produce such a result.  
(Kimura, 1968, p.626)

Fænomenet periodisk selektion har gennem de senere år bl. a. været anvendt som eksperimentel biologisk indgangsvinkel til denne diskussion, og modeller for dette har været analyseret for at relatere denne "principielle" og generelle diskussion til konkrete iagttagelser fra biologiske systemer. (fx. Kubitscheck, 1974 og Levin, 1981).

Neo-darwinister vil med rette kunne hævde (jf. afsnit 2.2) at graden af polymorfisme på grund af den naturlige udvikling vil begrænses, og parameteren  $n$  i ovenstående model (2.5.VII) vil ikke være så stor at konklusionen kan bære. Omvendt vil non-darwinister argumentere, at periodisk selektion kun forekommer i idealiserede systemer, og at fænomenet bl.a. bygger på den nære sammenhæng mellem genotype og fænotype, der er karakteristisk for mikroorganismer. Konklusioner om evolutionære drivkræfter fra disse organismer kan derfor ikke overføres på evolutionsteorien generelt.

Modellen, som vi opstiller i kap.3 kan ikke afgøre den ovenstående strid. Modellen er opstillet for at kunne undersøge, om de modellerede mekanismer alene er tilstrækkelige til at frembringe det empiriske materiale, som er fremlagt af fx. Novick (1958) for frekvensen af neutrale mutationer i en population, hvor periodisk selektion forekommer.

### 3. MODELLERING AF PERIODISK SELEKTION.

I kapitel 3 beskriver vi resultatet af det, der var en væsentlig bevæggrund for valg af emne: opstilling af en matematisk model for periodisk selektion.

Fænomenet periodisk selektion var os ukendt, da vi gik igang, men ud fra "en snak" med biologistuderende på RUC, blev vi interesserede, og vores første bekendtskab med fænomenet tydede udpræget på, at der var grundlag for en stokastisk model; men vores litteratursøgning førte os imidlertid med næsten usvigelig sikkerhed frem mod en deterministisk model, men med et stokastisk islæt til beskrivelse af mutationer.

Vores lange og til dels frustrerende litteratursøgningsperiode har gjort, at modellen efterhånden ikke er helt så original, som vores oprindelige (for højtflyvende?) planer antydede, idet det viste sig, at periodisk selektion kun i ret specielle sammenhænge har været undersøgt, og bortset fra ganske få arbejder i begyndelsen af halvtredserne er det stort set først i løbet af halvfjerdserne, at undersøgelser af periodisk selektion (igen) er taget op og da i sammenhæng med evolutionsteoretiske diskussioner (referencerne til Moser, (1958) og Novick, (1958) dækker over tidligere arbejder, idet de begge er oversigtsartikler vedrørende tidligere publikationer).

Et af vores (og andres) væsentlige problemer er valg af parameterverdier. Udbuddet er stærkt begrænset, og valget besværliggøres yderligere ved, at de eksperimentelle data refererer til forsøg med forskellige vækstbegrænsende faktorer. Det oprindelige arbejde af Novick og Szilard, 1950, havde aminosyren tryptophan som begrænsende vækstfaktor, medens senere arbejder oftest har et kulhydrat som begrænsende faktor. Det gør selvsagt sammenligning af parametre og diskussion af biologiske mekanismer vanskelig, idet aminosyrer og kulhydrater har vidt forskellige funktioner i en celle, samt at forsøgene er udført med forskellige stammer af *E. coli*. En yderligere vurdering af disse pro-



blemer tages op i afsnit 3.3, hvor vi giver en modelbedømmelse. Herudover vil vi som nævnt i indledningen til del II nærmere beskrive modellen, idet vi opdeler den i submodeller, der nærmere diskuteres og forklares. vi giver også en vurdering af modellen ud fra forskellige synsvinkler, og endelig vil vi prøve at opstille principperne for en rent stokastisk vækst(-sub)model.

### 3.1 Submodellerne.

Modellen består af tre "hovedligninger" til beskrivelse af selve væksten af de i væstkammeret forekommende bakterier samt udtryk for mutationer til neutrale mutanter (T5-resistente) og til den bedre tilpassede vildtype.

Selve modellen, der forklares i det følgende, ser sådan ud:

$$3.1.I \quad \frac{d}{dt} A_{ij}(t) = A_{ij}(t) [v_i(S) - U] \quad \begin{matrix} i=1,2,\dots,n \\ j=1,2 \end{matrix}$$

hvor

$$3.1.II \quad v_i = v_m \frac{S(t)}{S(t) + K_i}$$

$$3.1.III \quad \frac{dS(t)}{dt} = [S_I - S(t)] U - \sum_{ij} \frac{A_{ij}(t) v_i(S)}{y}$$

Mutationerne bestemmes af

$$\left. \begin{matrix} \Delta A_{i2} = X \\ \Delta A_{i1} = -X \end{matrix} \right\} \text{ hvis } T_1 < m_j A_{i1} \Delta t$$

$$\left. \begin{matrix} \Delta A_{i+11} = Y \\ \Delta A_{i1} = -Y \end{matrix} \right\} \text{ hvis } T_2 < m_i A_{i1} \Delta t$$

Inden vi går over til en nærmere beskrivelse af de enkelte submodeller, vil vi redegøre for nogle hovedpunkter i modellen i relation til de foregående afsnit.

Der er som nævnt i indledningen til dette kapitel og i afsnit 2.3 tale om kontrolleret vækst i en chemostat med én begrænsende vækstfaktor. Da modellen ikke tager højde for, hvordan væksten foregår, specielt ikke forklarer

grunden til de ændrede vækstrater, må modellen siges at være ustruktureret (jf. tabel 1.3.A). At lave en struktureret model for periodisk selektion har ikke været vores intention, og det vil heller ikke kunne laves med vores kendskab til litteraturen. Såvidt vi er orienteret, er den biologiske mekanisme, der fører til periodisk selektion, endnu ikke klarlagt, selvom der findes teorier herom.

Derudover er modellen "distribueret" til trods for, at vi regner i individer, idet vi i modellen accepterer ikke-heltallige værdier for celleantal  $> 1$ . Desuden ligger det i selve brugen af chemostaten, at næringssubstratet er homogent fordelt ("non-gradient").

Endelig er modellen i sit grundlag deterministisk med kontinuert tid, men med stokastisk islæt, idet der indenfor "passende" tidsrum afgøres, om mutation skal forekomme eller ej. Dette sker med datamatens tilfældigtalsgenerator, og en evt. mutation indgår derefter i den deterministiske vækst(-sub-)model.

De enkelte submodeller består af:

a) Et egentligt vækstudtryk, 3.1.I, der angiver den deterministiske vækst af de enkelte stammer ved en differentiaalligning for hver af de forekommende stammer. Der vil være tale om eksponentiel vækst (jf. 2.1.3).

Vi vil herunder specielt diskutere:

b) Udtrykket for vækstraten, 3.1.II, idet vi i vores model anvender Monod-ligningen (Monod, 1942), som ikke nødvendigvis er den "korrekte". Disse to submodeller behandles i afsnit 3.1.1.

c) Submodel for substratkonzentrationen, 3.1.III, som er en differentiaalligning, der angiver ændringen i substratkonzentrationen i forhold til de øvrige parametre i modellen.

d) Den stokastiske del af vores model, der som ovenfor omtalt "styrer" mutationerne, dels til neutrale mutanter, dels til den nye, bedre tilpassede vildtype. Des-

uden vil vi i denne sammenhæng også komme ind på begreberne selektionstryk og selektionskoefficient. Disse aspekter af modellen behandles i afsnit 3.1.3.

### 3.1.1. Vækstmodellen.

Vækstmodellen for bakteriepopulationen skal beskrive væksten for de  $i$  væstkammeret forefindende bakteriestammer. Der er som tidligere nævnt tale om en deterministisk model med kontinuert tid, og vækstudtrykket

$$3.1.I \quad \frac{d}{dt} A_{ij}(t) = A_{ij}(t) [v_i(S) - U]$$

hvor

$$3.1.II \quad v_i = v_m \frac{S(t)}{S(t) + K_i}$$

dækker over flere differentiaalligninger, idet der kræves en ligning for hvert  $(i, j)$ .

Betydningen af de anvendte betegnelser er følgende (jf. iøvrigt appendix 1):

Index  $i$  og  $j$  angiver bakterietypen, idet  $j$  ( $j=1,2$ ) angiver, om der er tale om vildtype ( $j=1$ ) eller neutral mutant ( $j=2$ ).  $i$  ( $i=1,2,\dots,n$ ) angiver bakteriestammer med stadigt stigende tilpasningsevne.  $A_{ij} = A_{ij}(t)$  er bakteriekoncentrationen, dvs. antal bakterier pr. ml af den  $i$ 'te stamme, vildtype eller neutral mutant, afhængig af om  $j=1$  eller  $j=2$ . Den neutrale mutant adskiller sig fra vildtypen ved at være resistent overfor T5 bakteriofager.  $U = \frac{W}{V}$  er udvaskningsraten (= fortyndingsraten) og angiver den brøkdelen af væstkammerets volumen ( $V$ ), der udskiftes pr. time.  $W$  er flowhastigheden, dvs. ml tilsat næringsopløsning pr. time.

$v_i = v_i(S)$  er den specifikke vækstrate, der afhænger af  $i$ , men ikke af  $j$ , idet den neutrale mutant netop er neutral ved at have samme vækstrate som den tilsvarende vildtype (se nærmere under 3.1.3). Den nærmere diskussion af udtrykket for  $v_i$  følger nedenfor. Vi vil først færdiggøre selve vækstudtrykket 3.1.I.

Udtrykkets højre side består principielt af to led, et

positivt og et negativt tilvækstled.

Det positive tilvækstled består generelt af en egentlig (positiv) vækst del (celledeling), en immigrationsdel og en mutationsdel, medens det negative tilvækstled generelt består af en egentlig (negativ) vækst del (celledød), en emigrationsdel og en mutationsdel.

Den negative vækst del vil i praksis udelukkende hidrøre fra emigrationsdelen, som her skyldes udvaskning, idet den gennemsnitlige opholdstid i chemostaten er så kort, at celledød i praksis ikke forekommer (jf. fx. Moser, 1958, p. 29). Formindskelse i celleantallet pga. mutationer får heller ingen praktisk betydning. Vi ser bort fra tilbage-mutationer (jf. 3.1.3), og formindskelse af en stamme pga. mutation til en anden stamme findes ganske vist i vores program, men der vil typisk være tale om en formindskelse på 1-10 celler ud af  $10^7 - 10^8$ . Programpunktet er medtaget af formelle grunde.

Immigrationsdelen i det positive vækstled har ingen betydning. Den positive tilvækst skyldes vækstraten  $v_i$  og tilvæksten pga. mutationer. Betydningen af mutationer afhænger af, om det er en  $j=1 \rightarrow j=2$  type (samme vækstrate) eller en  $i \rightarrow i+1$  type (forskellig vækstrate). Det ses specielt, at i den oprindelige stamme sker der ingen positiv tilvækst hidrørende fra mutationer.

Af modellen ses, at det for ethvert  $(i, j)$  gælder, at for  $v_i = U$ , er  $\frac{d}{dt} A_{ij} = 0$ , og vi har da et "steady state" med konstant bakteriekoncentration. Mutationer fra vildtype til neutral mutant vil ikke ændre dette forhold, og heraf ses, at såfremt vildtypen har nået steady state, kan tilvæksten i neutrale mutanter kun ske ved mutation. de nærmere betingelser herfor behandles i afsnit 3.1.3.

Det ses også, at såfremt vækstraten er større end udvaskningsraten, vil bakteriekoncentrationen af den pågældende stamme stige, samt at det omvendte forhold gør sig gældende.

Vi går så over til at se nærmere på vækstrateudtrykket  
3.1.II (Monod-ligningen):

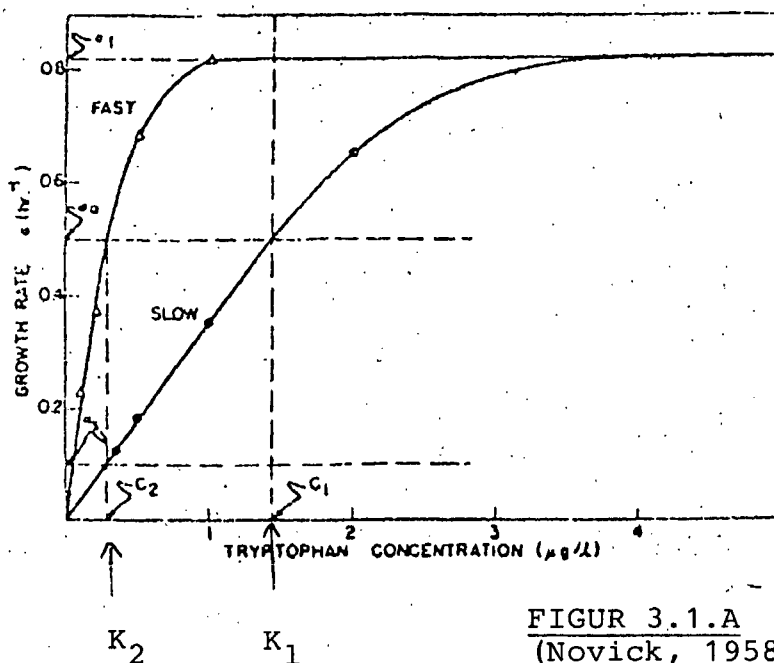
$$3.1.II \quad v_i = v_m \frac{S}{S+K_i} = v_m \frac{1}{1+K_i/S}$$

Her er  $v_m$  den maximale vækstrate, dvs. vækstraten, hvis der ingen begrænsning er på væksten, og det har vist sig eksperimentelt, at denne maximale vækstrate er praktisk taget ens for alle bakteriestammer, vildtyper såvel som neutrale mutanter, jf. fx. Novick (1958) og Dykhuizen et al. (1981).  $K_i$  er en assimilationsparameter (også kaldet mætningskonstant eller Michaelis-Menten konstant), og det ses umiddelbart, at  $K_i$  er den substratkoncentration, hvor  $v_i = v_i(K_i, S) = \frac{1}{2}v_m$ .

Monod-ligningen kan udledes teoretisk ved at antage, at substratomsætning efter mekanismer, der er analoge med de enzymkinetiske mekanismer, der kaldes Michaelis-Menten kinetik. Den matematiske beskrivelse af disse mekanismer bygger på massevirkningsloven for kemisk ligevægt og findes nærmere beskrevet i stort set enhver lærebog i biokemi.

Forudsætningen for Monod-ligningen er således, at forskellen i  $K_i$ -værdien for forskellige stammer skyldes forskelle i bakteriernes enzymsystemer med deraf følgende forskelle i den enzymkinetiske dynamik.

Har vi ved en given substratkoncentration flere stammer i chemostaten, vil stammen med den laveste  $K_i$ -værdi være den, der har den højeste vækstrate og dermed også være den bedst tilpassede. Figur 3.1.A viser en eksperimentelt bestemt sammenhæng mellem vækstrate og koncentration af den begrænsende vækstfaktor, her tryptophan. På grafen ses, hvorledes  $K_i$  bestemmes for to stammer, samt at  $v_m$  er ens for dem begge.



FIGUR 3.1.A  
(Novick, 1958, p.538)

I vores model forudsættes  $K_i$  konstant, men Dykhuizen, (1981, p. 585) viser, at  $K_i$  er (svagt) afhængig af udvaskningsraten  $U$ . Denne afhængighed er givetvis inddirekte; der er nok snarere tale om en afhængighed af  $S$ , som afhænger af  $U$ , idet  $v_i = U$  og  $v_i$  og  $S$  er indbyrdes afhængige (hos os udtrykt ved Monod-ligningen).

Da  $K_i$  således ikke kan antages at være konstant, må det også betyde, at baggrunden for Monod-ligningen ikke er helt i overensstemmelse med de faktisk forekommende mekanismer, der "styrer" vækstraten. Det går da også ofte igen i artiklerne, at den er hensigtsmæssig ("nem") ud fra et matematisk synspunkt, men der er (naturligvis) opstillet andre modeller.

Moser (1958, p. 9) angiver en mere generel hyperbolsk funktion til beskrivelse af vækstraten:

$$3.1.IV \quad v_i = v_m \frac{1}{1 + K S^{-x}}$$

og han angiver, at for  $x > 1$  "fitter" kurverne godt i de fleste tilfælde. Han refererer arbejdet af Novick og Szilard (1950) og viser, at kurverne fitter bedst med  $x = 1,83$ .

Koch og Wang (1982) kommer frem til, at en stykkevis lineær funktion, hvor  $v_i = a v_m$  for  $S < S_m$  og  $v_i = v_m$  for  $S \geq S_m$  ( $S_m$  er den mindste substratkoncentration, hvor  $v_i = v_m$ ), passer lige så godt med de eksperimentelle data som Mo-

nodligningen. Den bedste overensstemmelse med eksperimentelle data fås ved anvendelse af en enzym diffusions model, hvori indgår parametre for cellestørrelse, porestørrelse i celle membranen (stoftransport) og substratets diffusionshastighed.

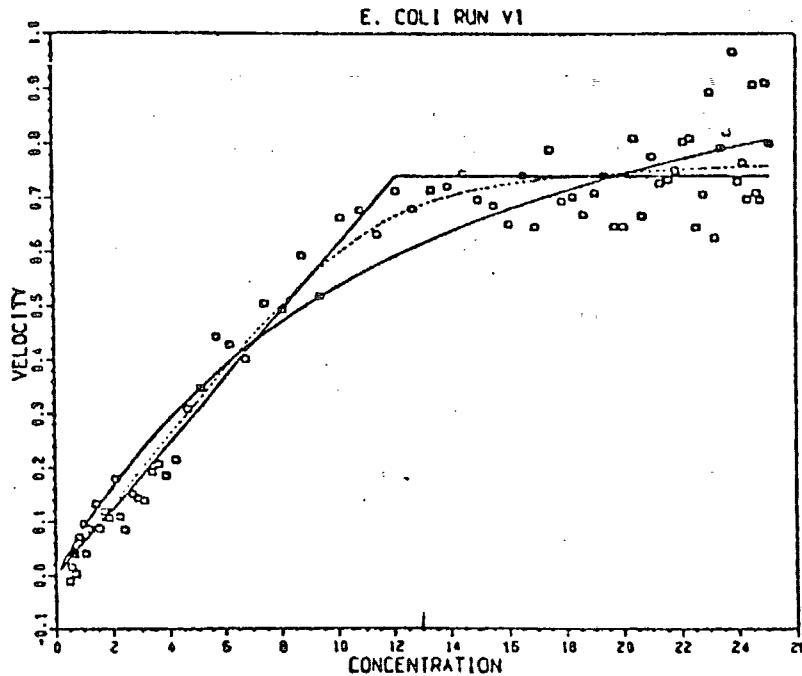


Fig. 1. Growth kinetics of batch grown ML308. Each point (running from right to left) indicates the velocity of growth (specific growth rate,  $h^{-1}$ ) versus the residual glucose concentration ( $\mu M$ ) for successive 200 s intervals. The data have been fitted by a minimization of the squared deviation to three models. The Diffusion: Enzyme model fits best (*dashed line*), see Table 1. This model represents an intermediate case between the hyperbolic (*smooth solid line*) Michaelis-Menten and the bilinear (Blackman) case (*two solid line segments*)

FIGUR 3.1.B  
(Koch og Wang, 1982, p.37)

Monod-ligningen ses altså at have nogle svagheder som model for vækstratens substratafhængighed, men den har været næsten enerådende i adskillige år (hvad der jo i sig selv ikke er noget strålende argument), og den anvendes stadig i vid udstrækning, bl.a. af os.

### 3.1.2. Substratmodellen.

Substratmodellen er en submodel, der beskriver ændringer i substratkoncentrationen af den begrænsende vækstfaktor i væstkammeret, og den er udtrykt ved

$$3.1.III \quad \frac{dS(t)}{dt} = [S - S(t)] U - \sum_{ij} \frac{A_{ij}(t) v_i(t)}{y}$$

Med betegnelsen substratkoncentration menes koncentration af den begrænsende vækstfaktor, idet alle andre vækstfaktorer (næringsstoffer) findes i så store koncentrationer, at de kan regnes konstante.

Enheden for substratkoncentrationen er ng/ml eller µg/ml. Hvilken af de to enheder, der aktuelt skal anvendes, afhænger af den begrænsende vækstfaktor, idet cellernes krav til den begrænsende faktor afhænger af, om der er tale om en aminosyre som tryptophan eller et "egentligt" næringsmiddel som fx. glucose, der anvendes som energikilde for cellen.

Som det ses, giver ligningen ændringen i substratkoncentrationen  $dS(t) = dS$  i tidsrummet  $dt$ , og der er tre størrelser, der hver især influerer på  $S$ :

- a) Tilførsel af substrat fra næringsbeholderen (reservoir).
- b) Fjernelse af substrat fra vækstbeholderen ved udvaskning
- c) Fjernelse af substrat pga. cellevækst/celleopbygning.

Af de tre faktorer fremgår, at denne submodel i sig selv må være deterministisk, idet den er entydigt fastlagt ud fra de indgående variable og konstanter, og der følger nu en nærmere redegørelse for de enkelte led.

- a) Tilførsel af næringssubstrat fra reservoiret sker som tidligere nævnt med konstant flowhastighed  $W$  (ml/h), og da substratkoncentrationen i den indkommende næringsvæske er  $S_I$  (ng/ml), vil substrattilførslen være  $S_I W$  (ng/h), og koncentrationsændringen som følge heraf bliver, idet væstkammerets volumen er  $V$  (ml):



$$3.1.V \quad \frac{d_1 S}{dt} = S_I \frac{W}{V} = S_I U$$

U er som tidligere nævnt den brøkdel af væstkammerets volumen, der udskiftes pr. time.

b) Analogt til tilfælde a) fås, at der fjernes substrat fra vækstbeholderen efter et udtryk analogt til 3.1.V, idet den aktuelle koncentration i vækstbeholderen er S:

$$3.1.VI \quad \frac{d_2 S}{dt} = -S U$$

c) Sidste led i substratmodellen er et udtryk for den substratmængde, der fjernes fra væstkammeret pga. bakteriernes næringsoptagelse, og udtrykket fremkommer således:

Optagelse af substrat vil være proportional med vækstraten og med cellekoncentrationen, og ser vi i første omgang på en enkelt stamme, får vi, idet vi kan se bort fra indices:

$$3.1.VII \quad \frac{d_3 S}{dt} = -Q A = -q v A$$

hvor Q kaldes den specifikke assimilationsrate, der angiver den optagne substratmængde pr. celle pr. time, og q kaldes assimilationskoefficienten, idet den angiver den samlede mængde substrat, der kræves til opbygning af én celle. Det ses, at  $q^{-1}$  så må være antal celler, der kan dannes ud fra én enhed (ng eller  $\mu\text{g}$ ) af substratet; denne størrelse betegnes y ("yield") og må så have benævnelsen celler/ng eller celler/ $\mu\text{g}$ .

Det viser sig, at q og dermed y er uafhængig substratkoncentrationen ved praktisk taget alle forsøg udført i chemostat. Dette forhold er ikke umiddelbart indlysende ud fra vores behandling af fænomenet, idet vores model er opstillet som en ustruktureret model, der netop ikke tager hensyn til "kvaliteten" af væksten, men y er et udtryk for, hvor effektivt substratet udnyttes, og en forbedret udnyttelse af eksempelvis tryptophan ville indebære en udvælgelse af proteiner med mindre tryptophanindhold end "normalt", og det udtrykkes af Koch i en artikel fra 1971, der henvises til i Koch og Wang (1982), at denne optimering må forventes at være sket gennem de  $2 \cdot 10^8$  års evolution, E. coli har gennemgået. En helt analog argumentation kan ikke anvendes på

glucoseudnyttelse, men som nævnt viser de eksperimentelle data, at  $y$  er konstant i chemostatforsøg (balanceret vækst).

Substratmodellen får så det i ligning 3.1.III viste udseende, idet den samlede ændring i substratkoncentrationen er summen af de tre bidrag i ligning 3.1.V-3.1.VII, og 3.1.VII naturligvis skal anvendes på alle de i vækstkammeret forekommende stammer:

$$3.1.III \quad \frac{dS}{dt} = [S_I - S]U - \sum_{ij} \frac{A_{ij} v_i}{y}$$

Endnu et aspekt af substratmodellen skal omtales, nemlig størrelsen af bakteriekoncentrationen. Ser vi på 3.1.III for en enkelt stamme ved steady state, hvor  $\frac{dS}{dt} = 0$  og

$\frac{dA_{ij}}{dt} = 0$ , hvilket medfører, at  $v_i = U$ , fås

$$3.1.VIII \quad A = (S_I - S)y$$

Heraf ses, at såfremt  $S \ll S_I$ , er  $A \approx S_I y$ , altså bakteriekoncentrationen er konstant.

### 3.1.3. Mutationsmodellen.

Modellen for mutation indeholder to udtryk, der har direkte relation vores program; det drejer sig om udtryk for mutation fra vildtype til neutral mutant og fra vildtype til (bedre tilpasset) vildtype, svarende til overgangene  $j=1 \rightarrow j=2$  (fast  $i$ ), hhv.  $i \rightarrow i+1$  ( $j=1$ ). Der vil i praksis også forekomme andre mutationer, fx.  $j=2 \rightarrow j=1$  (tilbage-mutation). Vi vil i dette afsnit se nærmere på mutationer og argumentere for, at de to førstnævnte typer med tilstrækkelig nøjagtighed beskriver, hvad der sker af mutationer i chemostaten, og vi vil også komme ind på de indenfor den standende evolutionsdiskussion almindeligt anvendte udtryk selektionstryk og selektionskoefficient.

Mutationer er ændringer i det genetiske materiale, der består af DNA-molekyler, og kan være fremkaldt af forskellige ydre faktorer, de kan fx. være kemisk induceret, fotoinduceret eller der kan være tale om "spontane" mutationer induceret af det "naturlige" miljø. Under alle

omstændigheder er en mutation en ændring i DNA-strukturen og dermed i cellens genotype. Hvis der ikke også sker en ændring i fænotypen som følge heraf, har vi netop med neutrale mutanter at gøre.

Mutation er en stokastisk proces analog til radioaktivt henfald, idet man kun kan beskrive hændelsen ved sandsynligheden for, at en given celle muterer indenfor et givet tidsrum. Denne sandsynlighed kaldes mutationsraten og har enheden reciprok tid, hvor tiden kan være den pågældende celletypes (individ's) generationstid eller en mere "almindelig" tidsenhed som sekund eller time (fx. Stainer et al., 1972, p. 468).

Mutationer kan have meget forskellig indvirkning på den muterede celledes videre skæbne. Mutationen kan fx. være ødelæggende for livsvigtige funktioner i cellen og vil da være dødelig, eller den kan bevirke en bedre tilpasning til det aktuelle miljø og dermed evt. konkurrere den oprindelige type, den er selektiv fordelagtig. Endelig kan den som ovenfor omtalt være neutral, dvs. der er ingen umiddelbar fænotypisk ændring at observere, men mutationen kan evt. senere vise sig at være fordelagtig, såfremt der sker ændringer i miljøet. Betydningen af neutrale mutationer er netop "den varme kartoffel" i diskussionen mellem neo- og non-darwinister.

Mutationer er ofte reversible, dvs. at en muteret celle kan mutere tilbage til den oprindelige type. Mutationsraten for tilbagemutation kan være større eller mindre end den "fremadrettede" afhængig af cellefunktion og mutations-type, fx. angives hos Atwood et al. (1952, p. 152) en mutationsrate fra histidinafhængighed til histidinuafhængighed ( $h^- \rightarrow h^+$ ) på  $2,86 \cdot 10^{-8}$ , medens tilbagemutationsraten er på  $1,2 \cdot 10^{-6}$  (jf. afsnit 2.3).

Vi ser på to bakteriestammer, der betegnes med index  $i=1$  og  $i=2$ , hvor  $i=1$  er vildtypen, og  $i=2$  er mutanten (evt. neutral).  $n_1$  er antal bakterier af vildtypen og  $n_2$  antal mutanter;  $d_m$  betegner tilvæksten hidrørende fra mutationer, og  $R = \frac{n_1}{n_2}$  er forholdet mellem mutanter og vildtype. Vi har så:

$$3.1.IX \quad \frac{d_m n_1}{dt} = m_1 n_1 - m_2 n_2 = \frac{d_m n_2}{dt}$$

hvor  $m_1$  er mutationsraten for  $n_1 \rightarrow n_2$  og  $m_2$  er mutationsraten for  $n_2 \rightarrow n_1$ .

Selektionstrykket er et udtryk for, hvor godt en mutation klarer sig i populationen, og det kan defineres ud fra sammenhængen

$$3.1.X \quad \frac{dR}{dt} = \sigma R \quad \text{eller} \quad \sigma \frac{n_2}{n_1} = \frac{d}{dt} \frac{n_2}{n_1}$$

Det ses, at  $\sigma$  angiver, hvorledes mutationen udvikler sig i forhold til vildtypen. Det skal bemærkes, at begrebet selektionstryk forudsætter, at  $R$  ikke ændres pga. mutationer eller udveksling af genetisk materiale (Moser, 1958, p. 13).

Ved differentiation af 3.1.X fås

$$3.1.XI \quad \sigma \frac{n_2}{n_1} = \frac{n_1 \frac{dn_2}{dt} - n_2 \frac{dn_1}{dt}}{n_1^2}$$

der ved reduktion giver

$$3.1.XII \quad \sigma = \frac{1}{n_2} \frac{dn_2}{dt} - \frac{1}{n_1} \frac{dn_1}{dt}$$

de to differentialkvotienter er vækstudtryk for hver af de to stammer, og under de førnævnte betingelser vil disse være bestemt af nettovækstraten. dvs. vækstrate minus dødsrate og emigrationsrate. Kaldes nettovækstraten  $\lambda_1$ , fås

$$\sigma = \frac{1}{n_2} \lambda_2 n_2 - \frac{1}{n_1} \lambda_1 n_1$$

$$3.1.XIII \quad \sigma = \lambda_2 - \lambda_1$$

Selektionstrykket bliver differencen mellem de to nettovækstrater

Man bruger ofte selektionskoefficienten  $s$ , der kan defineres som det relative selektionstryk, således at

$$3.1.XIV \quad s = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_1} = \frac{\sigma}{\lambda_1}$$

(Kubitscheck, 1974, p. 108). Moser (1958, p. 14) definerer selektionskoefficienten med modsat fortegn.

Hvis  $s = 0$ , er  $\sigma = 0$  og  $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$ , og vi har netop tilfældet 'neutral mutant', dvs. der er ikke nogen selektiv fordel. I så fald vil antal mutanter, hvis sådanne fremkommer, vokse lineært; dette kan vises ud fra 3.1.X og 3.1.XI, idet vi nu også tager hensyn til de ændringer i  $R$ , der skyldes mutationer. Vi får:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{n_1 dn_2 - n_2 dn_1}{n_1^2 dt} = \frac{1}{n_1} \frac{dn_2}{dt} - \frac{n_2}{n_1^2} \frac{dn_1}{dt}$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{n_1} (\lambda_2 n_2 + m_1 n_1 - m_2 n_2) - \frac{n_2}{n_1^2} (\lambda_1 n_1 + m_2 n_2 - m_1 n_1)$$

3.1.XV 
$$\frac{dR}{dt} = \frac{n_2}{n_1} (\lambda_2 - \lambda_1) + m_1 (1 + \frac{n_2}{n_1}) - m_2 \frac{n_2}{n_1} (1 + \frac{n_2}{n_1})$$

Såfremt  $\frac{n_2}{n_1} \ll 1$  og  $m_2$  ikke er meget stor i forhold til  $m_1$ , vil 3.1.XV kunne approximeres til

3.1.XVI 
$$\frac{dR}{dt} = m_1$$

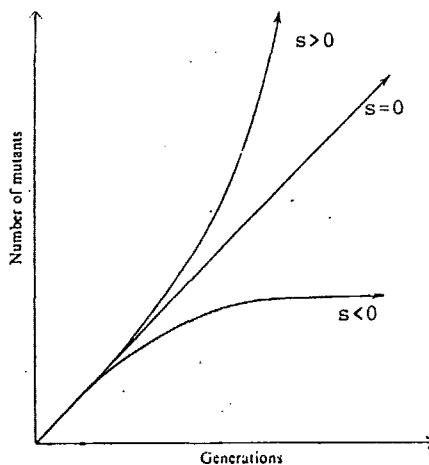
idet  $\lambda_1 = \lambda_2$ ; der var jo netop tale om neutrale mutanter. Løsningen hertil er

3.1 XVII 
$$R = R_0 + m_1 t$$

hvilket viser den lineære afhængighed, der også bekræftes af såvel eksperimentelle data som af vores modelkørsel.

Det ses også, at de to betingelser, der fører til 3.1.XVI også i praksis betyder, at vi kan se bort fra tilbagemutationer.

Afhængig af  $s$  kan udviklingen af mutanter grafisk beskrives som vist på herstående figur.



FIGUR 3.1.C  
(Kubitscheck, 1974, p. 109)

I vores model antager vi, at den T5-resistente mutant er selektivt neutral, og den antagelse passer på eksperimentelle data, idet Kubitscheck (1974, p. 111) ud fra undersøgelse af et stort eksperimentelt datamateriale fra cheostatforsøg med mange forskellige begrænsende vækstfaktorer når frem til, at hvis der er selektion til fordel for den T5-resistente stamme, er den mindre end  $10^{-3}$  ( $0 \leq s < 10^{-3}$ ).

Selve vores mutationsmodel, dvs. mekanismen, der bestemmer om en mutation skal forekomme eller ej, har direkte tilknytning til definitioner af mutationsrater. Kaldes sandsynligheden for at der indenfor tidsrummet  $\Delta t$  forekommer en mutation fra  $j=1$  til  $j=2$   $p_j$  fås, idet der findes  $A_{i1}$  individer i populationen,

$$3.1.XVIII \quad p_j = m_j A_{i1} \Delta t$$

Er  $(m_j \Delta t)^{-1}$  af samme størrelsesorden som  $A_{i1}$ , er  $p_j \approx 1$ , og en mutation er næsten sikker. Det er naturligvis ikke muligt at have sandsynligheder, der er større end én. Hvis produktet på højre side af lighedstegnet bliver større end en, må det fortolkes på en anden måde. Man kunne da vælge at fortolke  $p_j$  som antallet af mutationer, der indtræffer i  $\Delta t$ , hvilket vi da også har gjort i vores simulationsmodel.

Vi har valgt at lade datamatens tilfældigtalsgenerator være bestemmende for om mutation skal ske eller ikke ske, idet der sker én mutation såfremt

$$T_1 < p_j = m_j A_{i1} \Delta t < 1$$

Hvis  $p_j > 1$ , rundes af til nærmeste hele tal, og dette bliver antal mutationer i  $\Delta t$ .

På tilsvarende vis bestemmes om der skal ske mutation af typen  $i \rightarrow i+1$ , hvilket sker, hvis

$$T_2 < p_i = m_i A_{i1} \Delta t$$

Her er  $p_i$  sandsynligheden for en mutation  $i \rightarrow i+1$  i  $\Delta t$  og  $m_i$  den tilsvarende mutationsrate.  $T_1$  og  $T_2$  er to af data-

maten bestemte (ligefordelte) tilfældige tal, der genereres for hvert  $\Delta t$ . Det skal for en ordens skyld bemærkes, at  $m_i$  en af en sådan størrelsesorden, at tilfældet  $p_i > 1$  ikke vil forekomme.

Vurdering af mutationsmodellen tages op igen i forbindelse med modelbedømmelsen i afsnit 3.3.

### 3.2. Stabilitetsanalyse.

I afsnit 3.1 - 3.1.3 har vi set nærmere på submodellerne og diskuteret nogle af de abstraktioner og tilnærmelser, vi har foretaget i forbindelse med opstilling af modellen (jf. 1.1 og 1.2), og vi vil i dette afsnit se nærmere på modellens stabilitet.

En analyse af stabilitet i chemostaten er gennemført af flere (fx. Spicer, 1955 som en af de første). Det seneste arbejde herom, som vi er bekendt med, er en gennemgribende analyse af en matematisk chemostatmodel. Analysen er gennemført af Hsu et al. (1977) og er lavet på en model, der bygger på samme struktur som vores. Et vigtigt punkt i modellen er som nævnt i 3.1.1 bestemmelse af vækstraten, og Hsu anvender som vi Monod-ligningen, der som tidligere nævnt bygger på enzymkinetiske betragtninger. Der gives i artiklen en global analyse af stabilitet i chemostaten under forskellige betingelser, og der er i hvert tilfælde beregnet grænseværdier for  $t \rightarrow \infty$ .

Vi vil her følge et lidt andet mønster og begynde med lidt almen teori for lokal stabilitet af ligevægtspunkter for differentiaalligningssystemer og dernæst finde de nærmere betingelser for stabilitet i chemostaten i relation til de indgående parametre ved anvendelse af denne teori. Vi vil så sidst i afsnittet referere de vigtigste konklusioner fra ovennævnte artikel og sammenligne med resultater fra vores analyse. I tilknytning til teorien om lokal stabilitet for differentiaalligningssystemer vil det være formålstjenligt at præcisere nogle begreber ved et par definitioner og en sætning:

Definition: Et punkt  $\underline{x}_0 \in \mathbb{R}^n$  er et ligevægtspunkt for dif-

ferentialligningssystemet

$$3.2.I \quad \underline{x}'(t) = \underline{f}(\underline{x}(t))$$

$$\text{hvis } \underline{f}(\underline{x}_0) = \underline{0} \quad \mathbb{R}^n$$

Her er  $\underline{f}$  en afbildning af  $\mathbb{R}^n$  ind i sig selv, kaldet feltafbildningen, idet  $\underline{f}(\underline{x})$  er feltvektoren i  $\underline{x}$ . (Hvis fx.  $\underline{x}$  er stedvektoren til en partikelbane, vil  $\underline{f}(\underline{x})$  være partiklens hastighed i punktet med koordinatsættet  $\underline{x}$ . Denne fysiske fortolkning har selvfølgelig kun mening for  $n=3$ ).

Definition: Et ligevægtspunkt  $\underline{x}_0$  for et differentialligningssystem med feltafbildningen  $\underline{f}$  siges at være lokalt stabilt, hvis der findes en omegn  $B$  af  $\underline{x}_0$  med følgende egenskab: Hvis  $\underline{x}(t) \in B$  er løsning med  $\underline{x}(t_0) \in B$ , da vil  $\underline{x}(t) \rightarrow \underline{x}_0$  for  $t \rightarrow \infty$ . ( $\underline{x}$  er defineret på  $[t_0; \infty[$ )

Sætning: Ligevægtspunktet  $\underline{x}_0$  for feltet  $\underline{f}$  er lokalt, hvis samtlige egenverdier for  $\underline{f}'(\underline{x}_0)$  har negativ realdel.

Vi vil nu vise, at denne sætning er en tilstrækkelig betingelse for lokal stabilitet.

Hvis funktionen  $\underline{f}'$  gives ved matricen  $M$ , vil egenverdierne for  $M$  indgå i den eksplicitte løsningsformel, da der er tale om et homogent differentialligningssystem af første orden. Vi antager, at  $M$  har dels de reelle egenverdier  $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_r$  dels de komplekse egenverdier  $\alpha_1 + i\beta_1, \alpha_1 - i\beta_1, \dots, \alpha_c + i\beta_c, \alpha_c - i\beta_c$ . Det karakteristiske polynomium for  $M$  vil så være

$$p_M(\lambda) = (\lambda - \lambda_1)^{p_1} (\lambda - \lambda_2)^{p_2} \dots (\lambda - \lambda_r)^{p_r} (\lambda - (\alpha_1 + i\beta_1))^{q_1} (\lambda - (\alpha_1 - i\beta_1))^{q_1} \dots (\lambda - (\alpha_c + i\beta_c))^{q_c} (\lambda - (\alpha_c - i\beta_c))^{q_c}$$

hvor  $p_1 + p_2 + \dots + 2q_c = n$ .

Enhver løsning til 3.2.I er af formen  $\underline{x}_0 + \underline{x}(t)$ , hvor hver komponent i  $\underline{x}$  er en linearkombination af følgende  $n$  funktioner:



$$e^{\lambda_1 t}, t e^{\lambda_1 t}, t^2 e^{\lambda_1 t}, \dots, t^{p_1-1} e^{\lambda_1 t}; \quad (\text{ialt } p_1)$$

$$e^{\lambda_r t}, t e^{\lambda_r t}, t^2 e^{\lambda_r t}, \dots, t^{p_r-1} e^{\lambda_r t}; \quad (\text{ialt } p_r)$$

$$e^{\alpha_1 t} \cos \beta_1 t, t e^{\alpha_1 t} \cos \beta_1 t, \dots, t^{q_1-1} e^{\alpha_1 t} \cos \beta_1 t; \quad (\text{ialt } q_1)$$

$$e^{\alpha_1 t} \sin \beta_1 t, t e^{\alpha_1 t} \sin \beta_1 t, \dots, t^{q_1-1} e^{\alpha_1 t} \sin \beta_1 t; \quad (\text{ialt } q_1)$$

$$e^{\alpha_c t} \cos \beta_c t, t e^{\alpha_c t} \cos \beta_c t, \dots, t^{q_c-1} e^{\alpha_c t} \cos \beta_c t; \quad (\text{ialt } q_c)$$

$$e^{\alpha_c t} \sin \beta_c t, t e^{\alpha_c t} \sin \beta_c t, \dots, t^{q_c-1} e^{\alpha_c t} \sin \beta_c t. \quad (\text{ialt } q_c)$$

Det ses, at ethvert led i linearkombinationen af ovenstående funktioner, der angiver løsningen til 3.2.I, kan skrives på formen

$$z_k = c_k t^p \cdot e^{at}$$

hvor  $p$  og  $a$  er konstanter og  $c$  er enten konstant eller en begrænset funktion af  $t$  ( $c$  kan indeholde sin eller cos i tilfældet med komplekse egenverdier). Vi ved om en sådan funktion  $z_k$ , at hvis  $a < 0$ , vil vi have at  $z_k \rightarrow 0$  for  $t \rightarrow \infty$  og  $a$  er netop realdelen af egenverdierne. Hermed er sætningen bevist som værende tilstrækkelig betingelse for lokal stabilitet.

Vi skal nu se nærmere på vores chemostatmodel i relation til ovenstående. Vores model består som tidligere nævnt af de tre deterministiske ligninger 3.1.I - 3.1.III. Derudover har vi udtrykkene til bestemmelse af mutationer. Vi vil foretage stabilitetsanalysen for perioder mellem mutationer af typen  $i \rightarrow i+1$ , idet vi kan antage, at en sådan mutation er forekommet tidligere, og vi betragter således systemets stabilitet i et tidsrum hvor vi har to vildtyper,  $i$  og  $i+1$ . Mutationen til neutrale mutanter kan vi se bort fra i denne sammenhæng, idet de, som vist tidligere (afsnit 3.1.3) har nøjagtig samme fænotype som vildtypen, hvad angår egenskaber, der har betydning under chemostat betingelser. (Jf. endvidere konklusionen på

3.2II nedenfor) Vi sætter derfor  $A_i = A_{i1} + A_{i2}$ .

Stabilitetsanalysen skal således udføres på et system bestående af

$$3.1.I \quad \frac{d}{dt} A_i = A_i (v_i - U) \quad i=1,2$$

$$3.1.III \quad \frac{dS}{dt} = (S_I - S)U - \sum_{i=1}^2 \frac{A_i v_i}{Y}$$

hvor

$$3.1.II \quad v_i = v_m \frac{S}{S+K}$$

Betingelserne, der gælder er

$$S_I, U, Y, v_m > 0$$

$$A_i, S > 0$$

$$K_i > K_{i+1} > 0$$

Vi vil først vise, at der ved steady state kun kan forekomme bakterier med identiske K-værdier:

Ved steady state er

$$\frac{d}{dt} A_i = 0 \wedge \frac{d}{dt} A_{i+1} = 0$$

$$(v_i - U)A_i = 0 \wedge (v_{i+1} - U)A_{i+1} = 0$$

Hvis vi antager, at  $A_i, A_{i+1} \neq 0$  har vi at

$$3.2.II \quad v_i - U = 0 \wedge v_{i+1} - U = 0$$

$$v_i = v_{i+1}$$

Det ses, at 3.2.II kun kan være opfyldt for  $K_i = K_{i+1}$ .

Således må  $A_i = 0 \vee A_{i+1} = 0$ . Steady state og dermed stabilitet kan altså kun forekomme for én stamme.

Vi kan således opskrive ligningerne 3.1.I og 3.1.II på vektorform (jf. 3.1.XIX), idet indices kan fjernes:

$$\underline{f} \begin{pmatrix} A \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A(v-U) \\ (S_I - S)U - \frac{Av}{Y} \end{pmatrix} \quad \text{hvor } v = v_m \frac{S}{S+K}$$

$$3.2.III \quad \underline{f} \begin{pmatrix} A \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (v_m \frac{S}{S+K} - U)A \\ (S_I - S)U - \frac{v_m AS}{y(S+K)} \end{pmatrix}$$

ved partiel differentation fås

$$3.2.IV \quad f' \begin{pmatrix} A \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} v_m \frac{S}{S+K} - U & Av_m \frac{K}{(S+K)^2} \\ -\frac{v_m}{y} \frac{S}{S+K} & -U - \frac{Av_m}{y} \frac{K}{(S+K)^2} \end{pmatrix}$$

Ved ligevægt er  $f \begin{pmatrix} A \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ , dvs.

$$v=U \wedge (S_I - S)U = \frac{vA}{y}$$

der sammen med 3.1.II giver

$$S = \frac{UK}{v_m - U} \quad A = y(S_I - \frac{UK}{v_m - U})$$

Dette indsættes i 3.2.IV:

$$3.2.V \quad f' \begin{pmatrix} A \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & yv_m \left( S_I - \frac{UK}{v_m - U} \right) \cdot \frac{K}{\left( K + \frac{KU}{v_m - U} \right)^2} \\ -\frac{v_m}{y} \frac{UK / (v_m - U)}{\left( \frac{UK}{v_m - U} + K \right)} & -U - v_m \left( S_I - \frac{UK}{v_m - U} \right) \cdot \frac{K}{\left( K + \frac{KU}{v_m - U} \right)^2} \end{pmatrix}$$

der kort kan skrives som

$$f' \begin{pmatrix} A \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$$

Ved at reducere på disse udtryk (alm. elementære reduktionsregler) fås

$$a_{11} = 0 \quad a_{12} = y \left( \frac{S_I (v_m - U)^2}{K v_m} + \frac{U^2}{v_m} - U \right) = y(-a_{22} - U)$$

$$a_{21} = -\frac{U}{y} \quad a_{22} = - \left( \frac{S_I (v_m - U)^2}{K v_m} + \frac{U^2}{v_m} \right)$$

Til bestemmelse af egenverdier fås:

$$\begin{vmatrix} -\lambda & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\lambda^2 - a_{22}\lambda - a_{12}a_{21} = 0$$

Vi indfører  $B = -a_{22}$  og får da

$$3.2.VI \quad \lambda^2 + B\lambda + U(B-U) = 0$$

som har rødderne  $p$  og  $q$ .  $B > 0$ , da alle konstanter er positive.

Vi ser på to tilfælde:

$U(B-U) < 0$ :  $p$  og  $q$  har forskelligt fortegn og der kan ikke være lokal stabilitet.

$U(B-U) > 0$ :  $p$  og  $q$  er komplekse eller reelle.

$p$  og  $q$  reelle: Der vil være lokal stabilitet, da  $p, q < 0$  ( $pq = U(B-U) \wedge p+q = -B$ ).

$p$  og  $q$  komplekse: de vil være komplekst konjugerede, dvs. rødderne kan skrives som  $\alpha \pm i\beta$  og  $\alpha < 0$ , da  $p+q = 2\alpha = -B$  (og  $pq = \alpha^2 + \beta^2 > 0$ ). Rødderne vil altså have negativ realdel, betingelsen for lokal stabilitet.

Sammenfattende kan siges, at differentiaalligningssystemet 3.2.III har lokal stabilitet, hvis  $U(U-B) > 0$ , der ved indsættelse af udtrykket for  $B$  giver (da  $U > 0$ )

$$U - \left( \frac{S_I(v_m - U)^2}{Kv_m} + \frac{U^2}{v_m} \right) > 0$$

ved omformning fås:

$$3.2.VII \quad (S_I + K)U^2 - (2S_I v_m + Kv_m)U + S_I v_m^2 > 0$$

En sådan betingelse er som bekendt opfyldt, hvis  $U$  ligger uden for rødderne.

Diskriminanten  $D$  findes:

$$D = (2S_I v_m + Kv_m)^2 - 4(S_I + K)S_I v_m^2$$

3.2.VIII  $D = K^2 v_m^2$  ( $> 0$ , dvs. der er altid 2 reelle rødder).

Heraf fås rødderne

$$U_1 = v_m \quad \text{og}$$

$$U_2 = v_m \frac{S_I}{S_I + K}$$

Det vil altid gælde, at  $U_1 > U_2$ .

Betingelsen for (lokal) stabilitet i systemet bliver således:

$$3.2.IX \quad U > v_m \quad \vee \quad (0 <) U < v_m \frac{S_I}{S_I + K}$$

Resultatet kan fortolkes således:  $U > v_m$  giver et stabilt system, idet alle bakteriestammer er udvaskede (vi har jo en steady state-tilstand).  $U < v_m \frac{S_I}{S_I + K}$  opfatter vi som et yderligere bånd: Det er ikke nok, at  $U < v_m$ ; hvis det er tilfældet viser ligning 3.1.I ganske vist, at  $\frac{dA}{dt}$  kan være positiv, men analyser viser, at systemet ikke er stabilt, før vi yderligere har betingelsen  $U < v_m \frac{S_I}{S_I + K}$  opfyldt.

Som nævnt i indledningen til afsnittet, har Hsu et al. gennemført global stabilitetsundersøgelse på en model analog til vores. Resultaterne i artiklen kan kort summeres til følgende, idet vi oversætter til vores betegnelser:

1. Hvis flere stammer konkurrerer, vil stammen med den laveste  $K_i$ -værdi udkonkurrere enhver anden stamme.
2. Hvis  $U > v_m$  eller  $S_I < \frac{K_i}{\frac{v_m}{U} - 1}$ , vil stammerne udvaskes.

ad.1. Vi har ikke gennemført en egentlig analyse af denne problemstilling, men vi viste, at betingelsen for at to stammer begge kan være i steady state er, at begge stammer har samme  $K$ -værdi, hvilket jo (normalt) kun er tilfældet for en vildtype og den tilsvarende neutrale mutant, men resultatet kan jo ikke siges at være overraskende.

ad.2. Vi finder, at systemet er stabilt for  $U > v_m$ , hvilket som nævnt kun kan fortolkes som værende identisk med  $A=0$  som fundet i 3.2.II. Betingelsen  $S_I < K_i / (\frac{v_m}{U} - 1)$  kan omformes til  $U > v_m \frac{S_I}{S_I + K}$ .

Bakterierne vil altså ifølge Hsu et al. (1977) udvaskes, hvis denne betingelse er opfyldt, hvilket er, i overensstemmelse (men dog ikke identisk) med vores analyse, der viser, at systemet er stabilt for  $U < v_m \frac{S_I}{S_I + K}$ .

Det ses iøvrigt, at dette svarer til Monod-ligningen for den maksimale værdi som S kan antage.

### 3.3. Diskussion af resultater og modelbedømmelse.

I dette afsnit vil vi foretage en vurdering af modellen i relation til virkeligheden, dvs. vi vil sammenligne resultaterne af vores modelkørsler med den del af "det virkelige E. coli-liv", som vi har kendskab til og prøve, om vi kan drage nogle konklusioner heraf samt lægge op til de konkluderende bemærkninger, der kommer i kap. 4.

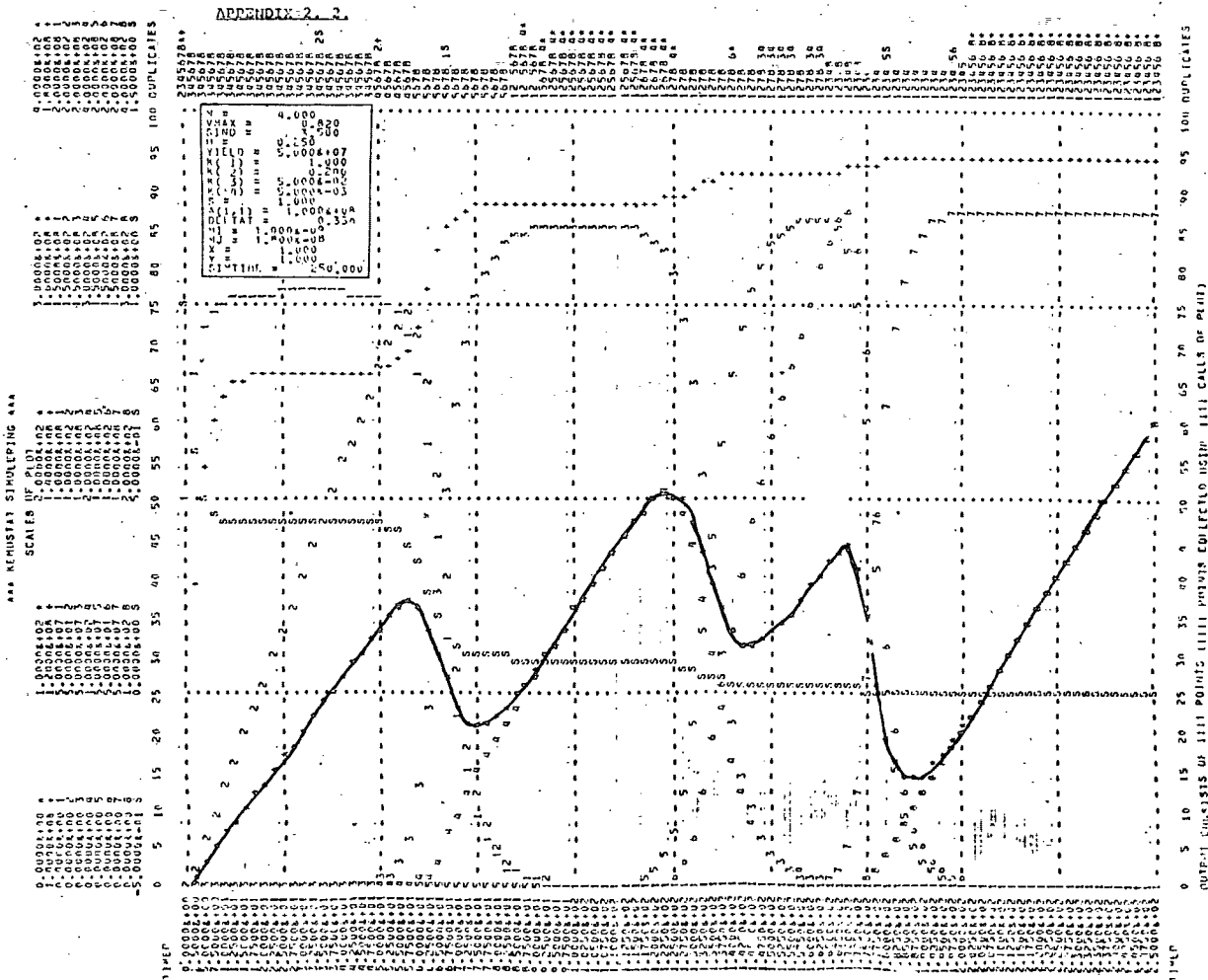
Resultaterne fra vores kørsler har vi fået ud dels på tabelform, dels som "grafiske plots". En nærmere forklaring til graferne samt graferne selv findes i appendix 2. Vi vil her foretage en nærmere analyse og diskussion af resultaterne, og dette sker bedst (mest overskueligt) ud fra graferne.

Man skal dog i denne sammenhæng være opmærksom på, at umiddelbare sammenligninger ikke altid er mulige, idet plot-subrutinen er således, at 2.-aksen "udnyttes" maksimalt (jf. appendix 2). Man kan således komme ud for, at størrelser, man ønsker at sammenligne, er afbildet med forskellige enheder. Det gælder især plottene af neutrale mutanter.

I appendix 2 er der redegjort for princippet i nummereringen af de enkelte stammer. Fremover vil vi blot benytte betegnelsen 'stamme' efterfulgt af et tal. Det fremgår af

metoden, at vildtyper altid vil have et ulige nummer og de "tilsvarende" neutrale mutanter et lige nummer én højere.

Figur 3.3.A viser et eksempel på en udskrift (plot). Det er en nedkopiering af udskriften for kørsel nr. 2. Summen af neutrale mutanter er trukket op af os.



Figur 3.3.A.

I det følgende vil vi først gennemgå de fem medtagne kørsler og drage sammenligning mellem dem. Hver kørsel har sit nummer (1-4 og 5.1-5.6), og det er numrene på de enkelte kørsler, der refereres til i det følgende.

Nr. 1 er primært medtaget for at illustrere virkningen af den stokastiske proces til styring af neutrale mutatio-

ner. Antallet af neutrale mutanter stiger ikke jævnt: i tidsrummet 13,5-14 (timer) har vi et spring på to trin svarende til fire mutationer, medens antallet er konstant (indenfor de anvendte enheder) i en periode på tre timer i intervallet [41,5;44,5].

Denne stokasticitet vil kun meget svagt kunne registreres ved de øvrige kørsler, idet tidsaksen her er blevet komprimeret; grafen fylder to sider uanset størrelsen af modelsimulationstiden. Det gælder dog ikke nr. 3, der er lavet inden vi fik indført denne betingelse i vores program. Stokasticiteten kan da også stadigvæk registreres her. Tilsvarende forholder det sig med mutation fra vildtype til ny vildtype. Her er mutationsraten så lille, at tidspunktet for fremkomsten af den nye stamme tydeligvis er stokastisk bestemt.

Vi vil så gå over til at se på kørsel nr. 5, der er lavet som seks selvstændige "udskrifter", en tabel (5.1.) og fem "håndlavede" grafer (5.2-5.6).

5.2 er en graf for variation i fire vildtypers antal, 5.3 tilsvarende for de neutrale mutanter (T5-resistente), 5.4 viser, hvordan summen af neutrale mutanter varierer, og 5.5 og 5.6 viser variationen af S i et almindeligt koordinatsystem hhv. i et semilogaritmisk koordinatsystem. Forklaringen på, at kørsel 5 er repræsenteret på denne måde, kommer senere i afsnittet.

Nr. 5 er kørt med parametre, der ligger så tæt på de "rigtige" værdier, som det har været muligt at komme. Begrundelsen for valg af disse er givet i appendix 1, hvor parameterestimeringen er diskuteret og begrundet.  $K_1$  og  $K_2$  er bestemt af figur 3.1.A.  $K_1/K_2=5,44$  og  $K_3$  og  $K_4$  er valgt, så forholdet er nogenlunde konstant  $K_2/K_3=5,40$  og  $K_3/K_4=5,00$ .  $S_I$ -værdien er beregnet således, at vi har en bakteriekoncentration på ca.  $2,5 \cdot 10^8$  celler/ml ved steady state. Herved fås  $S_I=0,847 \mu\text{g/l}$ . Det ses af 5.2, at bakteriekoncentrationen først stiger kraftigt pga. den store  $S(0)$ -værdi ( $=S_I$ ) for derefter at stabilisere sig på det



beregnete niveau ( $2,50 \cdot 10^8$  celler/ml). Derpå kommer tre change-overs efter hhv. ca. 100 h, ca. 210 h og ca. 300 h. Stamme 1 og 3 når steady-state og forbliver dér gennem længere tid (40 h, hhv. 60 h), mens stamme 5 kun er i steady-state i kort tid (15 h). Stamme 7 når lige netop steady-state før kørslen slutter. Det fremgår, at bakteriekoncentrationen ved steady-state er ens for alle fire vildtypestammer, som det også ifølge 3.1.VIII skal være, når  $S_I \gg S$ . At dette er tilfældet skyldes K-værdierne ( $U$  holdes konstant på 0,25 i alle vores kørsler), idet en lille  $K_i$  betyder en effektiv udnyttelse af substratet og dermed en rimeligt høj vækstrate selv ved små værdier af  $S$ , så  $K_i$  "styrer" i høj grad  $S$ , hvilket tydeligt fremgår af 5.5 og (måske især) 5.6. Sidstnævnte viser, at forholdet mellem  $S$ -værdierne er næsten konstant og forholdene er nøjagtig de samme som forholdene mellem  $K$ -værdierne. 5.3. viser variation af de enkelte mutantstammer analogt til 5.2.

5.4 viser så (sammen med 5.3), at vores model ved anvendelse af parametre, der i overensstemmelse med virkeligheden, rent faktisk kan beskrive periodisk selektion, det område vi ønskede at modellere. Vi ser tydeligt, hvordan det totale antal neutrale mutanter falder ved hvert change-over for dernæst at vokse. Vi ser også den retlinede vækst af mutanterne (jf. ligning 3.1.XVII) samt et næsten retlinet fald ved change-over. Det ses, at alle stigningerne har samme hældning. Det samme gør sig gældende ved fald i antal bakterier, men dette skyldes, at forholdet mellem  $K$ -værdierne er (næsten) konstant. Hvis  $K$ -værdiernes forhold ændres, vil udvaskning af "gamle" stammer ske med forskellig hastighed, og dette vil give sig udslag i forskellige hældninger. Dette fænomen ses tydeligere på nr. 2, hvor vi har forhold mellem  $K$ -værdierne på hhv. 5, 4 og 10. Grafen for summen af neutrale mutanter har nogenlunde samme hældning ved første og andet change-over, medens den ved tredje har en væsentlig større (numerisk) værdi. Stigningen i antallet af neutrale

mutanter (summen af dem) er ikke den samme i de tre tilfælde. Hældningen er større efter sidste change-over end ved chemostatens start (vi ser på summen af neutrale mutanter, da vi så undgår problemer med forskellige enheder på 2.-aksen). Forskellen i hældningen skyldes, at vi får afbildet antal mutanter og ikke forholdet mellem den neutrale mutant og vildtypen. Den samlede bakteriekoncentration (+) er nemlig ikke konstant, og derfor bliver sandsynligheden for mutation fra vildtype til neutral mutant (og til ny vildtype) større for hvert change-over.

Baggrunden for at finde lineær vækst af neutrale mutanter (3.1.VII) var jo netop, at vi så på forholdet (R) mellem antallet af de to stammer. Forholdet mellem de neutrale stammer og vildtypen kan ses som et udtryk for de neutrale mutationers udbredelse i populationen. R betegner således frekvensen af neutrale gener. Under steady state er  $A_{i1}$  konstant, og antallet af neutrale mutanter er proportional med R. Kurven (\*) kan derfor læses som et udtryk for de neutrale geners frekvens i populationen.

At  $A_{ij}$  ikke er konstant skyldes, at betingelsen  $S_I \gg S$  ikke er opfyldt, idet de valgte K-værdier er store, og der er jo netop en tæt sammenhæng mellem S og K. Af grafen ses, at S ved steady-state for stamme 1 er ca. 0,43, dvs. så høj som ca 1/8 af  $S_I$ . Noget tilsvarende gør sig gældende for alle kørslerne 1-4.

En af grundene til at vælge  $S_I$  og  $K_I$  så tæt på hinanden, skyldes tildels et ønske om at se, hvad indflydelse ændring i parameterværdierne har på (dele af) modellen. Vi har foretaget en del kørsler med S- og K-værdier, der ligger i nærheden af de her valgte, og de fremkomne resultater adskiller sig kvalitativt ikke fra kørslerne 1-4.

En anden og væsentligere grund til at vælge "forkerte"  $S_I$  og  $K_i$  værdier har været rent pekuniær. Eksempel: Kørsel 3: Simulationstid: 200 h CPU-tid (maskintid) 11 sekunder, pris: 5,72 kr. Kørsel 5: Simulationstid: 340h, CPU-tid: 2000 sekunder, pris 681,92 kr. Dette giver

også forklaringen på udskriftens form. Vi havde regnet med en simulationstid på 500 h og for at være "sikre" på at komme helt igennem, havde vi sat en maximums CPU-tid på 2000 sekunder, som altså viste sig kun at række til 340 h simulationstid ( og en overskridelse af vores bevilling på knap 200 kr). Vores generelle indtryk blev efterhånden, at jo større forholdet mellem  $S_I$  og  $K_i$  er, desto dyrere er kørslen; det har formodenligt noget med integrations-skridtenes længde at gøre: Desto større forholdet mellem  $S_I$  og  $K_i$  er, jo mindre skridt (og deraf følgende længere CPU-tid) kræves for at bibeholde den ønskede nøjagtighed.

Sammenfattende kan man om alle kørslerne 2-5 sige, at bakteriekoncentrationen er konstant, hvis forholdet mellem  $S_I$  og  $K$ -værdierne stort. Er dette ikke tilfældet, stiger bakteriekoncentrationen ved steady-state for hver ny vildtype, men stigningen fra stamme til stamme bliver mindre og mindre. Selve "observationen af begrebet periodisk selektion var oprindeligt knyttet til bestemmelsen af antal (T5-resistente) neutrale mutanter, og alle kørslerne giver et kvalitativt billede, der er i overensstemmelse med observationerne jf. figur 3.2.A. Vi får tydeligt en stigning i antal neutrale mutanter for derefter at få et fald ved næste change-over. Kørsel 4 viser dog, at dette ikke nødvendigvis sker, idet der ved change-over fra stamme 3 til stamme 5 fortsat sker en stigning i neutrale mutanter.

Baggrunden herfor er let at forklare både ud fra biologiske og modeltekniske betragtninger, idet der er tale om, at den neutrale mutant "opstår" på et tidligt tidspunkt i stamme 5's "liv" således, at stammen har en lang egentlig vækstperiode før steady-state, hvor tilvæksten ikke er lineær, og dermed når et sådant antal, at udvaskning af stamme 4 har ringe betydning for den samlede mængde neutrale mutanter.

Vores mål har været at lave en teoretisk model ud fra den betragtning, at vi ønskede, den kunne repræsentere fæno-

menet periodisk selektion. De teoretiske betragtninger har ikke primært hvilet på molekylærbiologiske overvejelser, idet vores kendskab til molekylær mikrobiologi og genetik ikke er dybtgående nok til at bruge dette som indgang til en modelbygning. Vores oprindelige idé var jo, som nævnt i indledningen til dette kapitel, at opstille en stokastisk model, og biologien har på sin vis kun været en ramme, vi har kunnet bruge hertil, og rammen for en stokastisk model syntes oplagt, da vi blev præsenteret for begrebet periodisk selektion udtrykt ved grafen i figur 3.2.Q. Vores udgangspunkt har således været det matematiske univers (jf. figur 1.1.A), og vi har så derfra flyttet os til "virkeligheden" i kraft af den biologiske og ikke mindst biologisk-matematiske litteratur, vi har været igennem for endelig at begive os tilbage til det matematiske univers og modellen ad "den slagne vej".

Vi har under modelbygningsprocessen haft mange overvejelser vedrørende den konkrete udformning af modellen i relation til vores biologiske viden, og de konkrete differentialligninger har vi da også set flere steder i den undersøgte litteratur, men principperne for opstillingen har vi selv ræsonneret os til.

De to differentialligninger for vækst og substrat er begge teoretiske modeller, og det samme gælder Monod-ligningen. Vi betegner modellerne som "teoretiske" i modsætning til "fittede" modeller. Teoretiske modeller kan opstilles på grundlag af overvejelser om, hvilke strukturer, der er væsentlige (nok) til at beskrive systemet. Vores udtryk, der "styrer" mutationerne bygger også på teoretiske overvejelser, så grundlæggende må det være korrekt, at kalde modellen en teoretisk model (jf. vores overvejelser i afsnit 3.1.1-3.1.3).

Næste spørgsmål er så, efter opstilling og kørsel med modellen, at vurdere resultaterne i relation til virkelige chemostatforsøg. Vi har set, at de resultater, modellen giver i de foretagne, kørsler med rimelighed kan betragtes

som repræsentative for virkeligheden, men sammenligningen er vanskelig; dels har vores muligheder for en virkelig bred undersøgelse af parameterfølsomheden ikke været til stede, dels af de ovenfor omtalte pekuniære grunde, dels af praktiske tidsmæssige grunde. Et andet og meget væsentligt problem er, at vi faktisk ikke kender virkeligheden. Vi har faktisk kun fundet to artikler, der beskriver periodisk selektion på en måde, der gør det praktisk muligt at drage sammenligninger til vores model, nemlig Novick og Szilards arbejde fra 1950 og Atwood et al.'s arbejde fra 1951, og sidstnævnte arbejde er ikke udført i en chemostat, så reelt har vi kun ét egentligt arbejde at sammenligne med. Og kan det betragtes som virkeligheden?

Selvom vi ikke direkte kan sammenligne vores model for fænomenet periodisk selektion under betingelser, vi valgte at simulere, findes der et stort udvalg af litteratur, der generelt behandler vækstforsøg udført i chemostat, og man kunne vælge at sammenligne vores model med denne del af den biologiske virkelighed.

En sådan diskussion, der allerede i et vist omfang er gennemført i forbindelse med gennemgang af submodellerne, vil lebringe os over i mere specifikke biologiske problemstillinger såsom diskussion af polymorfisme i tilknytning til den store ændring i genfrekvensen for neutrale gener ved change-over, men denne del af den biologiske virkelighed er hverken vi eller vores model i stand til at give kvalificerede bidrag til.

#### 3.4. Principper for stokastisk model for periodisk selektion i chemostat.

Grundlaget for den periodiske selektion, som den kommer til udtryk i chemostatforsøg, er de stokastisk betingede mutationer, således som vi har beskrevet det i afsnit 3.1.3. Udfaldet af den stokastiske simulering bestemmer således det kvalitative udseende af vækstkurven (jf. appendix 2, kørsel 4). Denne konstatering var en del af vores oprindelige bevæggrund til at overveje en stokastisk modelkonstruktion af periodisk selektion.

Begrundelserne for at vi ikke har gennemført dette projekt er flere. Formålet med at opstille en model for periodisk selektion i chemostat vil typisk være at levere en kvantitativ behandling af eksperimentalbiologiske data. Modellen skal direkte indgå som "redskab" til analyse for biologiske forsøgsresultater. En stokastisk model rummer ikke dette potentiale, af to grunde:

For det første er stokastiske modeller besværlige. (Det fremgår tydeligt af sammenstillingen af modellerne i afsnit 1.3). De er ikke velegnede som enkel repræsentation af de biologiske forhold. For det andet leverer stokastiske modeller generelt ikke kvantitative udsagn, der er direkte sammenlignelige med biologiske data. Selve den stokastiske models struktur vil således betinge at dette formål med modeldannelsen ikke vil kunne opfyldes.

Modellens basis af kvantitative beskrivelser af vækstforholdene er af altovervejende deterministisk karakter. Dette betyder fx., at vækstraterne for de forskellige stammer er entydigt bestemt ud fra de aktuelle tilstande (oftest ved Monod-ligningen). Estimering af parametre, modelbehandling og validation er teoretisk og praktisk vanskeligere end for en deterministisk model og modsvares ikke af et tilsvarende udbytte ved anvendelsen af en stokastisk model.

Ingen af de ovennævnte argumenter kan dog retfærdiggøre, at vi ser bort fra analysen i 1.3 af modellernes anvendelsesområde. Af 1.3.XI fremgår det, at reliabiliteten af den deterministiske model er meget følsom overfor ændringer i  $v_i(S) = v_i$ , hvis  $v - U \approx 0$ . Kvadratet på den relative spredning viser netop, at de neutrale mutanters skæbne er vanskelig at "determinere" (jf. afsnit 2.5). Dette alene skulle være nok til at fastholde kravet om en stokastisk beskrivelse af forholdene i chemostaten. Omvendt kan man slutte, at de deterministiske "middel"-betragtninger beskriver vækstforholdene tilfredsstillende (ellers ville de næppe blive anvendt), og der er således kun mutationerne, der optræder med en fundamental stokastisk natur.

Det er altså ikke afklaret, hvorvidt det er nødvendigt, formålstjenligt, rimeligt, udslag af pedanteri at opstille en stokastisk model for periodisk selektion. Vi vil ikke afgøre dette her, men beskæftige os videre med, hvilke principper vi vil opstille for udviklingen af en sådan model.

Systemet, der ligger til grund for modelleringen er uændret fra den deterministiske beskrivelse. Strukturerne, der vil være relevante for modellen er således stadig sammenhængen mellem vækstrate  $v_i$  og substratkoncentration. (Det kan ikke ændre vores opfattelse af de væsentligste mekanismer i systemet, at vi vil anvende "en anden matematik" på dem).

Modellen må således (stadig) kunne beskrive sammenhængene mellem substratkoncentrationen og  $v_i$  og dermed bakteriekoncentrationen. For en given bakteriekoncentration vil substratudnyttelsen være direkte afhængig af fysiske størrelser. Der er ikke tale om en stokastisk udnyttelse af substratet. Ved opstilling af en stokastisk model kan vi derfor vælge stadig at lade substratkoncentrationen være bestemt deterministisk efter ligning 3.1.III.

Beskrivelsen af mutationer har vi i vores systembeskrivelse valgt at lade være udtrykt i en stokastisk proces, som vi blot kan bibeholde i en stokastisk model. Tilbage bliver således kun at beskrive bakteriestammernes udvikling med sandsynlighedsteoretiske begreber i stedet for den entydige deterministiske systembeskrivelse.

Grundstrukturen i en stokastisk populationsøkologisk model er beskrevet i eksemplet med den simple fødsels- og dødsproces. (afsnit 1.3 ligning 1.3.V og VI). Vi vil her tage tråden op fra dette i de følgende overvejelser. (Inspiration til afsnittet er bl.a. hentet fra: Karlin et al., 1975, pp.131 ff.)

Vi antager, at antallet af bakterier af en given stamme  $(i, j)$  kan beskrives ved en Markov-proces i stadierne  $k=0,1,2,\dots$ . Overgangssandsynlighederne fra tilstand  $k$  til tilstand  $l$ ,  $P_{k,l}(t)$ , antager vi derfor, opfylder

$$1) P_{k,k+1}^{ij}(h) = v_i h \quad \text{for } h \rightarrow 0_+, k \geq 0$$

$$2) P_{k,k-1}^{ij}(h) = u h \quad \text{for } h \rightarrow 0_+, k \geq 1$$

3.4.I

$$3) P_{k,k}^{ij}(h) = 1 - (v_i + u)h \quad \text{for } h \rightarrow 0_+, k \geq 0$$

$$4) v_i > 0, u > 0$$

Vi kan nu opstille en matrix, der betegner overgangssandsynlighederne i et infinitesimalt tidsrum  $h$ . En sådan matrix  $G$  kaldes infinitesimal generatoren for processen.

$$3.4.II \quad G = \begin{pmatrix} -v_i & v_i & 0 & 0 & \dots \\ u & -(v_i + u) & v_i & 0 & \dots \\ 0 & u & -(v_i + u) & v_i & \\ 0 & 0 & u & -(v_i + u) & \\ 0 & 0 & 0 & u & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \end{pmatrix}$$

Da  $P_{k,l}^{ij}(t)$  er sandsynligheder, er  $P_{k,l}^{ij}(t) \geq 0$  og

$$\sum_{k=0}^{\infty} P_{k,l}^{ij}(t) = 1$$

Sandsynligheden for at  $A^{ij}(t) = n$  er dermed givet ved

$$3.4.III \quad P(A^{ij}(t) = n) = \sum_{k=0}^{\infty} P(A^{ij}(0) = k) P_{k,n}(t)$$

Givet Kolmogorovs fremadrettede differentialligninger (jf. 1.3.V og VI) har vi for dette system for alle  $(i,j)$ , at

$$3.4.IV \quad P'_{k,0}(ij)(t) = -v_i P_{k,0}(t) + u P_{k,1}(t) \quad \text{og}$$

$$3.4.V \quad P'_{k,1}(ij)(t) = v_i P_{k,1-1}(t) - (v_i + u) P_{k,1}(t) + u P_{k,1+1}(t)$$

Vi vil nu indføre begrebet "statistisk stationær tilstand", i hvilken alle overgangssandsynligheder er konstante



(jf. Nisbet et al., 1982, p.169). Til Undersøgelse af ovenstående models egenskaber mht. statistisk ligevægt udleder vi først

$$3.4.VI \quad p_1' = p_2 u - p_1 (v+u)$$

af G, idet  $p_k$  er sandsynligheden for at  $A^{ij}(t)=k$ .

Ingen realistisk model kan operere med  $u=0$ , og af 1.3.VI ses, at hvis  $p_0$  skal være konstant må  $p_1=0$ . Givet at  $p_1=0$  ses det af 3.4.VI, at den eneste stationære tilstand fremkommer for  $p_2=0$ . Ved gentagen anvendelse af 1.3.V ses det, at den eneste stationære tilstand ( $p_n$  konstant) der er mulig for endelige populationer vil således være "infinite" eller "nul". Vi kan således se at steady-state ikke forekommer i den stokastiske modelbeskrivelse.

Vi vil ikke gå videre i modeludviklingen og de stokastiske modelbetragtninger, idet vi, som tidligere nævnt, findes en modsætning mellem de stokastiske modellens "teoretiske" formål og det "praktiske" formål, som de i denne sammenhæng har til opgave at løse. En eventuel fordel ved anvendelsen af stokastiske modeller for periodisk selektion er forsvindende sammenlignet med omkostningerne ved behandlingen.

#### 4. MORALEN ER, ELLER ER DEN?

Dette kapitel er helliget en opsamling af vores erfaringer fra den "aktive" modelbygningsproces for at sætte dem i relation til den "filosofiske" tilgang, vi tog til problematikken i del I. Det er det aktuelle problem angående teori og praksis.

Ideen med projektet har ikke været at løse hverken teoretiske eller praktiske problemer med vores model. Udbyttet af vores arbejde med at opstille modellen skal ikke måles i kvaliteten af modellens resultater, men i den forståelse vi har fået for de mekanismer, der virker ved modeldannelsen. (jf. figur 1.2.B). Sammenhængen mellem projektets to dele ligger derfor i at koble de væsentligste begreber, som vi har præsenteret i første del, sammen med de erfaringer, vi drager gennem arbejdet i del to.

For det første har vores modelfilosofiske overvejelser skabt en afklaring omkring, hvilke extra-matematiske/biologiske aspekter, der er væsentlige ved modelarbejdet. For det andet har del II i processen leveret praktiske erfaringer i arbejdet med modeller, der kan vurderes i forhold til første del. Og for det tredje har denne kobling mellem "teori" og "empiri" givet en forståelse af modellens rolle i forskellige sammenhænge og en mulighed for kritisk at vurdere anvendelsen af modeller i disse situationer (jf. figur A - indledning til del I).

De to første punkter er som "hønen og ægget", og vi vil diskutere denne dialektik under ét.

Formålet med vores modelbygning har som nævnt ikke været løsningen af bestemte biologiske problemstillinger, men at undersøge problemer i modelarbejdet. Karakteren af dette formål er således forskellig fra den sædvanlige intention med opstillingen af en model, hvor problemet netop udspringer af et ønske om at forstå genstandsområdets struktur. Vi har ønsket at forstå modelbehandlingen som metode. Gennem vores arbejde har vi dog set, hvordan modellernes formål afspejler sig i den måde, modellering af gen-

standsområdet bliver grebet an på. Dette kommer typisk til udtryk i de to "hoved-modelunivers", som vi har beskrevet i projektet. Populationsøkologiske modeller opstilles med den hensigt at behandle økosystemer kvantitativt (fx. betragtninger omkring betingelserne for steady-state i en chemostat), og estimering af parametre bliver en væsentlig proces ved anvendelsen af modellerne. De populationsgenetiske modeller, som vi har beskæftiget os med (se fx. afsnit 2.5), opererer på et mere generelt niveau i teoridannelsen. Begrebet fitness, der et væsentligt element i modellerne, kan ikke direkte overføres på virkelige forhold, men da formålet med modellen er generelt at beskrive den genetiske teori, bliver abstraktionen ikke en hindring for konklusionen. (Berettigelsen af abstraktionen kan naturligvis altid diskuteres).

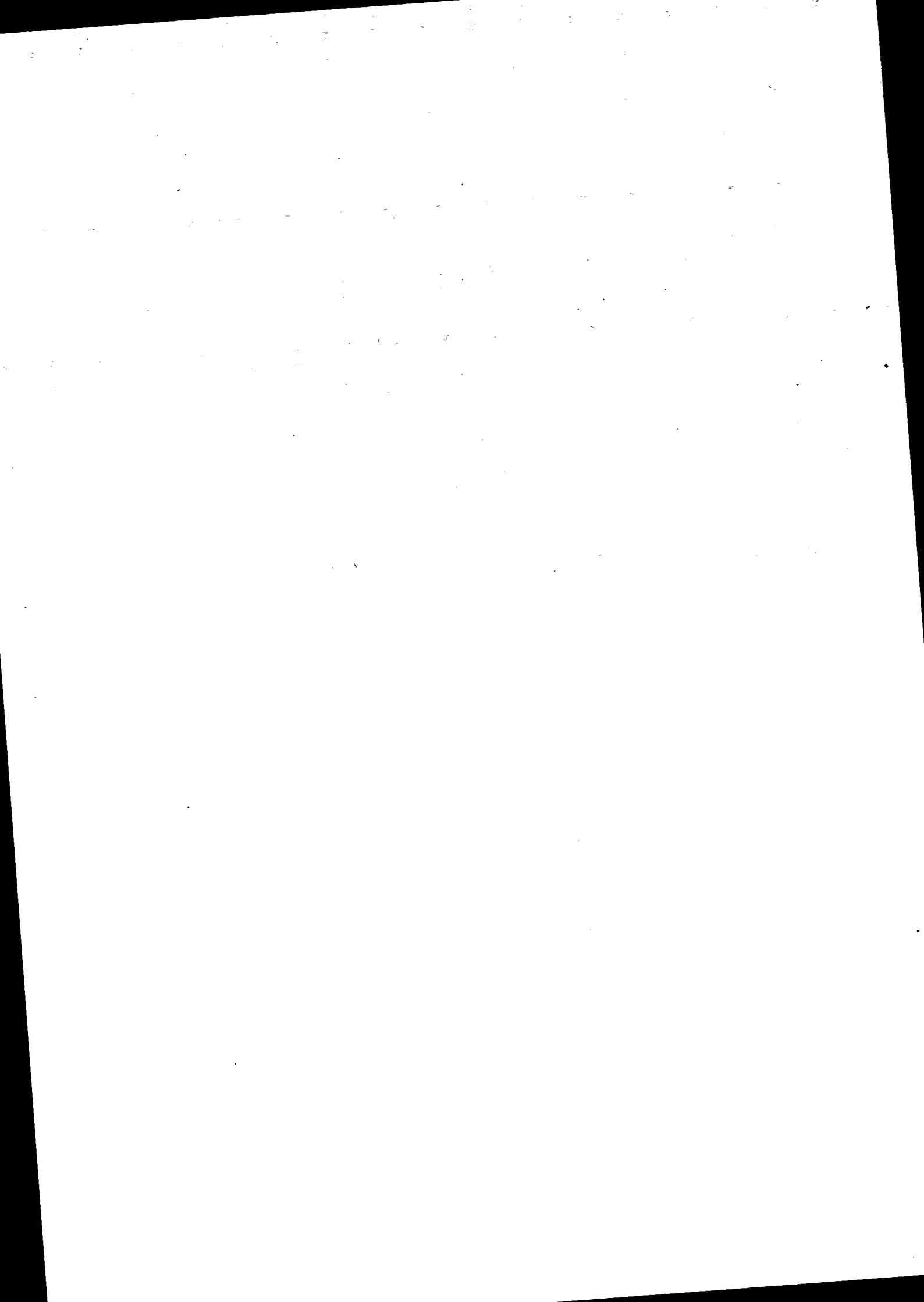
Modellens basis er rammen for de konklusioner, som man kan drage ud fra modellen. Dette kommer direkte til udtryk i de problemstillinger, som modellen kan bruges til løsning af. Hvis antagelserne ved opstillingen af modellen er udtryk for en indirekte stillingtagen til et problem, kan modellen ikke samtidig anvendes til at verificere dette. Derimod kan en model i princippet anvendes til analyse af teorier ved falsifikation. (og dermed indirekte sandsynliggøre alternative teorier). Konkret om vores models rolle i den evolutionsteoretiske diskussion af neutrale mutationers betydning for evolutionen må vi konstatere, at modellen principielt ikke kan løse dette problem.

Graden af polymorfisme i en population vil være bestemmende for, i hvor høj grad de neutrale mutationer spiller en rolle i evolutionen. Dette bestemmes i vores model alene af forholdet mellem  $K_i$ -værdierne (jf. appendix 1). Ved bestemmelsen af  $K_i$ -værdier vil "den evolutionsteoretiske overbevisning" komme til udtryk. Polymorfisme vil således kun opstå ved meget små  $m_i$ -værdier, og når  $K_{i+1} \sim K_i$  for store  $i$  (jf. stabilitetsanalysen i afsnit 3.2.).

Kravet til modellen, som kan indgå i denne debat mellem neo-darwinister og tilhængere af teorien om neutrale alleler må være, at modellerne tager udgangspunkt i det fælles paradigme, der ligger i evolutionsteorien. Modeller der på forhånd afspejler en stillingtagen til problemet vil kunne afvises som udtryk for fejlagtige abstraktioner og urimelige idealiseringer. Præmisserne for diskussionen må være den fælles genetiske/evolutionsteoretiske teori, og ikke modeller af "tilfældige" økologiske systemer, der kun repræsenterer specialtilfælde af den evolutionære udvikling under kontrollerede betingelser.

Vi betragter ovenstående begreber ved modelanalysen som væsentlige indgange til en generel vurdering af modeller. Den øgede anvendelse af modeller i flere og flere sammenhænge understreger kravet om udviklingen af en generel "kritisk" holdning til konklusioner, der er draget på baggrund af mere eller mindre tilfældige modeller, som i højere grad afspejler modellernes formål end modellernes basis.

Dette kræver en forståelse for de forskellige modelunivers', karakter og nuancer, hvis modelkritikken ikke skal blive en total afvisning eller en total afmagt over for brugen af matematiske modeller.



TILLÆG

APPENDIX OG BILAG

## APPENDIX 1.

### ESTIMERING AF PARAMETERVÆRDIER, INITIALISERING.

For at kunne lave en analyse af modellens kvantitative udtryk er det nødvendigt at angive konkrete parameterverdier for modellens konstanter, samt de begyndelsesbetingelser, hvorunder modellen startes.

Vores estimering af modellens parametre beror udelukkende på resultater fra chemostatforsøg, der er fremlagt i artikler (jf. litteraturliste). Dette betyder bl.a., at vi ikke har mulighed for at samle materiale fra et enkelt forsøg, men vi har været nødt til at foretage estimeringen ud fra forskellige forsøg med deraf følgende mere eller mindre afvigende forsøgsresultater.

Estimering. I modellen indgår 7 forskellige parametre  $v_m$ ,  $U$ ,  $K_i$ ,  $y$ ,  $m_i$ ,  $m_j$  og  $S_I$ .

$v_m$ , Maksimal specifik vækstrate. Parameteren angiver den maksimale væksthastighed for bakterierne, dvs. under betingelser, hvor der ikke er begrænsninger for væksten. Som angivet i Monod-ligningen (3.1.II) angiver vi en entydig sammenhæng mellem substratkoncentrationen og den specifikke vækstrate. For  $S \rightarrow S_m$  (jf. diskussion af fig. 3.1.B) har vi at  $v_i(S) \rightarrow v_m$ , og estimeringen af  $v_m$  kan således foretages ud fra dette. Forsøgsresultater med tryptophan som begrænsende vækstfaktor giver for forskellige stammer resultaterne, som er plottet i figur 3.1.A, og med glucose som begrænsende vækstfaktor fås resultater som i figur 3.1.B.

Udgangspunktet for vores simulation er Novick og Szilard's forsøg fra 1950 refereret i Novick (1958), og vi aflæser derfor  $v_m$  af figur 3.1.A til  $v_m = 0,82 \text{ h}^{-1}$  (jf. også Mosser, 1958, p.11).

U. Udvaskningsraten. Udvaskningsraten i chemostaten er bestemt som forholdet mellem flowraten  $W$  og væstkammerets volumen  $V$ , så  $U=W/V$  (jf. afsnit 2.4). For et givet for-

søg er  $W$  og  $V$  konstante og uproblematiske at måle. Som stabilitetsanalysen viser, er det blot væsentligt at  $U < V_m \cdot \frac{S_I}{S_I + K}$ , og vi vælger derfor  $U=0,25 \text{ h}^{-1}$ .

### $K_i$ . Assimilationsparameter.

Den naturlige selektion virker på det mikrobielle plan (primært) på forskellen i vækstrater. En bedre tilpasset stamme vil være karakteriseret ved en højere reproduktions- evne (ved en lavere fordoblingstid) (Moser, 1958, p.13)

Den evolutionære udvikling består derfor i - til et givet miljø - at effektivisere udnyttelse af næringssubstratet. I chemostaten, hvor væksten er reguleret af en enkelt vækstfaktor, er det altså optagelsen, omsætningen, udnyttelsen af denne, der betinger en stammes skæbne i konkurrencen med de øvrige stammer i vækstmediet. Parameteren, der primært beskriver bakteriernes tilpasning i systemet, er assimilationsparameteren,  $K_i$ .  $K_i$  udtrykker direkte ved hvilken substratkoncentration en given stamme i kan vokse med halv maksimal vækstrate (jf. ligning 3.1.II).  $K_i$  kan således aflæses af figuren 3.1.A for de selektivt fordelagtige mutanter.  $K_i$ 'erne skal således bestemmes, så  $K_i > K_{i+1} > 0$  for  $i=1,2,\dots,n$ . Det vil derfor være praktisk (og elegant), hvis man kunne angive en funktionel afhængighed mellem på hinanden følgende  $K_i$ -værdier. Således at man i programmet havde afhængigheden

$$K_{i+1} = f(K_i).$$

Da det imidlertid er forskelligt, hvilke mutationer der forekommer, og assimilationen af vækstssubstrat dermed forbedres tilfældigt, er det kun rimeligt at beskrive  $K_{i+1}$ , som en stokastisk variabel med en fordeling, der afhænger af  $K_i$ . Reelt vil stamme  $i$  også kunne mutere tilbage til en dårligere tilpasset stamme, men en sådan vil hurtigt blive vasket ud af chemostaten pga. den deraf følgende mindre vækstrate. En passende fordeling for  $K_{i+1}$  med  $EK_{i+1} = K_i$ , vil således kunne beskrive forholdet mellem



$K_i$  og  $K_{i+1}$ . Et afgørende problem i denne forbindelse er, hvorledes spredningen af denne fordeling i givet fald skulle afhænge af  $i$ . Det er spørgsmålet om, hvorvidt man kan forestille sig at bakterierne kan fortsætte optimeringen af substratudnyttelsen, eller om der findes en øvre grænse for udnyttelsen. Dette problem er ikke diskuteret i den litteratur vedr. periodisk selektion, som vi har kendskab til, og de forsøgsresultater, vi har set, giver kun sammenhængen for små  $i$ -værdier. (fx. figur 2.3.A, hvor  $i=1,2..6$ ). Det er klart at  $K_i \rightarrow 0$  for  $i \rightarrow \infty$  i chemostaten, men hvis  $K_{i+1}/K_i \approx 1$  for store  $i$  (spredningen i fordelingen går mod nul for  $i \rightarrow \infty$ ), vil  $v_i \approx v_{i+1}$ ; den selektive fordel vil være ubetydelig, og den periodiske udvaskning af tidligere stammer vil ophøre.

Dette betyder bl.a. at muligheden for polymorfisme i langt højere grad vil være tilstede, end når chemostaten startes. Hvis derimod  $K_{i+1}/K_i < 1$ , og forholdet ikke er for tæt på værdien 1 også for store  $i$  (spredningen er konstant), vil det periodiske fænomen fortsætte, og det kvalitative forløb vil ikke ændres.

Konkret kan vi aflæse  $K_1=1,47 \mu\text{g/l}$  og  $K_2=0,27 \mu\text{g/l}$ . Ved kørsler med flere end to  $K_i$ -værdier har vi således valgt at lade sammenhængen

$$K_{i+1} = f(K_i) \approx cK_i, \text{ hvor } c = \frac{K_2}{K_1}$$

være retningsgivende for vores valg af  $K_i$ -værdier.

Y, YIELD. VÆKSTFAKTORUDNYTTELSEN. Yield-parameteren defineres som  $y = (dA_{ij}/dS)$  (MARR et al., 1963, p. 536). Parameteren er et udtryk for mængden af celler, der kan produceres pr. enhed af den begrænsende vækstfaktor.

På grund af *E. coli* bakteriernes lange evolution er udnyttelsen af forskellige begrænsende vækstfaktorer maximeret til det "fuldkomne".  $+dA_{ij}/dS$  vil således også være konstant for forskellige nært beslægtede bakteriestammer. Dette stemmer også overens med forsøgsresultater, hvor fx. tryptophanforbruget pr. *E. coli* celle beregnes

til  $1 \cdot 10^7$  -  $1,5 \cdot 10^7$  molekyler (Dykhuisen, 1978, p.129).

Tryptophan er en aminosyre, der indgår i opbygningen af proteiner, der direkte indgår i opbygningen af nye celler. Ved chemostatforsøg, hvor der anvendes begrænsende vækstfaktorer fx. glucose, der anvendes som "brændstofkilde", vil ændringer i genmaterialet kunne betyde en ændret udnyttelse af vækstsustratet og dermed vil  $y$  ændres. Ved genfordoblinger kan fx. enzymer til omsætningen af glucose produceres hurtigere og dermed effektivisere glucosenedbrydningen. For substrater, der direkte indgår i cellernes fysiske opbygning, vil mutationer ikke kunne ændre det nødvendige antal molekyler, der skal anvendes til opbygningen, og  $y$  er konstant.

Forbruget på ca.  $10^7$  molekyler tryptophan pr. E. coli celle svarer til

$$y = \frac{1}{10^7} \text{ celler /molekyle}$$

og da molmassen af tryptophan er 204,23 g, svarer det til en vækstfaktorudnyttelsesgrad på

$$y = 2,95 \cdot 10^8 \text{ celler}/\mu\text{g}.$$

(Moser, 1958, p.12, refererer en værdi for  $q$ , der svarer til  $y = 5 \cdot 10^8$  celler / $\mu\text{g}$ ).

$m_i$  og  $m_j$ , MUTATIONSRATER. Periodisk selektion er direkte et udslag af forskellige mutationer i chemostaten. I modellen medtager vi ikke tilbagemutationen og selektivt fordelagtige mutationer fra T5-resistente stammer, jf. afsnit 3.1.3. Vi skal således fastsætte værdier for mutationsraten  $m_i$  for  $i \rightarrow i+1$  for fordelagtige mutationer, og mutationsraten  $m_j$  fra  $j=1$  til  $j=2$  til T5-resistens.

Forudsætningen for, at den periodiske selektion optræder, er, at følgende ikke er tilfældet:  $m_i \gg m_j$ . Hvis dette er tilfældet, vil chemostaten konstant køre i ustabile tilstande, hvor bakteriestammer afløser hinanden.  $A_{i,j}$  stammerne vil således være undertrykt af stadig bedre tilpassede stammer og  $\sum_i A_{i,2} \rightarrow 0$ .

For passende mutationsrater vil  $m_j$  kunne bestemmes af hældningen af grafen for  $\sum_i A_{i,2}$  plottet mod tiden. (Jf. ligning 3.1.XVII):

For Novicks forsøg (1958, jf. figur 2.3.A) kan  $m_j$  beregnes, idet vi antager, at mutationerne indtræffer under steady state, således at  $A_{i,1}(t)$  er konstant

$$m_j = \frac{R - R_0}{t} = \frac{A_{i,2}(t)/A_{i,1}(t) - A_{i,2}(t_0)/A_{i,1}(t_0)}{t - t_0}$$

$$m_j = \frac{A_{i,2}(t) - A_{i,2}(t_0)}{A_{i,1}(t) (t - t_0)}$$

Steady state niveauet bestemmes af ligning 3.1.VIII, og opgives for Novicks forsøg til  $A_{i,1}(t) \approx 2,5 \cdot 10^8$  celler/ml.  $m_j$  kan herefter beregnes ved aflæsning på figur 2.3.A og indsættelse i ovenstående formel til

$$m_j = 6,15 \cdot 10^{-8} \text{ mutationer/generation.}$$

Generationstiden  $t_G$  for bakterierne i Novicks chemostat er 4 timer, og dette giver en mutationsrate på  $m_j = 1,54 \cdot 10^{-8}$  mutationer/h. Dette må dog anses for at være den maksimale mutationsrate, idet vi til beregning af  $m_j$  har antaget, at alle mutanter er opstået som mutation fra  $A_{i,1}$ . Det er for "store" mutationsrater rimeligt at tro, at en del af tilvæksten i  $A_{i,2}$  hidrører fra vækst, idet mutanterne kan opstå inden  $A_{i,1}$  når steady state. De første arbejder omkring periodisk selektion (Atwood et al., 1951 og andre) refererer mutationsrater for forskellige neutrale mutationer i et interval omkring denne  $m_j$ -værdi.

Mutationsrater for selektivt fordelagtige mutationer er meget sparsomt rapporteret i de artikler, vi har gennemgået. Størrelsen af  $m_i$  bestemmer hvor ofte der forekommer change-overs i chemostaten og dermed maksimum for de neutrale mutanter, inden de begynder at aftage pga. den nye stamme. Af Novicks graf (stadig figur 2.3.A) kan aflæses fem change-overs i de første 300 generationer. Forudsat at alle selektivt fordelagtige mutanter er kommet til udtryk, og da effekten af dem kan aflæ-

ses som change-overs, kan mutationsraten  $m_i$  bestemmes ud fra grafen. Problemet består i at bestemme, hvornår mutanterne opstår, idet der går en væsentlig tid fra de opstår, til de begynder at gøre sig gældende i populationen. Dette afhænger af forholdet mellem  $K_i$ -værdier for de to konkurrerende stammer. Idet vi antager, at dette forhold er rimeligt konstant (dette vil betyde parallelle aftagende linier for T5-resistente stammer i change-over fasen, jf. figur 2.3.A), kan vi beregne  $m_i$  ved at ekstrapolere de lineært voksende afsnit af grafen, og lade liniernes skæringspunkt bestemme tiden for mutantens fremkomst (jf. Kubitscheck, 1974).

Da forholdene mellem på hinanden følgende  $K_i$ -værdier antages at være konstante, vil de fejl, vi begår i ekstrapolationen, udligne hinanden ved første og femte change-over. Ved ekstrapolationen finder vi, at den første hhv. den femte mutant fremkommer efter hhv. 26 generationer og 239 generationer, svarende til 4 mutationer i intervallet fra 26 til 239 generationer. Med en generationstid på 4 timer og et niveau ved steady state for  $A_{i,1}$  på  $2,5 \cdot 10^8$ , giver det

$$m_i = \frac{4}{(239-26) \cdot 4} \cdot \frac{1}{2,5 \cdot 10^8} \text{ mutationer/h}$$

$1,88 \cdot 10^{-11}$  mutation/h.

$S_I$ . Koncentration af den indkomne begrænsende vækstoffaktor.

Stabilitetsanalysen viser, at for  $S_I > \frac{U K_I}{v_m - U}$  vil model-

len være lokalt stabil med mindst en stabil  $A_{ij}$ -værdi større end nul. De foregående parametre giver ved indsættelse, at  $S_I > 0,645 \mu\text{g} / \text{l} = 6,45 \cdot 10^{-4} \mu\text{g/ml}$ . Efter approximationen (angivet i ligning 3.1.VIII) kan vi ved indsættelse beregne den  $S_I$ -værdi, der giver en passende bakteriekoncentration i chemostaten. (fx.  $A_{i,j} = 2,5 \cdot 10^8$  celler/ml). Dette giver for  $y = 2,95 \cdot 10^8$  celler/ $\mu\text{g}$  en  $S_I$ -værdi på  $S_I = 0,847 \mu\text{g/ml}$ , der giver et lokalt stabilt system.

Initialisering: Fastsættelse af modellens begyndelsesbetingelser svarende til situationen, hvor chemostaten startes. Der skal være et antal bakterier, der kan vokse, og noget substrat de kan "leve" af. For at mindske indkørselsfasen vælges  $A_{11}(0)$  i rimelig nærhed af steady state værdierne.

Bakteriepopulationen er ved chemostatens start  $A_{ij}(0)$ . Udviklingen i chemostaten er bestemt af mutationer fra den oprindelige stamme  $A_{11}$ , og  $A_{ij}$  for alle  $(i,j) \neq (1,1)$  vælges således til nul. Ved steady state når bakteriepopulationen op på et niveau på omkring  $2,5 \cdot 10^8$  celler/ml, og  $A_{11}$  vælges derfor heromkring. Af hensyn til den numeriske analyse vælges  $A_{11}$  mindre end steady-state-niveauet, så eventuelle tidligere mutanter, der opstår inden den stabile tilstand er opnået, kan opnå at vokse ( $dA_{12}/dt > 0$ ) i stedet for at blive vasket ud ( $dA_{12}/dt < 0$ ). Programmet er nemlig udformet således, at stammer, hvis tilstand beregnes til mindre end én, sættes til nul. Tidlige mutanter vil derfor blive regnet for værende lig nul, hvis de opstår inden  $A_{11}$  har stabiliseret sig fra en højere tilstand. Vi vælger derfor  $A_{11}(0) = 10^8$  celler/ml.

S(0). Substratkonzentrationen ved chemostatens start.

Niveauet af substratkonzentrationen indstiller sig hurtigt efter bakteriekonzentrationen, men for at få en kort indkøringsfase, vælges en passende stor  $S(0) = S_I$  svarende til at vækstkommeret er fyldt direkte fra substratbeholderen før bakterierne fyldes i.

Til den numeriske analyse skal vælges tre "parametre" til fastlæggelse af algoritmens udførelse.

DELTA T.  $\Delta t$ , tiden mellem mutationstest. Kravet til  $\Delta t$  er bestemt af ligning 3.1.XVIII  $p_i = m_i A_{i1} \Delta t$ , idet vi ønsker at lade mutationsfrekvensen være en stokastisk proces og derfor vil lade  $p_j \in [0;1]$ . (Jf. mutationsmodellen). Vi vælger et  $\Delta t = 0,1$ , der for steady-state betingelser giver  $p_j \approx 0,39$ . Et andet krav til  $\Delta t$  er, at  $A_{i,1}$  kan regnes for at være "rimelig" konstant i intervallet,

ellers vil udtrykket for  $p_j$  ikke være et udtryk for mid-  
delsandsynligheden for mutation i  $\Delta t$ .

$N$ , antallet af vildtyper i simulationen. Ved opstilling  
af vækstligningerne (3.1.I) gives et generelt udtryk for  
bakteriernes vækstforløb. Strukturen gælder således for  
alle bakterier, men forløbet af væksten bestemmes af for-  
skellige parametre. I den numeriske analyse skal datama-  
ten vide hvor mange differentiaalligninger, der skal be-  
handles og derfor hvilke værdier,  $i$  skal gennemløbe. Det-  
te vælges ved  $i=1,2,3,4,\dots,N$  ( $N < 50$  af programmerings-  
hensyn).

SIM.TIME. Simulationstiden for chemostatforsøget. Værdien  
angiver den samlede tid, som vi ønsker at analysere che-  
mostatforsøget i. Des flere stammer ( $N$ ) vi vælger des  
længere simulationstid. Desuden afhænger SIM.TIME af  $m_i$ ,  
idet den bestemmer, hvor ofte mutationerne  $i \rightarrow i+1$  fore-  
kommer. Vi vælger SIM.TIME [ 50, 400 ].

Resultaterne kan resumeres til:

$$\begin{aligned} v_m &= 0,82 \text{ h}^{-1} \\ U &= 0,25 \text{ h}^{-1} \\ K_1 &= 1,47 \cdot 10^{-3} \text{ } \mu\text{g/ml} \\ K_2 &= 0,27 \cdot 10^{-3} \text{ } \mu\text{g/ml} \\ \text{Yield} &= 2,95 \cdot 10^8 \text{ celler}/\mu\text{g} \\ m_i &= 1,88 \cdot 10^{-11} \text{ mutationer/h} \\ m_j &= 1,54 \cdot 10^{-8} \text{ mutationer/h} \\ S_I &= 0,847 \text{ } \mu\text{g/ml} \\ A(1,1) &= 10^8 \text{ celler/ml} \\ S(0) &= 0,847 \text{ } \mu\text{g/ml} \\ \Delta t &= 0,1 \text{ h} \end{aligned} \quad K_{i+1} \approx K_i \frac{K_2}{K_1}$$

APPENDIX 2.

TABEL OG GRAFER.

Vores model er "kørt" i programmeringssproget SIMULA, jf. bilag 1 og som output fra kørslen får vi dels en tabel over de forskellige variable (tilstandsvariable), dels en graf, der plotter værdierne som funktion af tiden. Vi vil her kort give en "nøgle" til forståelsen af graferne.

- 1.aksen angiver simulationstiden, og måles i timer.
- 2.aksen angiver værdien af en række tilstandsvariable. Enheden varierer, og afhænger af variabelens maximumsværdi, idet programmet sørger for at 2. aksens udnyttelse bedst muligt. Det er naturligvis en fordel, at udvælge enheder, der giver bedst mulig udnyttelse af akserne, men aktuelt har der af og til været ulemper, idet analoge størrelser kan afbildes forskelligt, med deraf følgende besvær med at foretage umiddelbare sammenligninger.

Vi får et plot af følgende størrelser:  $A_{i1}$  (de enkelte vildtype stammer),  $A_{i2}$  (de enkelte mutant stammer)  $\sum_{ij} A_{ij}$ ,  $\sum_i A_{i2}$  og af S.

Punkterne svarende til sammenhørende værdier af t og den enkelte variabel angives på følgende måde:

$A_{i1}$ . Et punkt angives som et ulige tal betemt ved  $\text{loFRC} / ((2i-1) \text{MOD } 10)$  hvor FRC står for decimaldelen af tallet i parentes, og MOD er modulus.

$A_{i2}$ . Et punkt angives som et lige tal bestemt ved  $\text{loFRC} / ((2i) \text{MOD } 10)$ .

$\sum_{ij} A_{ij}$ . Et punkt angives som et plus (+).

$\sum_{ij} A_{i2}$ . Et punkt betegnes ved en stjerne (\*).

S. Et punkt betegnes ved et S.

Begrundelsen for valget af nummereringen er, at vi regnede med (evt.) at skulle lave kørsler med mere end fem vildtype stammer. Plot numrene ville da gentage sig for hver femte stamme af vildtype hhv. mutant, men dette forhold ville ikke have haft indflydelse på overskueligheden af plottene, så denne nummerering er under alle omstændigheder hensigtsmæssig.

I rammen øverst på grafen kan man se om flere punkter er afbildet samme sted i udskriften. Nærmest grafen er angivet det punkt, der rent faktisk er afsat, fulgt af betegnelsen for de øvrige punkter.

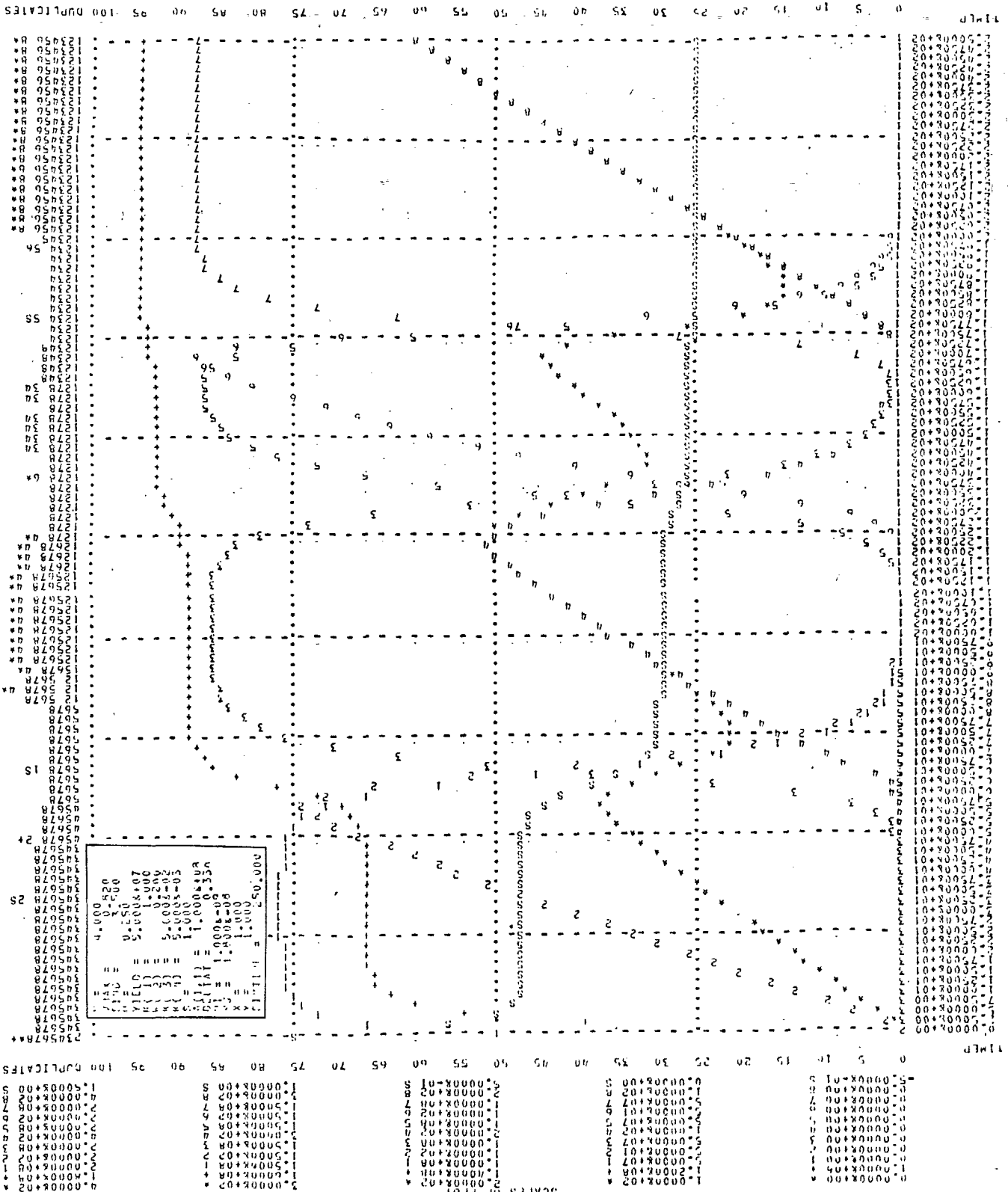
Enheder for de enkelte variable er angivet i venstre side af grafen efterfulgt af (graf-) betegnelsen for den pågældende variabel.

På de følgende sider findes grafudskriften til illustration af vores modelkørsler. De udgør kun en meget lille del af det samlede antal kørsler, men de er repræsentative for de væsentligste kvalitative træk ved vores simulationer. Numrene 5.1 - 5.5 omfatter dels en tabel fra en kørsel, dels 5 "håndlavede" grafer ud fra tabellen. Den nærmere forklaring på og diskussion af disse findes i afsnit 3.3. Endelig skal det nævnes, at vi på hver graf har indkopieret parameterverdier og initialisering for den pågældende kørsel.





OUTPUT CONSISTS OF 1111 POINTS (1111 POINTS COLLECTED USING 1111 CALLS OF PLP1)



AAA KIMSTAT SIMPLIFIED AAA

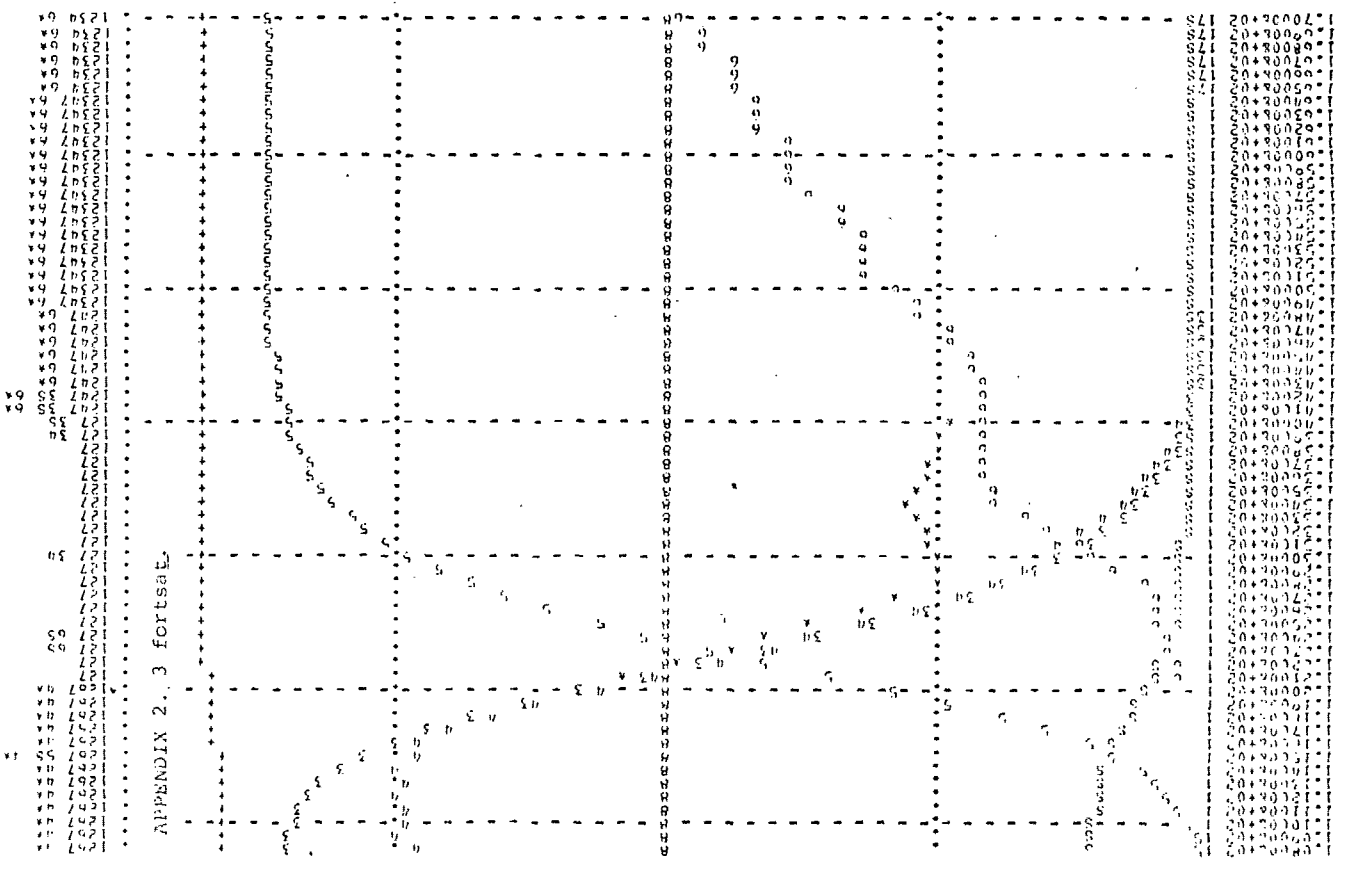
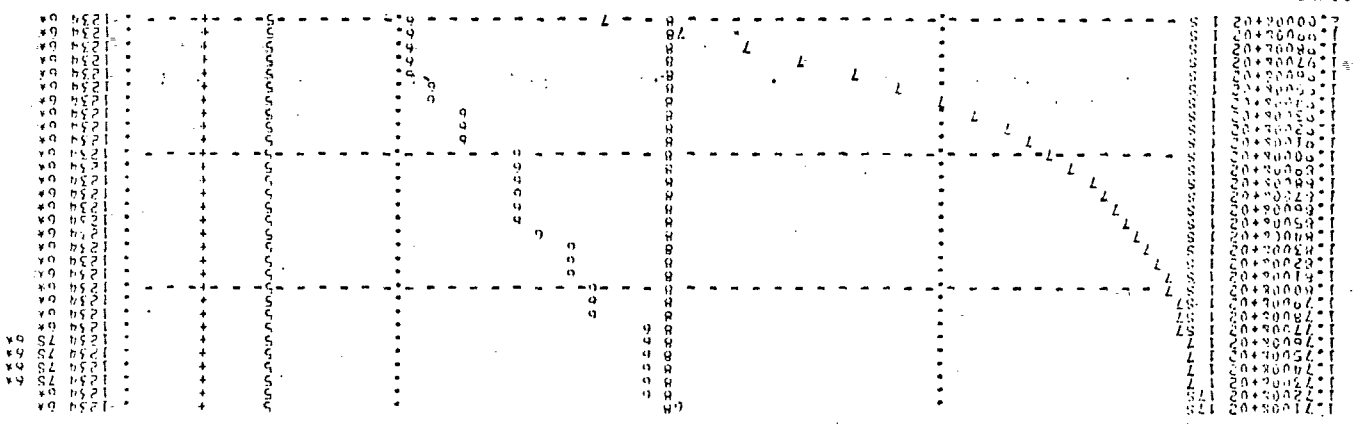
APPENDIX 2. 2.

SCALE OF PLP1

1111P



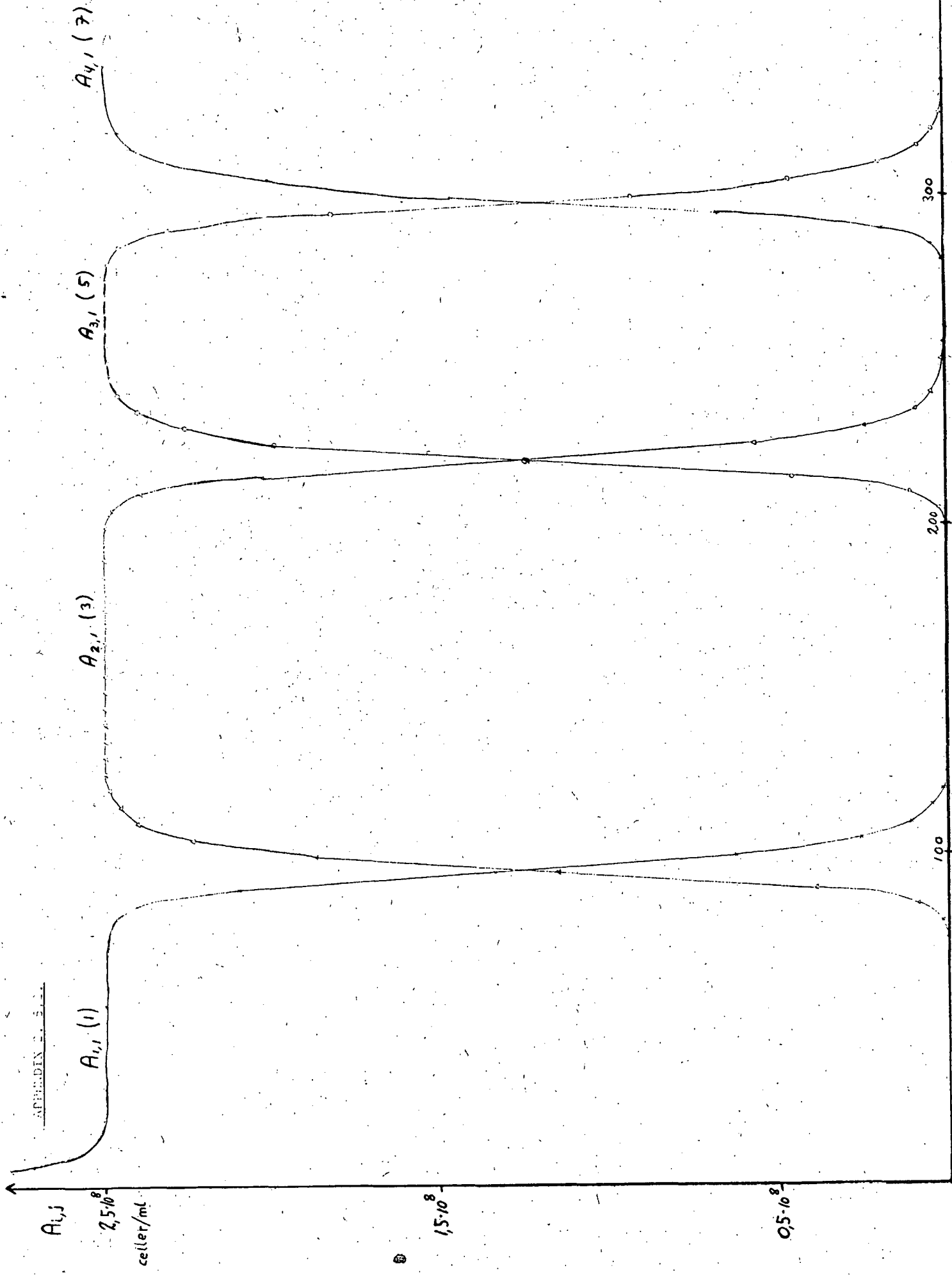
END NAME: STORAGE: 10290 TIME: 11.077 (0.001 USED BY A GARNAGE COLLECTOR CALLS)  
(OUTPUT CONSISTS OF 211 POINTS (211 POINTS COLLECTED USING 211 CALLS OF PL01))  
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 DUPLICATES



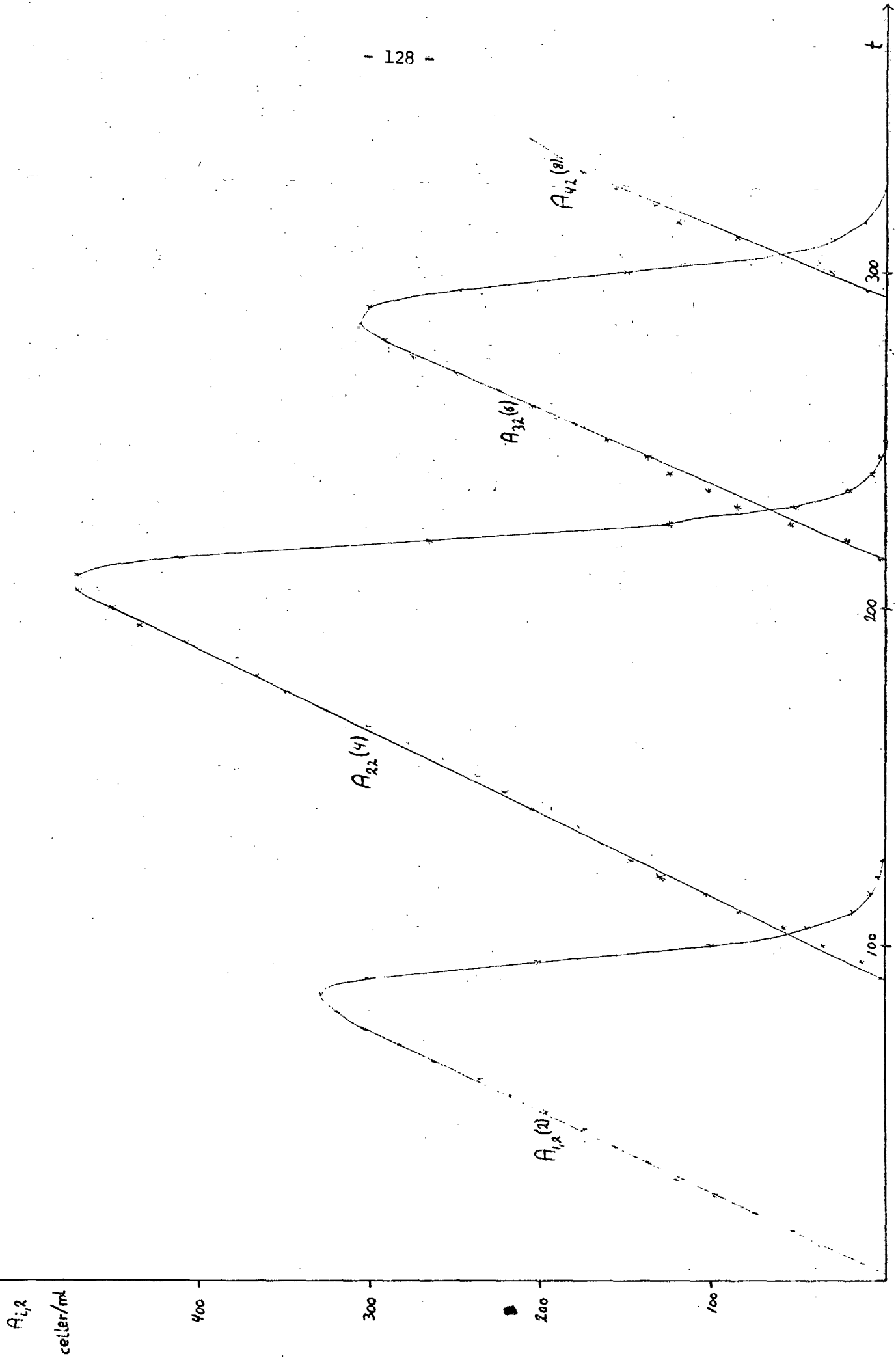
APPENDIX 2.3 FORBSEAT





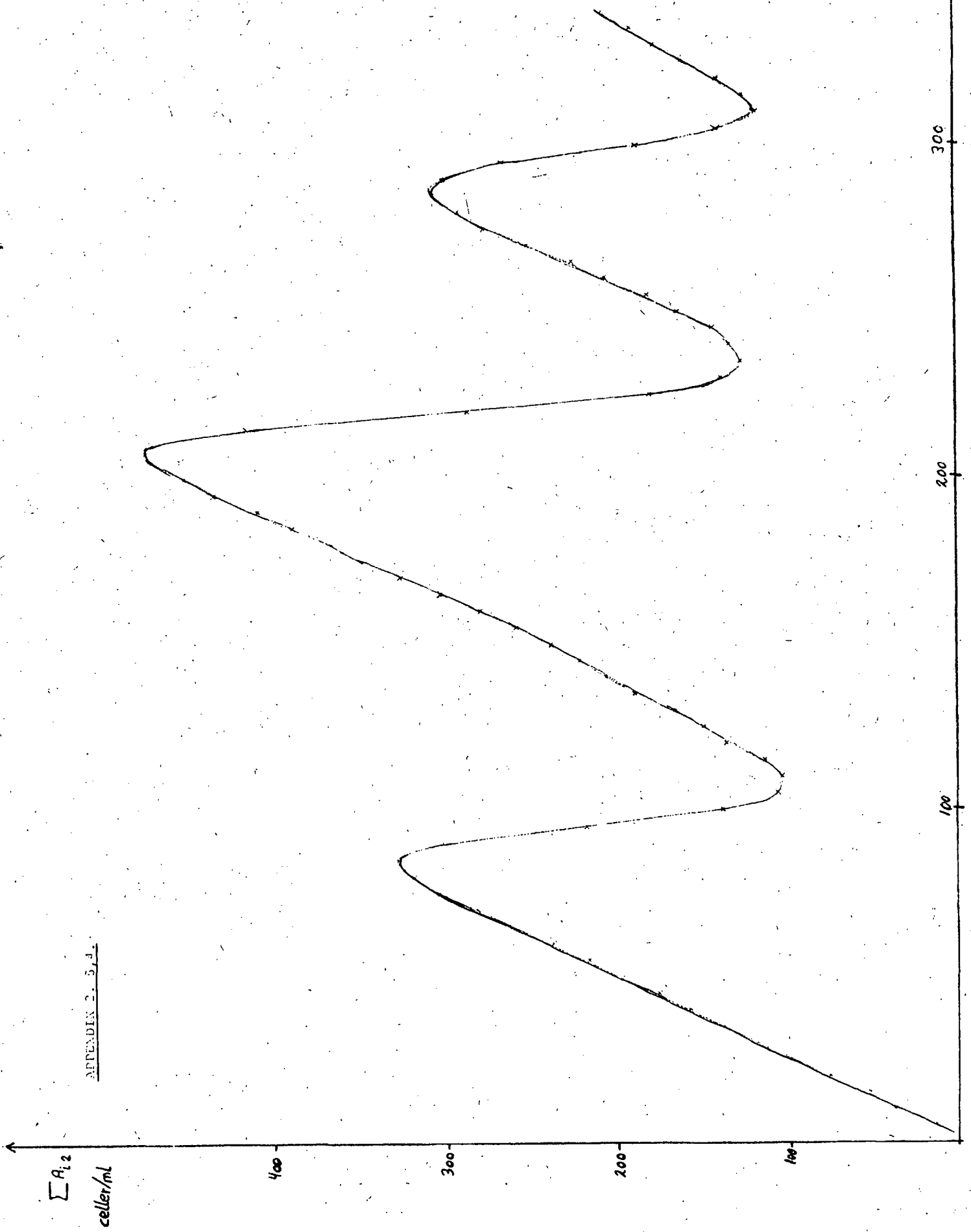


APPENDIX 2. 5. 3.



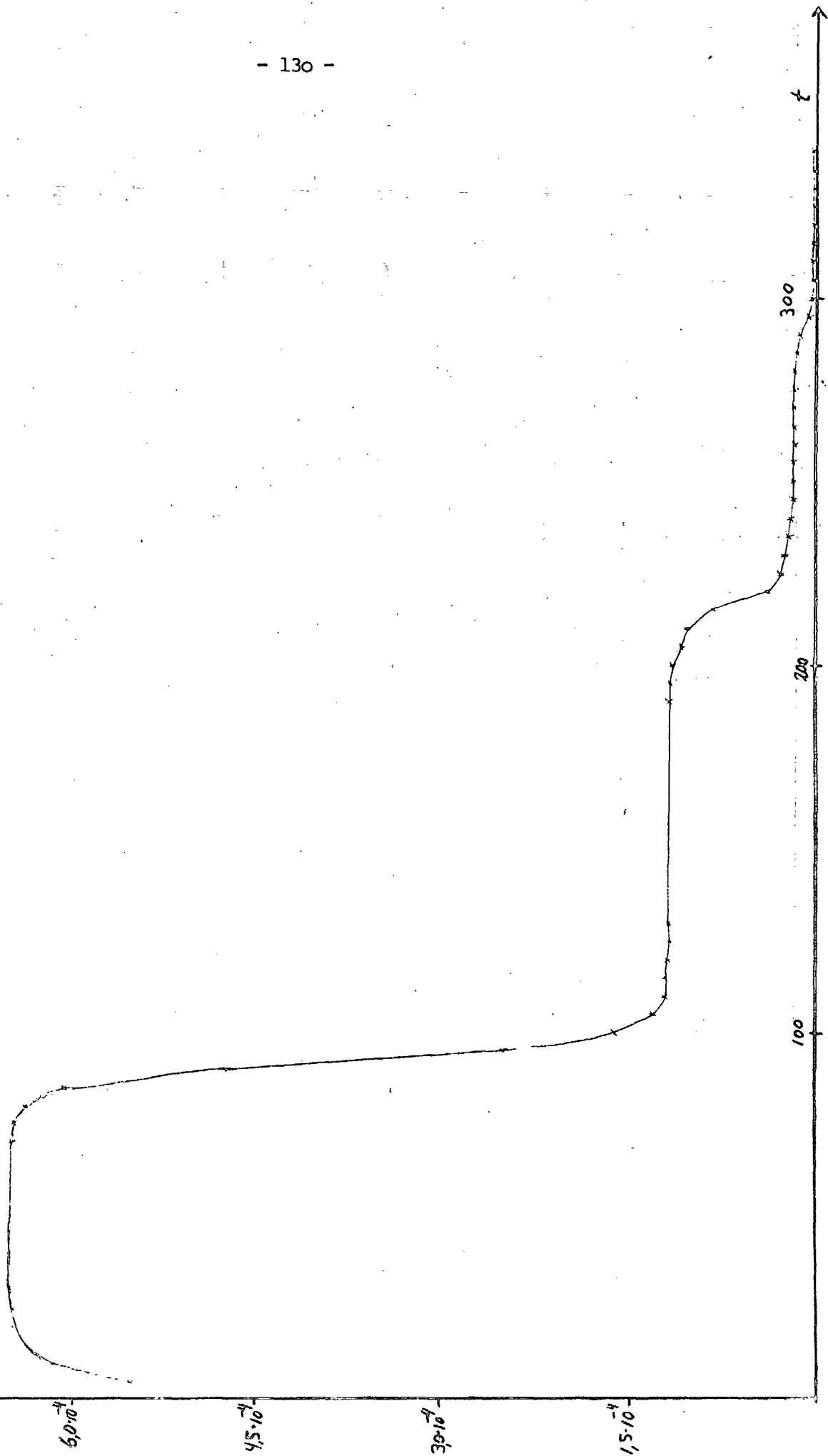


APPENDIX 2. 5. J.



APPENDIX 2. 5. 5.

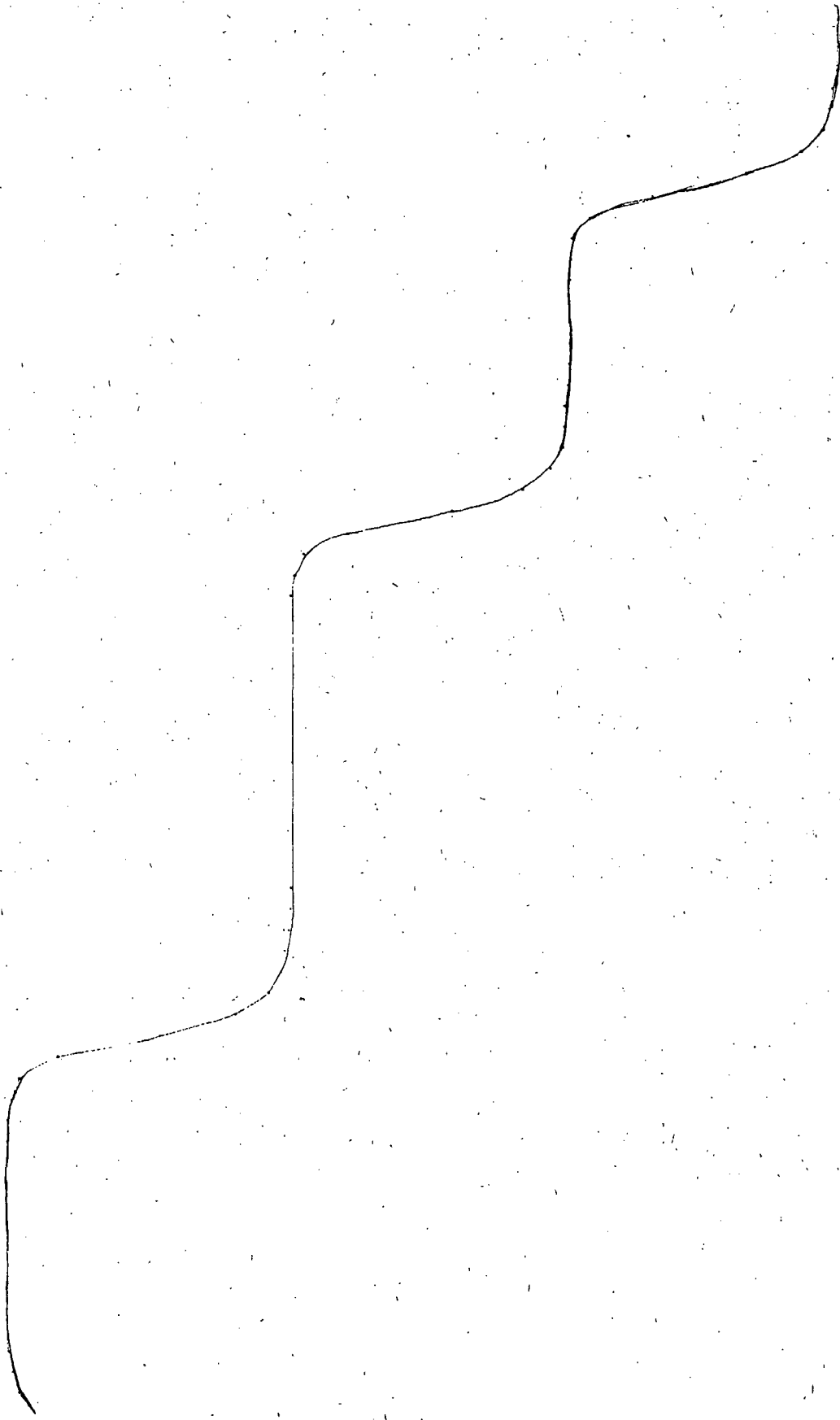
S  
µg/ml



APPENDIX 2. 5. 6.

S

*graph*



10

15

15

100

200

300

t



BILAG I.

PROGRAM I "SIMULA" TIL ANALYSE AF MODELLEN FOR PERIODISK SELEKTION.

Nedenstående er en præsentation af den algoritme, vi har anvendt til den numeriske analyse af vores model. Programmet er formuleret i "SIMULA", der, som navnet siger, er velegnet til formålet. Den del af programmet, som vi her gennemgår, er kun en ganske lille del af den samlede rutine og kan betragtes som et styringsprogram til eksisterende subrutiner.

Selve opbygningen og udviklingen af både styringsprogram og af subrutiner er foretaget af Keld Helsgaun fra Data-logi OB, RUC.

Det specielle (nye) ved proceduren er den "samtidige" anvendelse af kontinuerte differentiallyigningsmodeller og diskrete simulationer/hændelser ("COMBINED SIMULA"; jf Helsgaun, 1982). Programmet er disignet til at kunne styres med hulkort, hvormed man indlæser de forskellige parameterverdier og øvrige styringsordrer. På kortene angives følgende:

```
①RUN,G KLAVS,URUCCCC1LFE/LFE,RUC,S80
①PASSWD HOK
①KEMO.STATNXX
"N"
"VMAX"
"SIND"
"U"
"YIELD"
"K(I)"      ,i alt N Ki værdier.
"S(0)"
"A(1,1)"
"DELTAT"
"M(I)"
"M(J)"
"X"
"Y"
"SIMTIME"
```

ØFIN

9END OF FILE

hvor " " betyder værdien af den angivne variabel eller parameter. Ved kørsel af modellen er det selvfølgelig vigtigt, at værdierne angives ved overensstemmende enheder fx. timer, milligram osv.

De første tre kort, er blot adgangskort, der dels giver adgang til at anvende anlægget, og dels finder det ønskede program frem fra den ønskede fil. De næste kort angiver de betingelser, hvorunder vi med vores model ønsker at simulere chemostatforsøget, (betydningen af parameterbetegnelserne er angivet i appendix 2 og estimeringen af dem er gennemgået i appendix 1). Selve beregningen foregår på RECKU, men kan foretages på terminaler og hulkortlæsere bl.a. på RUC.

Programmet består af forskellige afsnit, som vi vil gennemgå betydningen af i det følgende. Overskrifterne henviser til første linie i program-afsnittet.

"CONTINUOUS CLASS KEMOSTAT". I dette afsnit beregnes tilvæksterne for intervallet  $DT$  af tilstandsvariablene  $A_{ij}$  og  $S$ . Selve beregningen foregår på "DISCO", et subprogram, der beregner efter en 4. ordens Runge-Kutta metode. Størrelsen af  $DT$  (længden af integrationsintervallet) bestemmes ud fra et krav om nøjagtighed i beregningerne (nøjagtighed på 3. decimal), dog således at  $DT$  ligger i intervallet  $(0,00001 ; 1)$ .

"REPORTER CLASS PLOTTER". Denne rutine giver en udskrift (plot) af beregningerne af tilstandsvariablene som funktion af tiden. (Se iøvrigt bilag 2).

"PROCESS CLASS MUTATIONS". I dette afsnit beregnes antallet af mutationer i intervallet  $\Delta t (=DELTA T)$ . Ved at lade programmet køre i løkke gennem de værdier af  $i$  ( $i \in (NFIRST, NLAST)$ ), for hvilke  $A_{i1} > 0$ , beregnes mutationerne dels fra  $A_{i1}$  til  $A_{i2}$  (angivet ved  $X$ ) og mutationerne fra  $A_{i1}$  til  $A_{i+1,1}$  (angivet ved  $Y$ ). Hvis  $m_j A_{i1} \Delta t \leq 1$ , lader programmet datamatens tilfældigtalsgenerator bestemme om der

skal forekomme en mutation i  $\Delta t$ . Hvis derimod  $m_j A_{ij} \Delta t > 1$  sættes  $X = m_j A_{ij} \Delta t$ , og den stokastiske proces er dermed ude af billedet. Tilsvarende for mutationer fra  $i$  til  $i+1$ , men da  $m_i$  er lille, og det for  $A_{ij}$  stammer kun er tidspunktet for den første mutant, der er interessant, lader vi kun  $Y$  afhænge af den stokastiske procedure.

"PROCESS CLASS STOPPER(I,J); INTEGER I,J ;" Her undersøges om  $A_{ij} < 1$ . Hvis dette er tilfældet, sættes  $A_{ij} = 0$ , således at bakteriestammen er "helt uddød". Samtidig ændres det interval  $i$  skal gennemløbe i foregående afsnit fra  $i = \text{NFIRST}$  til  $i = \text{NFIRST} + 1$ .

Resten af programmet styrer indlæsning af data samt udskrifter af et passende antal tabelværdier over tilstandene.

UDSKRIFT AF PROGRAMMET "KEMO".

```
ORUN KEMO,URUCAAAICYI,RUC,S60
PASC,A COMBINED.
PSIM,SDW
EXTERNAL CLASS DISCO = "COMBINED.XDISCO2";
DISCO
BEGIN
CONTINUOUS CLASS KEMOSTAT;
BEGIN
SUM:=0;
FOR T:=NFIRST STEP 1 UNTIL NLAST DO
BEGIN
VI:= VMAX * S.STATE/(S.STATE+K(1));
FOR J:=1,2 DO
BEGIN
A(I,J).RATE:= VI*A(I,J).STATE - U*A(I,J).STATE;
SUM:= SUM + A(I,J).STATE*VI/YIELD;
END;
END
S.RATE:= (SIND-S.STATE)*U - SUM;
END *** KEMOSTAT ***;

REPORTER CLASS PLOTTER;
IF TIME=REPORTTIME THEN
BEGIN
PRINTREAL(TIME);
FOR I:=1 STEP 1 UNTIL N DO
BEGIN
PLOT(CHAR(RANK('0')+MOD(2*I-1,10)),TIME,A(I,1).STATE);
PRINTREAL(A(I,1).STATE);
PLOT(CHAR(RANK('0')+MOD(2*I,10)),TIME,A(I,2).STATE);
PRINTREAL(A(I,2).STATE);
END;
PLOT('S',TIME,S.STATE);
PRINTREAL(S.STATE);
SUM:=0;
FOR J:=NFIRST STEP 1 UNTIL NLAST DO SUM:= SUM + A(I,2).STATE;
PLOT('*',TIME,SUM);
PRINTREAL(SUM);
FOR J:=NFIRST STEP 1 UNTIL NLAST DO SUM:= SUM + A(I,1).STATE;
PLOT('i+',TIME,SUM);
PRINTREAL(SUM);(OUTIMAGE);
END *** PLOTTER ***;

PROCESS CLASS MUTATIONS;
BEGIN
REAL DELTAT, MI, MJ, X,Y;
INTEGER NI;
U:=7913;
```

```

INPUT("DELTA", DELTA);
INPUT("M1", M1); INPUT("MJ", MJ);
INPUT("X", X); INPUT("Y", Y);
WHILE TRUE DO
BEGIN
  HOLD(DELTA);
  FOR I:=NFIRST STEP 1 UNTIL NLAST DO
  IF UNIFORM(0,1,U) < MJ * A(I,1).STATE * DELTA THEN
  BEGIN
    IF A(I,2).STATE=0 THEN
    BEGIN
      A(I,2).START;
      ACTIVATE NEW STOPPER(I,2) AFTER CURRENT;
    END;
    IF MJ * A(I,1).STATE * DELTA >= 1 THEN X:= MJ * A(I,1).STATE * DELTA;
    A(I,2).STATE:= A(I,2).STATE + X;
    A(I,1).STATE:= A(I,1).STATE - X;
  END;
  FOR I:=MIN(NLAST, N-1) STEP -1 UNTIL NFIRST DO
  IF UNIFORM(0,1,U) < M1 * A(I,1).STATE * DELTA THEN
  BEGIN
    IF A(I+1,1).STATE=0 THEN
    BEGIN
      A(I+1,1).START;
      ACTIVATE NEW STOPPER(I+1,1) AFTER CURRENT;
      IF I=NLAST THEN NLAST:=NLAST+1;
    END;
    A(I+1,1).STATE:= A(I+1,1).STATE + Y;
    A(I,1).STATE:= A(I,1).STATE - Y;
  END;
END;
END *** MUTATIONS ***
PROCESS CLASS STOPPER(I,J); INTEGER I,J;
BEGIN
  WAITUNTIL(A(I,J).STATE<1);
  A(I,J).STOP; A(I,J).STATE:=0;
  IF NOT A(I,1).ACTIVE AND NOT A(I,2).ACTIVE AND I=NFIRST
  THEN NFIRST:=NFIRST+1;
END *** STOPPER ***;

INTEGER PROCEDURE INPUT(ID,V); VALUE ID; NAME V; TEXT ID; REAL V;
BEGIN REAL X;
  OUTTEXT(ID); OUTTEXT(" = "); INPUT:=X:=INREAL; V:=X;
  PRINTREAL(X);
  OUTIMAGE;
END *** INPUT ***;

INTEGER N;
REF(VARIABLE) S;
REF(VARIABLE) ARRAY A(1:INPUT("N",N),1:2);
REAL ARRAY K(1:N);
REAL VMAX,SIND,U,YIELD,SIMTIME,SUM,VI;
TEXT KT;
INTEGER I,J,NFIRST,NLAST;

DTMIN:=0.00001; DTMAX:=1;
MAXRELEKRR:=0.001;

INPUT("VMAX",VMAX); INPUT("SIND",SIND);
INPUT("U",U); INPUT("YIELD",YIELD);
KI:=COPY("K( )");
FOR I:=1 STEP 1 UNTIL N DO
BEGIN KI.SUB(3,2).PUTINT(1); INPUT(KI,K(I)); END;
S:=NEW VARIABLE(0); INPUT("S",S.STATE); S.START;
FOR I:=1 STEP 1 UNTIL N DO
FOR J:=1,2 DO
A(I,J):=NEW VARIABLE(0);
INPUT("A(I,1)",A(I,1).STATE);
A(I,1).START; ACTIVATE NEW STOPPER(I,1) AFTER CURRENT;
ACTIVATE NEW MUTATIONS;
INPUT("SIMTIME",SIMTIME);
NFIRST:=NLAST:=1;

EJECT(1);
NEW KEMUSTAT START;
NEW PLOTTER,SETFREQUENCY(SIMTIME/100).START;
INSPECT SYS PLOT DO
  BEGIN
    SETTITLE("KEMUSTAT SIMULERING");
    SETXLABEL("TIMER");
  END;
  HOLD(SIMTIME);
END;
MAP N, AM-J, STATNX
LIB COMBINED.
PIPE AM-J
AM-J, STATNX

```



BILAG 2.

OVERSIGT OVER TILSTANDSVARIABLE: PARAMETRE OG HJÆLPE-  
VARIABLE I VORES MODEL.

Tilstande:

- $A_{ij}$  ; bakteriekoncentrationen af stamme  $i, j$   
 $i=1, 2, \dots, N$  og  $j=1, 2$ . ( $A_{ij}$ )=celler/ml.  
 $S$  ; koncentrationen af den begrænsende vækst-  
faktor. ( $S$ )= $\mu\text{g/ml}$ .

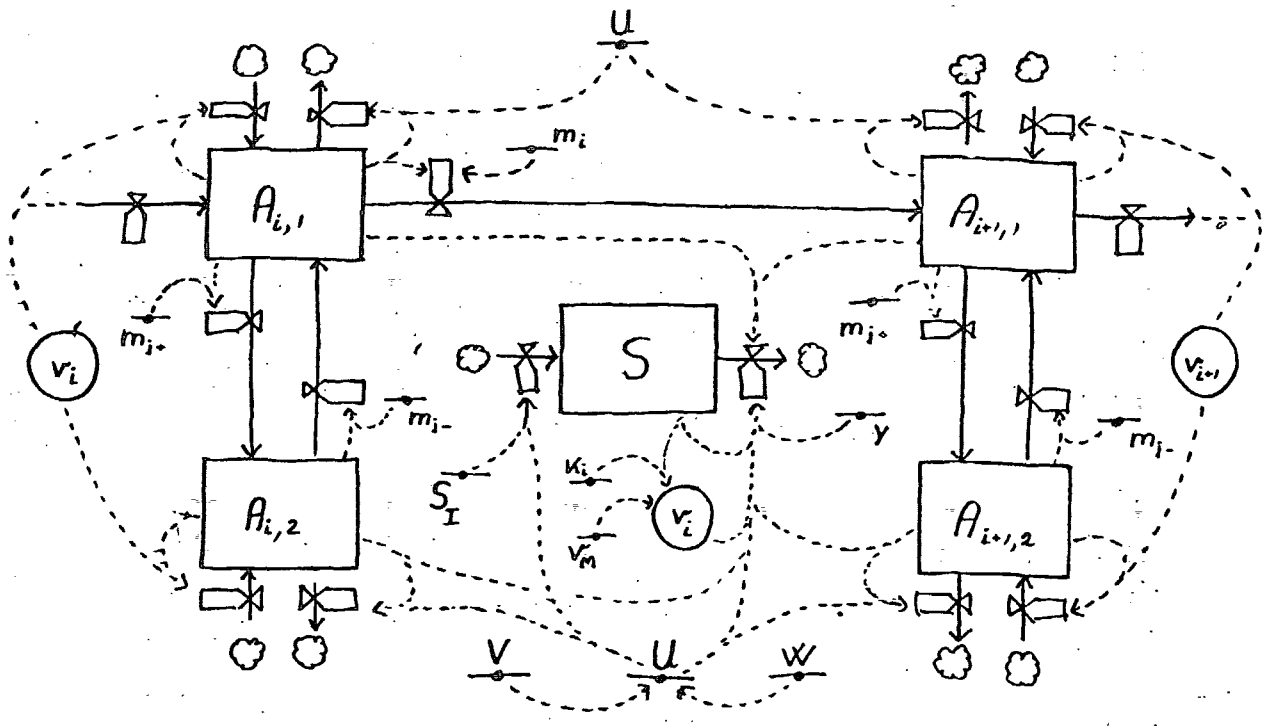
Parametre:

- $t$  ; tiden. ( $t$ )=h.  
 $v_m$  ; maksimale vækstrate. ( $v_m$ )= $h^{-1}$ .  
 $S_I$  ; koncentrationen af vækstfaktor i reser-  
voir. ( $S_I$ )= $\mu\text{g/ml}$ .  
 $U$  ; udvaskningsraten.  $U=W/V$ . ( $U$ )= $h^{-1}$ .  
 $y$  ; vækstfaktorudnyttelsesgrad. ( $y$ )=celler/ $\mu\text{g}$ .  
 $K_i$  ; assimilationsparameter.  $v_i(K_i=S)=\frac{1}{2}v_m$ . ( $K_i$ )= $\mu\text{g/ml}$ .  
 $\Delta t$  ; perioden mellem simulation af mutationer.  
( $\Delta t$ )=h.  
 $m_i$  ; mutationsrate fra  $i$  til  $i+1$ . ( $m_i$ )=celler/h.  
 $m_j$  ; mutationsrate fra  $j=1$  til  $j=2$ . ( $m_j$ )=celler/h.  
 $W$  ; tilsat substratmængde pr. tidsenhed, flow-  
rate. ( $W$ )=ml/h.  
 $V$  ; kulturvolumen. ( $V$ )=ml.

Hjælpevariable:

- $v_i(S)$  ; specifik vækstrate.  $v_i = v_m \frac{S}{K_i + S}$

Sammenhængen af de i systemet indgående størrelser har vi beskrevet i nedenstående SD diagram. Som det fremgår er det kun en oversigt over 4 stammer, men  $S$  virker analogt på alle  $A_{ij}$ . Desuden er der angivet både frem  $m_{j+}$  og tilbage  $m_{j-}$  mutationer.



TILSTANDE OG PARAMETRE I DEN NUMERISKE MODELBEHANDLING.

.RATE efter en tilstandsvariabel betegner ændringen til t af tilstanden.  $dA_{ij}/dt = A(I,J).RATE.$

.STATE efter en tilstandsvariabel betegner tilstanden til t.

$A_{ij} = A(I,J).STATE.$

Tilstande:

A(I,J) ;  $A_{ij}$   
 S ; S

Parametre:

VMAX ;  $v_m$   
 SIND ;  $S_I$   
 U ; U  
 YIELD ; y  
 K(I) ;  $K_i$   
 M(I) ;  $m_i$   
 M(J) ;  $m_j$   
 X ; antallet af mutationer fra j=1 til j=2 i  $\Delta t.$   
 Y ; antallet af mutationer fra i til i+1 i  $\Delta t.$

Initialisering.

S(0) ; substratkonc. i chemostaten til t=0.  
 A(1,1) ; konc. af bakterier i=1 og j=1 (vildtype).

Hjælpevariable.

V(I) ;  $v_i$   
 SUM ;  $\sum_{ij} A_{ij} v_i / y$

Øvrige variable.

N ; N  
 NFIRST ; det første i for hvilke  $A_{i1} > 0.$  (NLAST, sidste i).  
 DELTAT ;  $\Delta t$

LITTERATURLISTE.

1. Aktschurin, J.A., Wedenow, M.F., Satschow, J.U.,  
"Methodologische Probleme der Mathematischen  
Modellierung der Biologie", p.13-41.  
I: Matthies H. und Pliquett, F.  
"Mathematische Modellierung von Lebensprocessen"  
Akademie-Verlag, Berlin, 1972.
2. Atwood, K.C., Schneider, L.K. og Ryan, F.J.,  
"Periodic Selection in Escherichia Coli"  
Proc. Nat. Acad. of Sci. of U.S., 37, p.146-55,  
1951.
3. Bohle-Carbonell, M., Boos, B., og Jensen, J.H.,  
"Innermathematical VS. Extramathematical  
obstructions to model credibility"  
Proc. IV Int. Conf. on Math. Modelling,  
Zürich, August 1983  
Avula, X. og Kalman, R. (ed)  
Pergamon Press, Oxford, 1983 (in Press)
4. Brüel, Svend, "Gyldendals Fremmedordbog"  
Gyldendals røde ordbøger, 6. omarbejdede og  
forøgede udgave, 2. oplag, Gyldendal, 1974.
5. Christensen, J.T., "Teori og empiri i økologiske  
modeller", Niche 2(1):p.18-23, 1981a.
6. Christensen, P., "Fra økosystem til systemøkologi"  
Niche 2(1):p.4-17, 1981b.
7. Christiansen, P.V., "Dynamik og diagrammer"  
Imfufa-tekst nr. 8, RUC - institut 2, 1978.
8. Christiansen, P.V., "Semiotik og systemegenskaber"(1)  
Imfufa-tekst nr. 22, RUC - institut 2, 1979.
9. Dykhuisen, D., "Selection for Tryptophan Auxotrophs  
of Escherichia Coli in Glucose-Limited Chemostats  
as a Test of the Energy Conservation Hypothesis of  
Evolution", Evolution, 32, p.125-150, March 1978.

10. Dykhuizen, D. og Hartl, D., "Evolution of Competitive Ability in Escherichia Coli"., *Evolution*, 35(3) p.581-594, 1981.
11. Ewens, W.J., "The neutralist-selectionist controversy", in: Levin, S.A. (ed.) "Studies in Mathematical Biology"; Part II, MAA Studies in Mathematics vol. 16, Mathematical Association of America, 1978.
12. Ewens, W.J., "Mathematical Population Genetics", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1979.
13. Forrester, Jay.W., "World dynamics", Wright-Allen Press Inc., Massachusetts, 1971, (kilde efter: Frisdahl et al., 1981)
14. Fredrickson, A.G., "Formulation of Structured Growth Models"., *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. XVIII, pp. 1481-86, John Wiley & Sons, Inc., 1976.
15. Frisdahl, K., Habekost, K., Jørgensen, J., Mølgaard Olsen, F. og Thomsen, P., "Matematikundervisningen i gymnasiet - fantasi og virkelighed. (Projektrapport), Nat-Bas, RUC, 1981.
16. Hansen, H.B., Caprani, O. og Jensen, F., "Programmering og problemløsning" - grundbog i datalære, Gyldendalske boghandel, Nordisk Forlag A.S., 1978.
17. Helsgaun, K., "Disco - a Simula-based language for combined continuous and discrete simulation", *Simulation*, 35, p.1-12, 1982.
18. Hermann, Kirsten og Niss, Mogens, "Beskæftigelsesmodellen i SMEC III - En autentisk matematisk model", Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1982.
19. HSU, S.B., Hubbell, S. og Waltman, P., "A Mathematical Theory for Single-Nutrient Competition in Continuous Cultures of Micro-Organisms.", *Siam J. Appl. Math.* Vol 32: 366,383 No 2, March 1977.

20. Højgård Jensen, J., "Matematiske modeller er væsensforskellige, selv om de ser ens ud - Om matematiske modeller", Imfufa-tekst nr. 26, pp.1-25, RUC - institut 2, 1980 a.
21. Højgård Jensen, J., "Matematiske modeller - vejledning eller vildledning?", Naturkampen nr. 18, pp.14- , 1980b.
22. Karlin, S. og Taylor, H.M., "A First Course in Stochastic Processes" (Second Edition), Academic Press, Inc., New York, 1975.
23. Kimura, M., "Evolutionary Rate at the Molecular Level", Nature, vol 217 feb. 17 1968.
24. Koch, Arthur L. og Wang, C. Houston, "How Close to the Theoretical Diffusion Limit do Bacterial Uptake Systems Function?", Archives of MICROBIOLOGY, Springer-Verlag, 1982.
25. Kossen, N.W.F., "Mathematical modelling of fermentation processes scope and limitations", Symp. Soc. Gen Microbiol. 29: p.327-357, 1979.
26. Kragh H., Pedersen, S.A., "Naturvidenskabsteori", Nyt nordisk forlag, Arnold Busck, 1981.
27. Krista, "Hvor ligger Ballerup?" (Kristagruppen), Naturkampen nr. 21, pp.27-31, 1981.
28. Kubitscheck, H.E., "Operation of Selection Pressure on Microbial Populations", in: Evolution in the Microbial World 24<sup>th</sup> Symposium of the Society for General Microbiology, Cambridge University Press, 1974.
29. Lange, T., "En - To -Mange; En undersøgelse af matematisk økologi", (projektrapport), Imfufa-tekst nr. 56, RUC - Institut 2, 1982.
30. Levin, B.R., "Periodic Selection Infections Gene Exchange and the Genetic Structure of E. Coli Populations", Genetics 99, p.1-23, 1981.

31. Levins, Richard, "The strategi of model building in population biology", in: American Scientist, 54, 4, 1966.
32. Ludwig, D., "Comparison of Some Deterministic and Stochastic Population Theories", in: Levin, S.A.(ed.) Studies in Mat. Biology Part II, MAA Studies in Mathematics vol 16, Mathematical Association of America, 1978.
33. Marr, A.G., Nilson, E.H. og Clark, D.J., "The Maintenance Requirement of Wscherichis Coli" Annals of the New York Acad. of Sciences 102, Art. 3, p.536-48, 1963.
34. Mihram, G.A., "The Modelling Process", IEEE transactions on systems, man, and cybernetics, pp.621-629, vol. SMC. - 2, No.5., 1972.
35. Monod, J., "La croisanne des cultures bactériennes", Paris: Hermann et Cie, 1942.
36. Moser, H., "The Dynamics of Bacterial Populations Maintained in the Chemostat", Carnegie Institution of Washington Publication 614 - Washington D.C., 1958.
37. Nisbet, R.M. og Gurney, W.S.C, "Modelling Fluctuating Populations", John Wiley & Sons, New York, 1982.
38. Novick, A., "Some Chemical Bases for Evolution of Microorganisms", Perspectives in Marine Biolygy ed: A.A. Buzzati-Traverso, pp. 533-46, Berkely: University of California Press, 1958.
39. Novick, A. og Szilard, L., "Experiments with the chemostat on spontaneous mutations of bacteria", Proc. Matl. Acad. Sci. U.S. 36 , p. 7o8-19, 195o.
40. Nørretranders, T., "Skal det snilde nu være ilde?" Naturkampen nr. 22, pp 12-19, 1981.
41. Pielou, E.C., "An Introduction to Mathematical Ecology", Wiley - Interscience, New York, 1969.

42. Powell, E.D., "Theory of the Chemostat", Laboratory Practice 14 1145-49 +1161, 1965.
43. Ravn, A. og Bansler, J., "Nordsømodellen, undersøgelse af en større matematisk styringsmodel", Datalogistudiet ved DIKU, København, 1981.
44. Rosenblueth, A. and Wiener, N., "The role of models in Science", Philosophy of Science, 12, pp. 316- , 1945.
45. Spicer, C.C., "The Theory of Bacterial Constant Growth Apparatus", Biometrics 11, p.225-30, 1955.
46. Stainer R.Y., Duodoroff, M., and Adelberg, A.A., "General Microbiology", 3. edition (1971), The macmillan Press L.T.D., London and Basingstoke, 1971 (1972).
47. Verkooijen, A.H.M., "A STOCHASTIC MODEL FOR THE GROWTH OF YEAST ON LIQUID HYDROCARBONS (Ph. D. thesis), EINDHOVEN TECHNICAL UNIVERSITY, 1977.
48. Wallace, B., "Topics in population Genetics", W.W. Norton & Company, Inc., New York, 1968.
49. Wilson, E.O. and Bossert, W.M., "A Primer of Population Biology", Sinauer associates, Inc. Publishers, Stamford, Connecticut, 1971.

OPLÆG.

Booss, B.

Oplæg vedr. Modul-2 projekter og modeller generelt.  
Afholdt på IMFUFA (Institut 2), RUC, 10/11-82.

EFTERSKRIFT:

"MAN SKAL IKKE TAGE BAKTERIER FRA FOLK -  
DET ER MÅSKE DEN ENESTE KULTUR DE HAR"

- 1/78 "TANKER OM EN PRAKSIS" - et matematikprojekt.  
Projektrapport af Anne Jensen, Lena Lindenskov, Marianne Kesselhahn og Nicolai Lomholt.  
Vejleder: Anders Madsen.
- 2/78 "OPTIMERING" - Menneskets forøgede beherskelsesmuligheder af natur og samfund.  
Projektrapport af Tom J. Andersen, Tommy R. Andersen, Gert Kreinøe og Peter H. Lassen.  
Vejleder: Bernhelm Booss.
- 3/78 "OPGAVESAMLING", breddekursus i fysik.  
Lasse Rasmussen, Aage Bondé Kræmmer, Jens Højgaard Jensen.
- 4/78 "TRE ESSAYS" - om matematikundervisning, matematiklæreruddannelsen og videnskabsrindalismen. Nr. 4 er p.t. udgået.  
Mogens Niss.
- 5/78 "BIBLIOGRAFISK VEJLEDNING til studiet af DEN MODERNE FYSIKS HISTORIE".  
Helge Kragh.
- 6/78 "NOGLE ARTIKLER OG DEBATINDLÆG OM - læreruddannelse og undervisning i fysik, og - de naturvidenskabelige fags situation efter studenteroprøret".  
Karin Beyer, Jens Højgaard Jensen og Bent C. Jørgensen.
- 7/78 "MATEMATIKKENS FORHOLD TIL SAMFUNDSØKONOMIEN". Nr. 7 er udgået.  
B.V. Gnedenko.
- 8/78 "DYNAMIK OG DIAGRAMMER". Introduktion til energy-bound-graph formalismen.  
Peder Voetmann Christiansen.
- 9/78 "OM PRAKSIS' INDFLYDELSE PÅ MATEMATIKKENS UDVIKLING". - Motiver til Kepler's: "Nova Stereometria Doliorum Vinarium".  
Projektrapport af Lasse Rasmussen.  
Vejleder: Anders Madsen.
- 
- 10/79 "TERMODYNAMIK I GYMNASIET".  
Projektrapport af Jan Christensen og Jeanne Mortensen.  
Vejledere: Karin Beyer og Peder Voetmann Christiansen.
- 11/79 "STATISTISKE MATERIALER"  
red. Jørgen Larsen
- 12/79 "LINEÆRE DIFFERENTIALLIGNINGER OG DIFFERENTIALLIGNINGSSYSTEMER".  
Mogens Brun Heefelt
- 13/79 "CAVENDISH'S FORSØG I GYMNASIET".  
Projektrapport af Gert Kreinøe.  
Vejleder: Albert Chr. Paulsen



- 14/79 "BOOKS ABOUT MATHEMATICS: History, Philosophy, Education, Models, System Theory, and Works of Reference etc. A Bibliography".  
Else Høyrup. Nr. 14 er p.t. udgået.
- 15/79 "STRUKTUREL STABILITET OG KATASTROFER i systemer i og udenfor termodynamisk ligevægt".  
Specialeopgave af Leif S. Striegler.  
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen.
- 16/79 "STATISTIK I KRÆFTFORSKNINGEN".  
Projektrapport af Michael Olsen og Jørn Jensen.  
Vejleder: Jørgen Larsen.
- 17/79 "AT SPØRGE OG AT SVARE i fysikundervisningen".  
Albert Christian Paulsen.
- 18/79 "MATHEMATICS AND THE REAL WORLD", Proceedings of an International Workshop, Roskilde University Centre, Denmark, 1978. Preprint.  
Bernhelm Booss & Mogens Niss (eds.).
- 19/79 "GEOMETRI, SKOLE OG VIRKELIGHED".  
Projektrapport af Tom J. Andersen, Tommy R. Andersen og Per H.H. Larsen.  
Vejleder: Mogens Niss.
- 20/79 "STATISTISKE MODELLER TIL BESTEMMELSE AF SIKRE DOSER FOR CARCINOGENE STOFFER".  
Projektrapport af Michael Olsen og Jørn Jensen.  
Vejleder: Jørgen Larsen.
- 21/79 "KONTROL I GYMNASIET - FORMAL OG KONSEKVENSER".  
Projektrapport af Crilles Bacher, Per S. Jensen, Preben Jensen og Torben Nysteen.
- 22/79 "SEMIOTIK OG SYSTEMEGENSKABER (1)".  
1-port lineært response og støj i fysikken.  
Peder Voetmann Christiansen.
- 23/79 "ON THE HISTORY OF EARLY WAVE MECHANICS - with special emphasis on the role of reality".
- 
- 24/80 "MATEMATIKOPFATTELSE HOS 2.G'ERE".  
a+b 1. En analyse. 2. Interviewmateriale.  
Projektrapport af Jan Christensen og Knud Lindhardt Rasmussen.  
Vejleder: Mogens Niss. Nr. 24 a+b er p.t. udgået.
- 25/80 "EKSAMENSOPGAVER", Dybdemodul/fysik 1974-79.
- 26/80 "OM MATEMATISKE MODELLER".  
En projektrapport og to artikler.  
Jens Højgaard Jensen m.fl. Nr. 26 er p.t. udgået.
- 27/80 "METHODOLOGY AND PHILOSOPHY OF SCIENCE IN PAUL DIRAC'S PHYSICS".  
Helge Kragh.
- 28/80 "DIELEKTRISK RELAXATION - et forslag til en ny model bygget på væskernes viscoelastiske egenskaber".  
Projektrapport, speciale i fysik, af Gert Kreinøe.  
Vejleder: Niels Boye Olsen.

- 29/80 "ODIN - undervisningsmateriale til et kursus i differentialligningsmodeller".  
Projektrapport af Tommy R. Andersen, Per H.H. Larsen og Peter H. Lassen.  
Vejleder: Mogens Brun Heefelt
- 30/80 "FUSIONSENERGIEN - - ATOMSAMFUNDETS ENDESTATION".  
Oluf Danielsen.  
Nr. 30 er udgået.  
Udkommer medio 1982 på Fysik-, Matematik- og Kemilærernes forlag.
- 31/80 "VIDENSKABSTEORETISKE PROBLEMER VED UNDERVISNINGSSYSTEMER BASERET PÅ MENGDDELÆRE".  
Projektrapport af Troels Lange og Jørgen Karrebæk.  
Vejleder: Stig Andur Pedersen.  
Nr. 31 er p.t. udgået
- 32/80 "POLYMERE STOFFERS VISCOELASTISKE EGENSKABER - BELYST VED HJÆLP AF MEKANISKE IMPEDANSMÅLINGER OG MOSSBAUER-EFFEKTMÅLINGER".  
Projektrapport, speciale i fysik, af Crilles Bacher og Preben Jensen.  
Vejledere: Niels Boye Olsen og Peder Voetmann Christiansen.
- 33/80 "KONSTITUERING AF FAG INDEN FOR TEKNISK-NATURVIDENSKABELIGE UDDANNELSER. I-II".  
Arne Jakobsen.
- 34/80 "ENVIRONMENTAL IMPACT OF WIND ENERGY UTILIZATION".  
ENERGY SERIES NO.1.  
Bent Sørensen.  
Nr. 34 er udgået.  
Publ. i "Renewable Sources of Energy and the Environment", Tycooli International Press, Dublin, 1981.
- 35/80 "HISTORISKE STUDIER I DEN NYERE ATOMFYSIKS UDVIKLING".  
Helge Kragh.
- 36/80 "HVAD ER MENINGEN MED MATEMATIKUNDERVISNINGEN ?".  
Fire artikler.  
Mogens Niss.
- 37/80 "RENEWABLE ENERGY AND ENERGY STORAGE".  
ENERGY SERIES NO.2.  
Bent Sørensen.
- 
- 38/81 "TIL EN HISTORIE TEORI OM NATURERKENDELSE, TEKNOLOGI OG SAMFUND".  
Projektrapport af Erik Gade, Hans Hedal, Henrik Lau og Finn Physant.  
Vejledere: Stig Andur Pedersen, Helge Kragh og Ib Thiersen.
- 39/81 "TIL KRITIKKEN AF VÆKSTØKONOMIEN".  
Jens Højgaard Jensen.
- 40/81 "TELEKOMMUNIKATION I DANMARK - oplæg til en teknologivurdering".  
Projektrapport af Arne Jørgensen, Bruno Petersen og Jan Vedde.  
Vejleder: Per Nørgaard.
- 41/81 "PLANNING AND POLICY CONSIDERATIONS RELATED TO THE INTRODUCTION OF RENEWABLE ENERGY SOURCES INTO ENERGY SUPPLY SYSTEMS".  
ENERGY SERIES NO.3.  
Bent Sørensen.

- 42/81 "VIDENSKAB TEORI SAMFUND - En introduktion til materialistiske videnskabsopfattelser".  
Helge Kragh og Stig Andur Pedersen.
- 43/81 1. "COMPARATIVE RISK ASSESSMENT OF TOTAL ENERGY SYSTEMS".  
2. "ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF DECENTRALIZATION".  
ENERGY SERIES NO.4.  
Bent Sørensen.
- 44/81 "HISTORISK UNDERSØGELSE AF DE EKSPERIMENTELLE FORUDSÆTNINGER FOR RUTHERFORDS ATOMMODEL".  
Projektrapport af Niels Thor Nielsen.  
Vejleder: Bent C. Jørgensen.
- 
- 45/82
- 46/82 "EKSEMPLARISK UNDERVISNING OG FYSISK ERKENDELSE - I+II ILLUSTRERET VED TO EKSEMPLER".  
Projektrapport af Torben O. Olsen, Lasse Rasmussen og Niels Dreyer Sørensen.  
Vejleder: Bent C. Jørgensen.
- 47/82 "BARSEBACK OG DET VÆRST OFFICIELT-TÆNKELIGE UHELD".  
ENERGY SERIES NO.5.  
Bent Sørensen.
- 48/82 "EN UNDERSØGELSE AF MATEMATIKUNDERVISNINGEN PÅ ADGANGSKURSUS TIL KØBENHAVNS TEKNIKUM".  
Projektrapport af Lis Eilertzen, Jørgen Karrebæk, Troels Lange, Preben Nørregaard, Lissi Pedersen, Laust Rishøj, Lill Røn, Isac Showiki.  
Vejleder: Mogens Niss.
- 49/82 "ANALYSE AF MULTISPEKTRALE SATELLITBILLEDER".  
Projektrapport af Preben Nørregaard.  
Vejledere: Jørgen Larsen & Rasmus Ole Rasmussen.
- 50/82 "HERSLEV - MULIGHEDER FOR VEDVARENDE ENERGI I EN LANDSBY". ENERGY SERIES NO.6.  
Rapport af Bent Christensen, Bent Hove Jensen, Dennis B. Møller, Bjarne Laursen, Bjarne Lillethorup og Jacob Mørch Pedersen.  
Vejleder: Bent Sørensen.
- 51/82 "HVAD KAN DER GØRES FOR AT AFHJÆLPE PIGERS BLOKERING OVERFOR MATEMATIK?"  
Projektrapport af Lis Eilertzen, Lissi Pedersen, Lill Røn og Susanne Stender.
- 52/82 "DESUSPENSION OF SPLITTING ELLIPTIC SYMBOLS"  
Bernhelm Booss & Krzysztof Wojciechowski.
- 53/82 "THE CONSTITUTION OF SUBJECTS IN ENGINEERING EDUCATION".  
Arne Jakobsen & Stig Andur Pedersen.
- 54/82 "FUTURES RESEARCH" - A Philosophical Analysis of Its Subject-Matter and Methods.  
Stig Andur Pedersen & Johannes Witt-Hansen.

- 55/82 "MATEMATISKE MODELLER" - Litteratur på Roskilde  
Universitetsbibliotek. Vedr. tekst nr. 55/82:  
Se også tekst 62/83.  
En bibliografi.  
Else Høyrup.
- 56/82 "ÉN - TO - MANGE" -  
En undersøgelse af matematisk økologi.  
Projektrapport af Troels Lange.  
Vejleder: Anders Madsen.
- 
- 57/83 "ASPECT EKSPERIMENTET" - Nr. 57 er udgået.  
Skjulte variable i kvantemekanikken?  
Projektrapport af Tom Juul Andersen.  
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen.
- 58/83 "MATEMATISKE VANDRINGER" - Modelbetragtninger  
over spredning af dyr mellem småbiotoper i  
agerlandet.  
Projektrapport af Per Hammershøj Jensen &  
Lene Vagn Rasmussen.  
Vejleder: Jørgen Larsen.
- 59/83 "THE METHODOLOGY OF ENERGY PLANNING".  
ENERGY SERIES NO. 7.  
Bent Sørensen.
- 60/83 "MATEMATISK MODEKSPÉRTISE" - et eksempel.  
Projektrapport af Erik O. Gade, Jørgen Karrebæk og  
Preben Nørregaard.  
Vejleder: Anders Madsen.
- 61/83 "FYSIKS IDEOLOGISKE FUNKTION", som et eksempel på  
en naturvidenskab - historisk set.  
Projektrapport af Annette Post Nielsen.  
Vejledere: Jens Høyrup, Jens Højgaard Jensen og  
Jørgen Vogelius.
- 62/83 "MATEMATISKE MODELLER" - Litteratur på Roskilde  
Universitetsbibliotek.  
En bibliografi. 2. rev. udgave  
Else Høyrup
- 63/83 "CREATING ENERGY FUTURES: A SHORT GUIDE TO  
ENERGY PLANNING".  
ENERGY SERIES No. 8  
David Crossley & Bent Sørensen
- 64/83 "VON MATHEMATIK UND KRIEG".  
Bernhelm Booss og Jens Høyrup
- 65/83 "ANVENDT MATEMATIK - TEORI ELLER PRAKSIS".  
Projektrapport af Per Hedegård Andersen, Kirsten  
Habekost, Carsten Holst-Jensen, Annelise von Moos,  
Else Marie Pedersen, Erling Møller Pedersen.  
Vejledere: Bernhelm Booss & Klaus Grünbaum

0/1  
10/1

ISSN 0106-6242