

!" #%\$'

# مدل های ریاضی رشد تومور<sup>1</sup>

چکیده. در این درس، ما برخی از عناصر مدل سازی ریاضی رشد تومور را توصیف می کنیم. مدل های قطعی ریاضی که اغلب برای توصیف رشد تومور استفاده می شوند را ارائه می دهیم. توسعه یک مدل، بر اساس برخی از مفروضات بیولوژیکی نیز توسط یک نمونه نشان داده می شود. مدل های شرح داده آزمایش می شوند و توانایی آنها برای توصیف داده های تجربی مقایسه می شوند.

واژه های کلیدی: مدل سازی ریاضی، رشد تومور، شبه کره های تومور چند سلولی

## 1. مقدمه

مدل ریاضی رشد تومور، یک بیان ریاضی از وابستگی اندازه تومور به زمان است. در این درس، ما برخی از نتایج را در زمینه مدل سازی ریاضی قطعی رشد تومور ارائه می دهیم. سه گام اصلی در فرآیند مدل سازی ریاضی وجود دارد:

1. تعریف مدل بر اساس مفروضات بیولوژیکی.

2. آزمایش مدل با داده های تجربی.

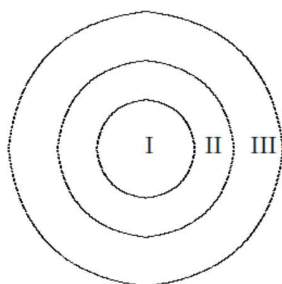
3. پذیرش مدل یا رد آن و تغییر مفروضات.

توجه به این مورد مهم است که یک مدل ممکن است به دلیل فرض (های) اشتباه یا تعداد ناکافی از مفروضات مردود شود.

یک الگوی ویژه آزمایشی مرسوم تومور توسط سیستم کشت شبه کره های تومور چند سلولی (MTS) [3، 27] ارائه شده است. شبه کره ها، یک سیستم را برای مطالعه فاز پیش-عروقی رشد تومور در غیاب تعاملات تومور-میزبان، و برای تحقیق در مورد تنظیم رشد به واسطه فعل و انفعالات سلول-سلول سه بعدی ارائه می دهد. در MTS، اکسیژن و مواد غذایی از طریق سطح شبه کره ها می آید و سلول های مرده در مرکز تومور قرار می گیرند.

---

<sup>1</sup> درس ارائه شده در Mathematical Colloquium in Osijek توسط Mathematical Society - Division Osijek, June 7, 1996 Croatia سازماندهی شده است.



شکل 1. سه لایه در طرح ایده آل سازی شده از MTS

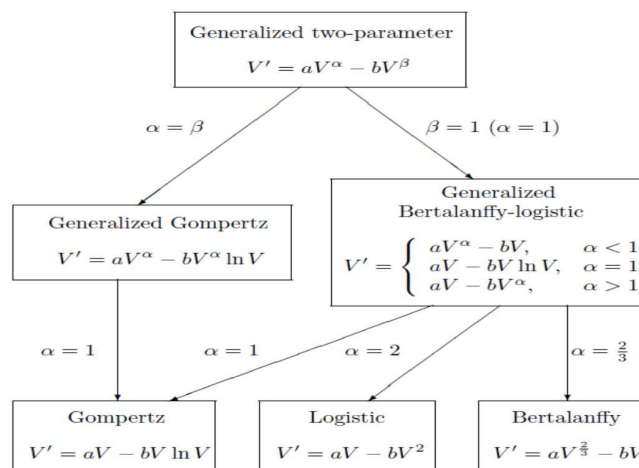
شکل 1. سه لایه در طرح ایده آل سازی شده از MTS را نشان می دهد: هسته نکروتیک (دارای بافت مرده یا استخوان فاسد) (I)، سلول های ساکن (غیرتکثیرشونده) (II) و سلول های تکثیرشونده (III). علاوه بر این، منحنی رشد برای شبه کره های تومور به راحتی می تواند با اندازه گیری های منحصر به فرد متراکم و با دقت بالا [10] تعیین شود.

## 2. مدل های ریاضی

در مورد شبه کره های چند سلولی، رشد از منحنی حلقوی با سه فاز پیروی می کند: فاز اولیه نمایی، فاز خطی و فاز اوج یا بالا [13]. برای این مطالعه، ما مدل های ریاضی را که منعکس کننده ماهیت حلقوی رشد است انتخاب نمودیم. این مدل ها به سه گروه تقسیم می شوند: مدل های تجربی، مدل های عملکردی (بر اساس سینتیک سلول)، و مدل های ساختاری (که به طور خاص برای رشد کروی توسعه یافته اند).

### 2.1. مدل های تجربی

این مدل ها مبتنی بر این بینش تجربی اساسی هستند که رشد، از افزایش در اندازه، همزمان با فرآیندهایی حاصل می شود که اندازه سیستم را محدود می کند. ما دو مجموعه از مدل های تجربی توسعه یافته را برای رشد سیستم های بیولوژیکی در نظر می گیریم.



تعمیم یافته-دوپارامتری

تعمیم یافته Gompertz

تعمیم یافته محاسبه ای - Bertalanffy

Gompertz

محاسبه ای

Bertalanffy

شکل 2. طرح تو در تو برای مدل های نشأت گرفته از مدل رشد دو پارامتری تعمیم یافته

یک مجموعه مدل ها بر این اصل استوار است که برای اندازه تومور  $V$ ، نرخ تغییرات در اندازه  $V'$ ، یک تفاوت بین نرخ رشد و نرخ تخریب است. با توجه به Bertalanffy [2] Von، هر دو نرخ از قانون اندازه گیری رشد موجودات پیروی می نمایند، یعنی، آنها متناسب با توان حجم تومور هستند، بنابراین معادله رشد به شکل زیر است

$$V' = aV^\alpha - bV^\beta. \quad (1)$$

(با شروع از مفروضات مختلف، Savageau [23] بعداً از همان معادله مشتق گرفت)

این مدل، "مدل دو پارامتری تعمیم یافته" [15] نامیده می شود.

به عنوان موارد خاص، معادله (1) شامل معادله رشد شناخته شده محاسبه ای ( $\alpha = 1, \beta = 2$ ) [20, 30] و

معادله رشد von Bertalanffy ( $\alpha = 2/3, \beta = 1$ ) [1] می شود. هر دو مدل برای توصیف رشد تومور [29]

استفاده می شوند.

جالب توجه است که یک مورد محدود کننده خاص معادله (1) که اغلب استفاده می شود، معادله Gompertz [11] است

$$V' = aV - bV \ln V. \quad (2)$$

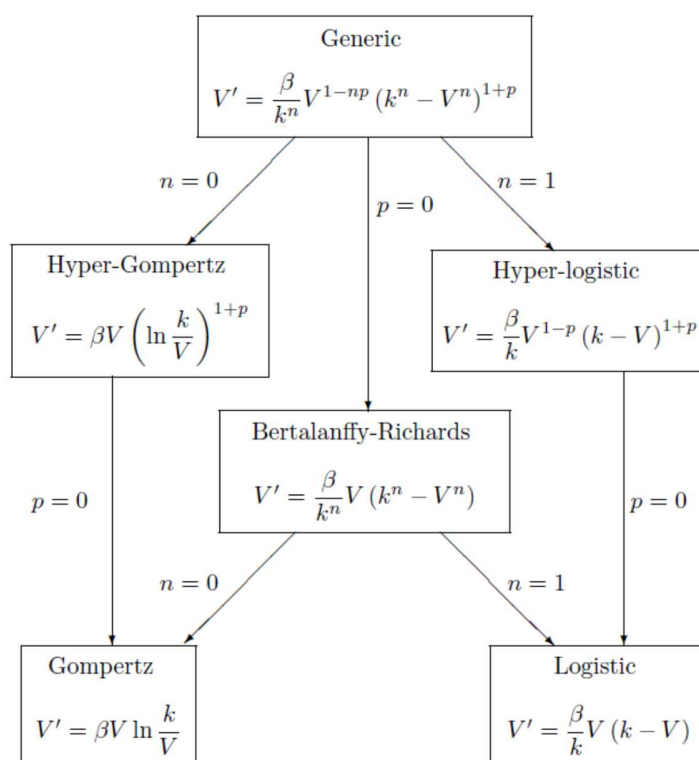
هنگامی که پارامترهای  $\alpha$  و  $\beta$  به یک 1 نزدیک می شوند، منحنی رشد نشان داده شده توسط معادله 1 لزوماً به یک منحنی نمایی نزدیک نیست، بلکه به منحنی رشد Gompertz نزدیک است. علاوه بر این، معادله (1) شامل معادلات کلی تر به عنوان موارد ویژه می شود: "معادله Gompertz تعمیم یافته" [15] و "معادله Bertalanffy-محاسبه ای تعمیم یافته".

مدل های فوق، موارد خاص از مدل شرح داده شده توسط معادله (1) هستند و در این مدل تو در تو می شوند. شکل 2، روابط تو در تو را نشان می دهد. این روابط، مقایسه این مدل ها با معیارهای آماری به خوبی تعریف شده ممکن می سازد.

یک مجموعه دیگر از مدل های تجربی تو در تو، که توسط Turner و همکاران [28] پیشنهاد شده است، در شکل 3 ارائه شده است. فرض بر این است که نرخ تغییرات اندازه متناسب با ضرب یک تابع افزایشی با اندازه و دیگر تابع کاهش با اندازه است. معادله متناظر برابرست با

$$V' = \frac{\beta}{k^n} V^{1-np} (k^n - V^n)^{1+p}, \quad (3)$$

که در آن  $n > 0$ ،  $-1 < p < \frac{1}{n}$  و این راه حل به عنوان "منحنی رشد عام" تعیین می شود. Turner و همکاران [28] این مورد خاص را از معادله (3) به دست آوردند. یکی، مدل "فرا-Gompertz" است و دیگری مدل "فرامحاسبه ای" است.



عام

فرامحاسبه ای      فرا-Gompertz

Bertalanffy-Richards

محاسبه ای      Gompertz

شکل 3. طرح تو در تو برای مدل های نشأت گرفته از مدل عمومی

برای  $P = 0$ ، معادله عام به معادله Richards-Bertalanffy [28] کاهش می یابد که یک مورد ویژه از معادله Bertalanffy-محاسبه ای تعمیم یافته است. مدل Gompertz و مدل محاسبه ای در مدل های فرامحاسبه ای و فرا-Gompertz تو در تو می شوند.

یکی از مدل های تجربی دیگر، مدل "Gomp-EX" [31] است. این ترکیبی از مدل نمایی غالب استفاده شده و مدل Gompertz است. معادله دیفرانسیل برای این مدل برابرست با

$$V' = \begin{cases} \alpha V, & V < V_c, \\ \alpha V - \beta \ln \frac{V}{V_c}, & V \geq V_c, \end{cases} \quad V(0) = V_0. \quad (4)$$

این مدل به صراحت، رشد کروی نمایی اولیه را توصیف می کند. برای  $V_c = V_0$ ، معادله Gomp-ex به معادله ساده Gompertz کاهش می یابد.

## 2.2. مدل های عملکردی

از زمینه پرثمر مدل های عملکردی بر اساس سینتیک سلول، ما برخی مدل ها با چند پارامتر محدود را انتخاب نمودیم. بنابراین، ما مدل Piantadosi را در نظر گرفتیم [21]:

$$\frac{V'}{V} = \alpha \frac{1}{(1 + \beta V^\gamma)^{1/\gamma}} - \omega,$$

مدل مهار فرموله شده بر اساس کار Wheldon و همکاران [32] و Cox و همکاران [6] به صورت زیر است:

$$\frac{V'}{V} = \alpha \frac{1}{1 + \beta V} - \omega,$$

و همچنین مدل تحریک-خودکار [16] بر اساس فرضیه autocrine (مسیر علامت دهنده سلول در داخل یک سلول مجرد) است:

$$\frac{V'}{V} = \alpha \frac{1 + S}{1 + \beta V} - \omega, \quad S' = aV - bS^2.$$

این مدل ها با زمان دو برابر شدن سلولی، بخش سلول های تقسیم کننده فعال (بخش رشد)، و از دست دادن تصادفی سلول ها از جمعیت آماری مشخص می شوند. میزان کسر رشد به اندازه جمعیت بستگی دارد. این مدل ها، حجم را به حساب می آورند، هر چند آنها در اصل برای تعداد سلول ها [6، 16، 21، 32] توسعه یافتند. اگر چه با توجه به تغییرات در اندازه سلول و نکروز مرکزی در طول رشد [9، 10]، حجم شبه کروی کلی به طور مستقیم متناسب با تعداد سلول های زنده است، این تغییرات اندازه کلی شبه کره را تغییر نمی دهند. در نتیجه،

حجم شبه کره را می توان برای تعداد سلول در این مدل جایگزین نمود. این تعویض، امکان اعمال مدل های عملکردی را برای اندازه گیری حجم های شبه کره میسر می سازد.

### 2.3 مدل های ساختاری

چند مدل ریاضی برای توصیف رشد کروی در شرایط ساختاری توسعه یافته اند. همه این مدل ها فرض می کنند که شبه کره، یک کره کامل است و اینکه فرایندهایی مانند تکثیر، نکروز، انتشار، ریختن، مهار، و غیره، از تقارن کروی پیروی می نمایند. بنابراین رشد یک شبه کره را می توان به راحتی توسط شعاع آن،  $R(t)$  شرح داد. با این حال، معادلات متناظر را می توان از نظر حجم با جایگزینی ها در معادله  $V = 4/3\pi R^3$  به دست آورد.

Conger و Ziskin [4]، مدل "پوسته ثابت" خود را بر اساس این مشاهده که سلولها در یک نرخ ثابت در لبه سلول کروی تکثیر می شوند (لایه سوم در شکل 1) پایه گذاری نمودند. این لبه، دارای ضخامت ثابت است [13]. این مدل توسط Wheldon با اضافه کردن رشد نمایی اولیه [31] اصلاح شد:

$$R' = \begin{cases} \frac{1}{3}\alpha R, & R \leq k, \\ \alpha R \left[ \frac{k}{R} - \left(\frac{k}{R}\right)^2 + \frac{1}{3} \left(\frac{k}{R}\right)^3 \right], & R > k, \end{cases} \quad R(0) = R_0. \quad (5)$$

این مدل، فازهای نمایی و خطی رشد شبه کره را توصیف می نماید. حل معادله (5) نامحدود است. در نتیجه، این فاز اوج نهایی را توصیف نمی کند و ما آن را از تجزیه و تحلیل بیشتر مستثنی می نماییم. برای گنجاندن از دست دادن سلول ها، ما معادله (5) را در قیاس با مدل های قبلی اصلاح نمودیم:

$$R' = \begin{cases} \left(\frac{1}{3}\alpha - \omega\right) R, & R \leq k, \\ \alpha R \left[ \frac{k}{R} - \left(\frac{k}{R}\right)^2 + \frac{1}{3} \left(\frac{k}{R}\right)^3 \right] - \omega R, & R > k, \end{cases} \quad R(0) = R_0. \quad (6)$$

باز هم، تصور می شود که از دست دادن سلول ها متناسب با حجم شبه کره، با میزان از دست دادن مشخص شده با نرخ ثابت  $3\omega$  است. با توجه به سادگی مفروضات، ما این مدل را "مدل شبه کره ساده" می نامیم.

مدل های ساختاری، شامل مدل های پیچیده تر توسعه یافته برای رشد شبه کره های تومور توسط Landry و همکاران [13] و مدل انتشار رشد شبه کره توسط Maggelakis و Adam [14] نیز می شود.



### 3. یک مثال از توسعه مدل

در اینجا ما یک مدل با مفروضات مکانیزم های اساسی رشد را ارائه می دهیم. به منظور توسعه یک مدل، باید سطح ابتدایی نمودن و تحمیل ذهنیات و ایده آل سازی ها را فرض نماییم. فرض می کنیم که سلول ها، واحدهای ابتدایی در MTS هستند و از هر گونه اطلاعات مکانیکی که در تقسیم سلولی و در مرگ سلولی درگیر می باشند چکیده می گیریم. علاوه بر این، ما ایده آل سازی های زیر را تحمیل می نماییم:

1. تعداد سلول هایی که باید توسط یک تابع هموار از زمان نشان داده شود، به اندازه کافی بزرگ است.

2. حجم شبه کره به طور مستقیم با تعداد سلول ها متناسب است.

3. شبه کره ها، کره های ایده آل می باشد.

4. تکثیر سلول ها به شدت در لبه بیرونی صورت می گیرند که یک محیط کروی ایده آل است.

در حال حاضر ما می توانیم این مدل را با پنج فرض تدوین و فرموله نماییم:

1. یک جمعیت آماری از سلول ها با اندازه  $N = N(t)$  تنها شامل جمعیت های آماری فرعی تولیدکننده با اندازه  $P = P(t)$  و جمعیت آماری فرعی ساکن با اندازه  $Q = Q(t)$  می شود.

2. هر سلول دقیقاً به دو سلول تقسیم می شود. نرخ رشد با نرخ ثابت  $\alpha$  مشخص می شود و متناسب با اندازه جمعیت آماری فرعی تولیدکننده است.

3. سلول ها در جمعیت آماری فرعی ساکن دوباره، در نرخ وابسته به زمان  $g = g(t)$  وارد جمعیت آماری فرعی تولیدکننده می شوند.

4. مرگ سلول ها در هر دو جمعیت های آماری فرعی یک فرایند مرتبه اول است که با همان نرخ  $\omega$  مشخص می شود.

5. ضخامت لبه زنده در طول رشد MTS، ثابت است.

فرض 1 را می توان با معادله زیر بیان نمود

$$N = P + Q, \quad (7)$$

در حالی که مفروضات 2-4 را می توان با معادلات زیر بیان کرد

$$P' = gQ + \alpha P - \omega P, \quad (8)$$

$$Q' = -gQ - \omega Q. \quad (9)$$

معادلات (7-9) را می توان به یک معادله دیفرانسیل ترکیب نمود

$$N' = \alpha FN - \omega N \quad (10)$$

جایی که

$$F = \frac{P}{N} \leq 1 \quad (11)$$

بخش رشد است. با توجه به ایده آل سازی دوم و بحث در 2.3، ما تعداد  $N$  سلول را در (10) با حجم  $V$  جایگزین

می کنیم و خواهیم داشت

$$V' = \alpha FV - \omega V.$$

از این فرض پنجم، کسر رشد برابرست با

$$F = \frac{R^3 - (R - k)^3}{R^3}, \quad (12)$$

که در آن  $R$  شعاع MST است و  $k$  ضخامت لبه بادوام (لایه 3 در شکل 1) است. در مرحله اولیه رشد ( $R \leq k$ )

همه سلول ها در جمعیت آماری فرعی تولیدکننده هستند، بنابراین کسر رشد با یک برابر است:

$$F = 1. \quad (13)$$

این مدل، مدل شبه کره ساده نامیده می شود [17].

چهار فرض اول، چرخه سلولی ساده شده ای را مشخص می کند که توسط Piantadosi [21] ارائه شده است.

انتخاب متفاوت مفروضات منجر به معادلات مختلف برای بخش رشد می شود. در مدل Piantadosi

$$F = \frac{1}{(1 + \beta V \gamma)^{1/\gamma}}, \quad (14)$$

در مدل مهار [6, 32]

$$F = \frac{1}{1 + \beta V}, \quad (15)$$

و در مدل تحریک اتوماتیک [16]

$$F = \frac{1 + S}{1 + \beta V}, \quad (16)$$

$$S' = aV - bS^2. \quad (17)$$

#### 4. آزمایش مدل

برای آزمایش کفایت مدل خود، ما منحنی تولید شده توسط مدل را برای داده های تومور با استفاده از روش حداقل مربعات وزندهی شده متناسب می نماییم. منحنی بهترین مناسب برای این مدل با به حداقل رساندن تابع به دست آمد

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \left( \frac{V_i - V(t_i)}{\sigma_i} \right)^2 \quad (18)$$

روی پارامترهای مدل. در اینجا،  $V_i$  مخفف حجم اندازه گیری شده در زمان  $t_i$ ،  $V(t_i)$  برای حجم متناظر محاسبه شده از مدل و  $\sigma_i$  برای انحراف استاندارد  $V_i$  است. روش حداقل مربعات را می توان زمانی به طور معنی دار اعمال نمود که خطاها در اندازه گیری به طور نرمال توزیع شده باشند. اندازه گیری های مورد استفاده در این مقاله به عنوان میانگین های 50 جلد به دست آمد، و در نتیجه، می توان انتظار داشت توزیع خطا به توزیع نرمال نزدیک باشد، چیزی که توسط تجزیه و تحلیل مانده ها مشخص می شود. از آنجا که انحراف استاندارد اندازه گیری ها تقریباً با حجم اندازه گیری متناسب است، به حداقل رساندن عبارت زیر را اعمال می نماییم

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n (\ln V_i - \ln V(t_i))^2.$$

استفاده از روش مربعات حداقل وزندهی نشده  $(\sigma_i = 1 \text{ in } (18))$  تناسب رضایت بخشی را ارائه نمی دهد. جزئیات

بیشتر در مورد انتخاب معیار حداقل نمودن می توان در [18] پیدا کرد.

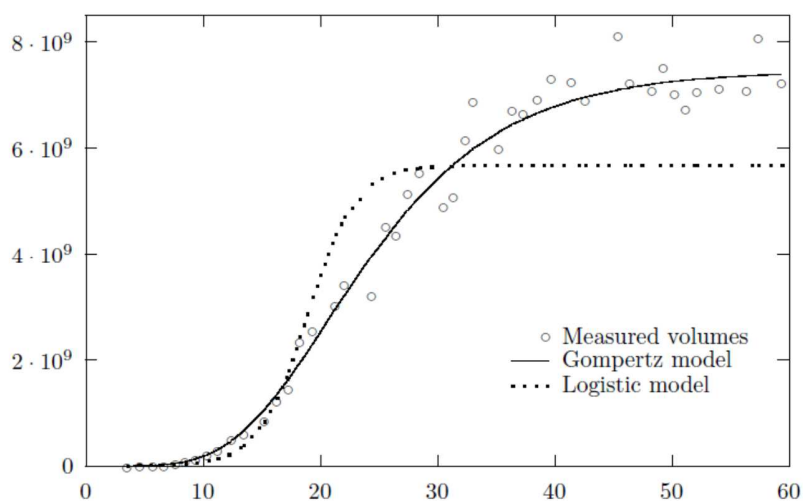
برای به دست آوردن حجم های  $V(t_i)$  در (18)، برخی از معادلات دیفرانسیل در نظر گرفته شده به طور تحلیلی حل شدند و برخی دیگر از نظر عددی با استفاده از کد کامپیوتر ODE23 [25] حل شدند. برای به حداقل رساندن غیر خطی تابع  $\chi^2$  (18)، ما سیمپلکس Nelder-Mead [22] و روش های به حداقل رساندن Levenberg-Marquardt [19] ترکیب می نماییم. برای ارضای محدودیت های غیر منفی بودن روی پارامترهای تعریف شده توسط مدل، با از توابع جریمه استفاده می نماییم.

ما نتایج را روی یک مجموعه داده تنها (سلول های فیبروبلاست V79) به طور نمونه نشان دادیم. همان تجزیه و تحلیل در [17] روی 15 مجموعه داده انجام می شود. یک منحنی رشد شبه کره معمولی در شکل 4 نشان داده شده است. این منحنی از 45 اندازه گیری حجم ها در طول مدت زمان 60 روز به دست می آید. این منحنی نشان دهنده سه مرحله از توسعه شبه کره است: رشد نمایی، رشد خطی و فلات. علاوه بر این، شکل 4 منحنی های بهترین تناسب را برای Gompertz و مدل محاسبه ای را روی این مجموعه اطلاعات به دست آمده توسط به حداقل رساندن (18) نشان می دهد. روشن است که مدل Gompertz، داده ها را بسیار بهتر از مدل Logistic توصیف می نماید.

برای تعیین کیفیت تناسب ها، ما تجزیه و تحلیل نرمال بودن مانده ها (شکل 5)

$$r_i = \frac{V_i - V(t_i)}{\sigma_i},$$

با استفاده از آزمون میزان انطباق  $\chi^2$  و آزمون میزان انطباق Kolmogorov-Smirnov [12] را تحلیل می نماییم. علاوه بر این، ما ارتباط سریال  $r_i$  مانده را با استفاده از آزمون Durbin-Watson [7, 8] و اتفافی بودن مانده ها را توسط آزمون علامت و توسط آزمون اجراها آزمایش می نماییم [26].

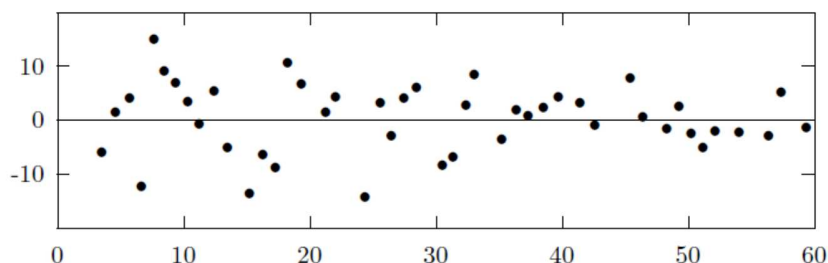


شکل 4. منحنی های بهترین تناسب توسط مدل های Gompertz و محاسبه ای (حجم بر حسب  $\mu m^3$  در مقابل زمان در روز)

جدول 1، خلاصه نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل از مدل های در نظر گرفته است. مدل Gomp-EX (4) و مدل Richardson-Bertalanffy (شکل 3) تناسبات یکسان با تناسب مدل Gompertz را نشان داد، به طوری که آنها در جدول فهرست نمی شوند. بسیاری از مدل ها با مقادیر  $\chi^2$  قابل مقایسه حاصل شدند. استثنائات، مدل های محاسبه ای و von Bertalanffy هستند. آنها به وضوح در توصیف داده ها ناتوان هستند. همین مورد برای مدل مهار توسط Wheldon و Cox برقرار است. تجزیه و تحلیل مانده ها، از این نتیجه گیری پشتیبانی می کند. مدل شبه کره ساده به نحوی بدتر از سایر مدل ها است اما خیلی بهتر از سه مدل قبلی ذکر شده است. تناسب با مجموعه داده های دیگر [17] این نتیجه را تایید می کند.

همه تناسبات مقادیر  $\chi^2$  را ارائه نمودند که در مقایسه با مقدار مورد انتظار  $n-m$  بیش از حد بزرگ بودند ( $n$  - تعداد نقاط داده ها،  $m$  - تعداد پارامترهای مدل). بنابراین، ما از تابع چند جمله ای استفاده نمودیم، زیرا به احتمال زیاد توضیحات قابل اعتمادی از داده ها را ارائه می دهد. روش تعیین شدت درجه آن در بخش بعدی توضیح داده شده است. برای مجموعه داده های نمونه، تناسب توسط چند جمله ای ها، مقادیر  $\chi^2$  برابر با 1731 را نشان داد در حالی که مقدار مورد انتظار  $n - m = 38$  است. با این حال، مانده ها به طور نرمال توزیع شدند و همبسته نبودند.

این یافته ها، این احتمال بالا را نشان می دهد که این مدل ها، یک توضیح کافی از داده ها را ارائه ندادند و اینکه مقادیر بزرگ  $\chi^2$  ناشی از انحراف استاندارد دست کم گرفته شده در اندازه گیری های حجم شبه کره بودند.



شکل 5. نمودار مانده ها برای مدل Gompertz

### 5. مقایسه مدل ها

در بخش قبلی دیدیم که تقریباً همه مدل های در نظر گرفته شده، داده ها را به خوبی توصیف می کنند. تو در تو بودن برخی از مدل ها (شکل 2-3) انتخاب قابل کاربردترین مدل (بازدید کنندگان) را توسط آزمون F میسر می سازد [5]. آزمون F مبتنی بر آمار زیر است

$$f = \frac{(n - m_2) [\chi^2(m_1) - \chi^2(m_2)]}{(m_2 - m_1)\chi^2(m_2)}, \quad (19)$$

که تقریباً از توزیع F با درجات آزادی  $m_2 - m_1$  و  $n - m_2$  پیروی می کند. در اینجا مقادیر  $\chi^2(m_1)$  و  $\chi^2(m_2)$  متناظر با حداقل مقادیر  $\chi^2$  به دست آمده به ترتیب برای مدل های تو در توی تعریف شده توسط پارامترهای آزاد  $m_1$  و  $m_2$  هستند ( $m_2 > m_1$ ).

تناسب به واسطه مدل های غیرمرتبط توسط تو در تو نمودن را می توان توسط معیار اطلاعات بیز (BIC) با توجه به Schwarz مقایسه نمود [24]:

$$\text{BIC} = \chi^2(m) + \frac{m}{2} \ln n,$$

که در آن  $m$  تعداد پارامترهای آزاد است و  $\chi^2(m)$  متناظر با حداقل مقدار  $\chi^2$  است. این آزمون زمانی قابل کاربرد است که  $\chi^2(m)$  توسط توزیع  $\chi^2$  با مقدار مورد انتظار  $n - m$  توزیع شده باشد. در مورد ما، مقدار  $\chi^2(m)$  به

علت خطاهای اندازه گیری دست کم گرفته شده  $\sigma_i$  برآورد شده توسط  $\bar{\sigma}_i$ ، بزرگتر است. سپس، انحراف استاندارد را می توان از تناسب با یک تابع انعطاف پذیر تخمین زد که به احتمال زیاد مقدار  $\chi^2$  کم را ارائه می دهند (بگویید  $\chi_1^2(m_1)$ ) و تناسب توسط  $m_1$  پارامتر آزاد و توسط مانده های توزیع شده نرمال مشخص می شود. یعنی، ما می توانیم فرض کنیم که انحرافات استاندارد توسط  $\sigma_i = \rho \bar{\sigma}_i$  داده می شوند و ضریب  $\rho$  را با تحمیل  $\chi_1^2(m_1) = n - m_1$  تعیین می نمایند. این روش نشان می دهد که BIC به شکل مورد استفاده در این مقاله است:

$$\text{BIC} = (n - m_1) \frac{\chi^2(m)}{\chi_1^2(m_1)} + \frac{m}{2} \ln n. \quad (20)$$

مقدار  $\chi_1^2(m_1)$  توسط تناسب چندجمله ای ها با داده ها به دست آمد. ما مقادیر  $\chi^2$  برای چند جمله ای ها با مرتبه افزایشی محاسبه نمودیم و کمترین مرتبه را که تغییرات در  $\chi^2$  دیگر معنی دار نبودند، انتخاب نمودیم (  $P \leq 0.05$  توسط آزمون F). با توجه به معیار فوق، تناسب ترجیح داده شده توسط یک BIC کوچکتر (20) مشخص می شود.

همه مدل های تجربی (به جز مدل های محاسبه ای و Bertalanffy von) داده را به طور مشابه به خوبی توصیف نمودند. بر اساس آزمایش-F، تناسب ها برای مدل های تعمیم یافته دو پارامتری، Gompertz تعمیم یافته، Gompertz محاسبه ای تعمیم یافته-Bertalanffy و Gompertz به یک اندازه خوب بودند. علاوه بر این، مقایسه توسط آزمون F نشان داد که مدل های Gompertz، فرا-Gompertz و Richards-Bertalanffy داده ها را به اندازه مدل عام متناسب نمودند. همانند مدل های معادل، مدل Gompertz در هر دو گروه با حداقل تعداد پارامترها مشخص می شود. بنابراین، این مقایسه نشان داد که مدل Gompertz قابل اجرا ترین در میان مدل های تو در تو در مدل دو پارامتری تعمیم یافته است (شکل 2)، و همچنین تو در تو در مدل های تعمیم یافته (شکل 3) بود. در [17] که در آن 15 مجموعه داده ها استفاده می شوند، مدل Gompertz نیز مدل ارجح نسبت به همه بود اما دو مجموعه داده ها در آن مدل Richards-Bertalanffy و مدل فرا-Gompertz بهتر بودند. مدل فوق

محاسبه ای به تناسب به طور قابل توجهی بدتر در ده مجموعه داده منجر شد. در نتیجه، این تجزیه و تحلیل از مدل های تجربی نشان داد که مدل Gompertz برای توصیف منحنی رشد شبه کره ترجیح داده می شود.

مقایسه تناسبات با مدل مهار و مدل تحریک خودکار (آزمون F) نشان می دهد که تفاوت در مقادیر  $\chi^2$  قابل توجه است. این تفاوت برای تناسبات با مدل مهار و مدل Piantadosi قابل توجه است. از آن مهم تر، باقیمانده ها در تناسبات با استفاده از مدل مهار به میزان قابل توجهی به طور سریالی در ارتباط هستند. بنابراین، مدل مهار برای شرح این داده ها ناکافی به نظر می رسد. مقایسه تناسبات با مدل تحریک خودکار و مدل Piantadosi توسط BIC، اولویت برای مدل تحریک اتوماتیک را نشان می دهد. اما، در [17]، برای مدل سابق، BIC برای هشت مجموعه داده بزرگتر بود، در حالی که BIC محاسبه شده برای مدل Piantadosi برای هفت مجموعه داده بزرگتر بود. بنابراین، هیچ اولویتی برای هر یک از این دو مدل وجود دارد. قابل توجه است که مدل تحریک خودکار، حداقل مقدار  $\chi^2$  را برای هفت مجموعه داده ها و مدل Piantadosi حداقل مقدار  $\chi^2$  را برای یک مجموعه داده ها ارائه داد.

مقدار  $\chi^2$  و BIC برای مدل شبه کره ساده به طور خاص بزرگتر از سایر مدل ها هستند، اما مانده ها برای این تناسب هنوز هم به طور نرمال توزیع شده است و همبسته نیست. در [17] مدل شبه کره ساده منجر به مقدار  $\chi^2$  ویژه بزرگتر برای شش مجموعه داده (در سه داده مجموعه باقیمانده به طور نرمال توزیع شد و همبسته نیست و در سه مجموعه داده، توزیع باقیمانده به طور قابل توجهی از توزیع نرمال متفاوت است). در مقایسه تناسب با BIC، مدل شبه کره ساده بیش از مدل Gompertz در سه مجموعه داده ترجیح داده شد.

در نتیجه، می توانیم ما تکرار نماییم که مدل Gompertz، مدل تحریک خودکار و مدل Piantadosi، مدل انتخاب برای شرح منحنی های رشد MTS هستند. ذکر این مورد قابل توجه است که قابلیت مدل ها برای توصیف داده های منحنی رشد تنها معیار برای ارزیابی آن نیست. برخی دیگر از معیارها، مانند پیش بینی منحنی رشد [18]، و تخمین برخی از پارامترهای بیولوژیکی (مثلاً زمان دو برابر شدن و ضخامت بادوام لبه [17]) می توانند برای انتخاب یک مدل مناسب استفاده شوند.



جدول 1: مقادیر  $\chi^2$  برای مدل های مختلف و مقادیر p برای آزمون های استفاده شده در تحلیل مانده ها (میزان

انطباق:  $\chi^2$ :  $\chi^2$ ، Watson -KS: Kolmogorov-Smirnov, DW: Durbin

Model	G (3)	GG (4)	L (3)	B (3)	GBL (4)	GTP (5)	HG (4)
$\chi^2$ -value	1796.9	1708.6	21903.6	13101.0	1708.6	1682.6	1750.1
BIC	45.15	45.12	486.52	293.29	45.12	46.45	47.93
$\chi^2$ test	0.68	0.46			0.46	0.68	0.10
KS test	>0.20	>0.20	0.02	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20
DW test	>0.05	>0.05	0.025	0.025	>0.05	>0.05	>0.05
Sign test	0.55	0.55	0.02	0.23	0.55	0.37	0.55
Runs test	0.92	0.92	0.00	0.00	0.92	0.68	0.92

Model	HL (4)	Ge (5)	AS (6)	P (5)	I (4)	SS (4)	Pol. (7)
$\chi^2$ -value	1850.5	1750.1	1526.8	1708.6	4594.3	2440.9	1731.1
BIC	48.23	47.93	44.93	47.02	108.46	61.19	
$\chi^2$ test	0.58	0.10	0.61	0.46	0.27	0.78	0.38
KS test	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20	>0.20
DW test	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.025	IC	>0.05
Sign test	0.55	0.55	0.77	0.55	0.07	0.77	1.00
Runs test	0.16	0.92	0.86	0.92	0.00	0.30	0.83

اختصارات: G: Gompertz، GG: Gompertz تعمیم یافته، L: محاسبه ای، Bertalanffy، B: Bertalanffy، محاسبه

ای Bertalanffy تعمیم یافته، GTP: دو پارامتری تعمیم یافته، HG: فرا Gompertz، HL: فرامحاسبه ای، Ge:

عام، AS: تحریک خودکار، P: Piantadosi، I: ممانعت، SS، شبه کره ساده، Pol: چند جمله ای، C: غیرفراگیر.

اعداد مرتبط با هر مقصد، مخفف تعداد پارامترهای آزاد هستند.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی