

УДК [581.526.325:577.31]:519.22

СВЯЗЬ РОСТОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КУЛЬТУР МИКРОВОДОРОСЛЕЙ С ВОЗРАСТНЫМ СОСТОЯНИЕМ КЛЕТОК В ОНТОГЕНЕЗЕ (ВЕРОЯТНОСТНАЯ МОДЕЛЬ)

© 2023 г. Р. П. Тренкеншу

ФГБУН ФИЦ «Институт биологии южных морей имени А. О. Ковалевского РАН»,
Севастополь, Российская Федерация
E-mail: r.trenkenshu@rambler.ru

Поступила в редакцию 27.01.2021; после доработки 27.01.2021;
принята к публикации 20.10.2022; опубликована онлайн 14.03.2023.

В работе представлена количественная модель зависимости морфологической структуры непрерывной культуры микроводорослей от внешнего освещения и видоспецифических параметров клеток. В основе моделирования лежит представление о двух ключевых фазах, составляющих жизненный цикл клетки, — интерфазе и фазе деления. Интерфаза рассматривается как свето-зависимый процесс, при котором происходит рост биомассы клетки. Фаза деления не зависит от света и наступает после достижения клеткой определённой массы, равной (или большей) сумме масс дочерних клеток. Заканчивается стадия деления цитокинезом — полным разделением клетки на дочерние. Возрастное состояние микроводорослевой клетки характеризуется величиной её биомассы, а переходы из одного состояния в другое — активностью (роста и деления). Модель представлена системой дифференциальных уравнений, полностью описывающих динамику процесса онтогенеза. Проанализировано частное решение модели для динамически равновесного роста микроводорослей в культуре при различной интенсивности света. Показано, что в непрерывной культуре микроводорослей, растущей фотолитотрофно, удельная скорость роста связана с морфологической структурой популяции клеток простыми прямо пропорциональными уравнениями с видоспецифическими коэффициентами — максимальной скоростью роста в интерфазе (при насыщающей интенсивности света) и активностью деления клеток при митозе.

Ключевые слова: микроводоросли, онтогенез, возрастное состояние, интерфаза, митоз, вероятностная модель, скорость роста, морфологическая структура культуры

Рассматривая монокультуру микроводорослей как популяцию отдельных клеток, можно говорить о возрастной, точнее морфологической, структуре популяции, которая определяется соотношением возрастных групп, как и у всех растений. Отличием микроводорослей от высших растений является то, что (в строгом смысле) понятие возраста для отдельных клеток микроводорослей в популяции не существует. Для характеристики возрастных групп и отдельных клеток используют понятие возрастного, или онтогенетического, состояния. Переход между состояниями односторонен и направлен в сторону роста; он может происходить с одинаковой или разной скоростью, зависящей от собственно онтогенетического состояния и внешней среды, в которой находится клетка.

Рост микроводорослей в культуре напрямую связан с ростом каждой отдельной клетки и со скоростью деления, то есть с клеточным циклом, длительность которого определяется свойствами среды, в которой находятся клетки. Изучение онтогенеза отдельных клеток

микроводорослей затруднено тем, что они имеют микроскопические размеры. В идеале исследования онтогенеза можно проводить, имея одновозрастную популяцию клеток [Helmstetter, 2015]. Методически такая возможность существует, и связана она с наличием светозависимой и светонезависимой фаз развития микроводорослевых клеток в онтогенезе [Цоглин, Клячко-Гурвич, 1980]. Путём подбора соотношения длительностей освещения и темноты для конкретной культуры микроводорослей можно добиться синхронизации возрастного состояния для всех клеток в культуре [Цоглин, 1996; Цоглин, Клячко-Гурвич, 1980]. Впечатляющие успехи в работе с синхронными культурами хлореллы отражены в публикациях авторов этих исследований [Цоглин, 1996; Цоглин, Пронина, 2012].

К настоящему моменту вышло большое количество публикаций, связанных с изучением клеточного цикла эукариот, в их числе ранние работы [Winter, 1835] и недавние крупные обзоры, например [Cvrčková, 2018]. В последней статье подчёркнуто, что современное понимание процессов, приводящих к делению клетки, основано на ограниченном наборе понятий, хотя ранее было предложено множество гипотез и концепций.

Аналогичная ситуация наблюдается при построении математических моделей, позволяющих описать возрастное состояние клеток в онтогенезе или распределение клеток по размерам в микробной популяции [Карлин, 1968; Ризниченко, 2011; Степанова, 1980]. В наибольшей степени разработаны кинетические модели эукариотического регулирования клеточного цикла, основанные на представлении о циклинзависимых киназах и циклинах [Novák et al., 1999; Sasabe, Machida, 2014]. Однако это относится к самому факту деления и непосредственно не связано с процессами роста отдельной клетки, особенно в начальной стадии жизненного цикла [Wang, Levin, 2009; Wilkins, Holliday, 2009]. Кроме того, предложенные кинетические модели имеют большое количество дифференциальных уравнений, что в итоге приводит к необходимости редукции систем уравнений до небольшого количества [Sible, Tyson, 2007; Tyson, Novák, 2001, 2015].

Для нахождения взаимосвязи характеристик роста микроводорослей в культуре и её морфологической структуры необходимо знать влияние внешней среды на жизненный цикл (возрастное состояние отдельных клеток). Эту связь можно количественно описать в различных формах. В предлагаемой работе возрастное состояние и его переходы в жизненном цикле моделируются вероятностными методами.

Основные положения. Жизненный цикл клетки микроводорослей, или клеточный цикл, состоит из нескольких периодов, которые объединяют в две отдельные фазы — интерфазу и митоз или мейоз [Cvrčková, 2018; Tyson, Novák, 2008, 2015]. В интерфазе происходит рост клетки, затем в ней начинаются процессы репликации ДНК, клетка переходит в стадию деления, а завершается период цитокинезом — окончательным разделением клетки на дочерние. В случае митоза образуются две дочерние клетки. При мейозе, который может быть рассмотрен как последовательность нескольких митозов (или автоспор), цитокинез заканчивается образованием нескольких дочерних клеток [Цоглин, Пронина, 2012; Wilkins, Holliday, 2009], количество которых зависит от количества митозов по показательному закону.

Для характеристики возрастного состояния клетки возможно использовать различные её параметры. При этом наиболее приемлемой количественной характеристикой возрастного состояния микроводорослевой клетки можно считать её биомассу (b). Действительно: для того чтобы клетка разделилась на дочерние (d), её биомасса в интерфазе должна возрасти до величины (b_m), большей или равной сумме масс дочерних клеток (b_0):

$$b_m \geq db_0, \quad d = 2, 4, 8, 16 \dots$$

Это неравенство может быть связано с тем, что процесс деления сопровождается расходом внутренней энергии и, соответственно, потерей массы [Цоглин, 1996; Pederson, 2003]. Кроме того, потеря массы может происходить за счёт разрушения оболочки, сброса жгутиков и т. д.

Более точной характеристикой может служить структурная форма биомассы [Тренкеншу и др., 2018] клетки, если считать её потери при делении незначительными. В этом случае появляется возможность оценивать структурную форму биомассы, измеряя концентрацию хлорофилла, который пропорционален структурной форме биомассы клетки [Тренкеншу и др., 2018]. При этом важным моментом в методическом плане является возможность измерить пигменты и биомассу оптическим способом, не нарушая целостность клеток.

Рост микроводорослей в культуре характеризуется скоростью изменения её плотности (биомасса B или число клеток N) за время t . Для относительно длительных постоянных внешних условий удельная скорость роста μ сохраняется постоянной:

$$\mu = \frac{dB}{Bdt} = \frac{dN}{Ndt}.$$

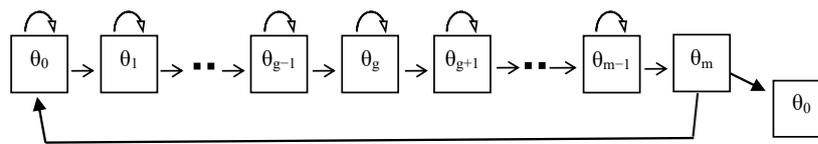
Если в результате цитокинеза отдельная клетка делится на d дочерних, то длительность жизненного цикла связана с удельной скоростью роста культуры простым соотношением:

$$\tau_z = \frac{\ln d}{\mu}.$$

Выделяя в жизненном цикле два временных периода (стадию роста — интерфазу τ_g и стадию деления — митоз τ_m), констатируем, что их сумма равна длительности жизненного цикла:

$$\tau_z = \tau_g + \tau_m.$$

Вероятностная модель онтогенеза. Жизненный цикл отдельной микроводорослевой клетки можно изобразить в виде графа возрастных состояний, в которых она может находиться. Для этого выразим вероятности того, что клетка находится в одном из ростовых состояний, через $\theta_g(t)$, а вероятность того, что она в стадии деления, — через $\theta_m(t)$.



Обозначим активность переходов из одного состояния в следующее с подстрочными индексами, соответствующими вероятностям, из которых происходит переход. Таким образом, активность переходов при росте равна μ_g ($0 \leq g \leq m - 1$), а активность полного разделения клетки на дочерние равна μ_m . Аналитически такой граф может быть описан системой дифференциальных уравнений, которая полностью описывает изменение состояния клетки во времени:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\theta_0(t)}{dt} = -\mu_0\theta_0(t) + \mu_m\theta_m(t), \\ \frac{d\theta_1(t)}{dt} = -\mu_1\theta_1(t) + \mu_0\theta_0(t), \\ \dots\dots\dots \\ \frac{d\theta_g(t)}{dt} = -\mu_g\theta_g(t) + \mu_{g-1}\theta_{g-1}(t); [0 \leq g \leq m - 1], \\ \dots\dots\dots \\ \frac{d\theta_m(t)}{dt} = -\mu_m\theta_m(t) + \mu_{m-1}\theta_{m-1}(t). \end{array} \right.$$

Условие нормировки по всем состояниям:

$$\theta_m + \sum_{g=0}^{m-1} \theta_g = 1.$$

Интегрируя полученную систему уравнений, можно полностью описать динамику онтогенеза клетки для любого момента времени. Между тем точное формальное описание циклических графов представляет собой сложную задачу в математическом отношении из-за проблем с интегрированием [Карлин, 1968]. При этом возможны отдельные, частные решения, которые можно использовать в оценке морфологической структуры популяций микроводорослей.

Стационарный случай. Особый интерес представляет решение системы уравнений для стационарного случая. В стационарном (динамически равновесном) процессе вероятности состояний равны их пределам:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \theta_g(t) = \theta_g; \quad 0 \leq g \leq m-1, \quad \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \theta_m(t) = \theta_m,$$

а производные вероятностей по времени равны нулю:

$$\frac{d\theta_g(t)}{dt} = 0; \quad (0 \leq g \leq m-1), \quad \frac{d\theta_m(t)}{dt} = 0.$$

Система дифференциальных уравнений превращается в алгебраическую:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\theta_0}{dt} = 0 = -\mu_0\theta_0 + \mu_m\theta_m, \\ \frac{d\theta_1}{dt} = 0 = -\mu_1\theta_1 + \mu_0\theta_0, \\ \dots\dots\dots \\ \frac{d\theta_g}{dt} = 0 = -\mu_g\theta_g + \mu_{g-1}\theta_{g-1}; \quad [0 \leq g \leq m-1], \\ \dots\dots\dots \\ \frac{d\theta_m}{dt} = 0 = -\mu_m\theta_m + \mu_{m-1}\theta_{m-1}. \end{array} \right.$$

Выражаем искомые вероятности для интерфазы через вероятность начального состояния:

$$\theta_1 = \frac{\mu_0}{\mu_1}\theta_0, \quad \theta_2 = \frac{\mu_0}{\mu_2}\theta_1 = \frac{\mu_0}{\mu_2} \frac{\mu_0}{\mu_1}\theta_0, \quad \dots, \quad \theta_g = \frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}\theta_0.$$

Вероятность возрастного состояния клетки в стадии деления:

$$\theta_m = \frac{\mu_0}{\mu_m}\theta_0.$$

Условие нормировки по всем состояниям:

$$\frac{\mu_0}{\mu_m}\theta_0 + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}\theta_0 = 1.$$

Отсюда получаем зависимости плотности вероятности нахождения клетки в состоянии роста (Θ_g) и в стадии деления (Θ_m):

$$\Theta_g = \frac{\theta_g}{\frac{\mu_0}{\mu_m} \theta_0 + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g} \theta_0} = \frac{\frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}}{\frac{\mu_0}{\mu_m} + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}};$$

$$\Theta_m = \frac{\theta_m}{\frac{\mu_0}{\mu_m} \theta_0 + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g} \theta_0} = \frac{\frac{\mu_0}{\mu_m}}{\frac{\mu_0}{\mu_m} + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}}.$$

Использование полученной модели для описания возрастного или размерного распределения клеток в культуре микроводорослей возможно только при известной связи вероятностных коэффициентов модели онтогенеза с кинетическими характеристиками культуры. Прежде всего учитываем, что последние уравнения получены для непрерывных динамически равновесных условий. Следовательно, уравнения могут быть применимы для непрерывных культур микроводорослей. Это означает, что плотности вероятности нахождения клетки в состоянии роста и в стадии деления будут показывать количественную долю растущих (n_g/N) и долю делящихся (n_m/N) клеток в их общем количестве (N):

$$n_g + n_m = N,$$

$$\frac{n_g}{N} = \Theta_g = \frac{\frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}}{\frac{\mu_0}{\mu_m} + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}}; \quad \frac{n_m}{N} = \Theta_m = \frac{\frac{\mu_0}{\mu_m}}{\frac{\mu_0}{\mu_m} + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_0)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}}.$$

Онтогенетическое состояние клеток описывается набором вероятностных коэффициентов, которые определяют переходы из одного состояния в другое, причём данный процесс является циклическим: в интерфазе он направлен в сторону роста, а в фазе деления возвращает клетку в исходное состояние. Скорость переходов учитывается коэффициентами активности, которые в целом определяют жизненный цикл. Установлено, что в жизненном цикле микроводорослей существуют две фазы — светозависимая и светонезависимая [Цоглин, Клячко-Гурвич, 1980; Цоглин, Пронина, 2012]. Первая относится к интерфазе, вторая — к митозу.

Непрерывность роста как культуры микроводорослей, так и отдельной клетки характеризуется постоянством удельной скорости, иными словами, экспоненциальным ростом плотности (концентрации биомассы) культуры и биомассы клетки. Непрерывность роста биомассы при непрерывном освещении позволяет упростить уравнение для плотности вероятности нахождения клетки в состоянии роста и митоза:

$$\mu_0 = \mu_g = \text{const}, \quad \mu_m = \text{const},$$

$$\Theta_g = \frac{\theta_g}{\frac{\mu_g}{\mu_m} + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_g)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}} = \frac{1}{1 + \mu_g/\mu_m}, \quad \Theta_m = \frac{\theta_m}{\frac{\mu_g}{\mu_m} + \sum_{g=0}^{m-1} \frac{(\mu_g)^g}{\prod_{g=0}^{m-1} \mu_g}} = \frac{\mu_g/\mu_m}{1 + \mu_g/\mu_m},$$

$$\Theta_g = \frac{\mu_m}{\mu_g + \mu_m}, \quad \Theta_m = \frac{\mu_g}{\mu_g + \mu_m}.$$

Влияние света на возрастное состояние клеток. При непрерывном фотолитотрофном [Стуколова, Тренкеншу, 2020] росте микроводорослей длительность интерфазы будет зависеть от интенсивности света, при которой происходит рост клетки. Это означает, что активность переходов возрастных состояний в интерфазе также связана со световыми условиями, в которых находится клетка. Влияние света на удельную скорость роста биомассы в интерфазе будет описываться уравнением [Лелеков, Тренкеншу, 2019]:

$$\mu_g = \begin{cases} \mu_{gmax}(i - i_{cp}), & i_{cp} \leq i \leq 1; \\ \mu_{gmax}, & i - i_{cp} \geq 1. \end{cases}$$

Здесь μ_{gmax} — максимальная удельная скорость роста массы клетки при насыщающей интенсивности света;

i — интенсивность света, нормированная относительно насыщающей;

i_{cp} — компенсационный пункт фотосинтеза в нормированных единицах.

В результате плотность вероятности нахождения клетки в состоянии роста или митоза будет зависеть от ненасыщающей интенсивности света по уравнению:

$$\Theta_g = \frac{\mu_m}{\mu_{gmax}(i - i_{cp}) + \mu_m}, \quad (i_{cp} \leq i \leq 1); \quad \Theta_m = \frac{\mu_{gmax}(i - i_{cp})}{\mu_{gmax}(i - i_{cp}) + \mu_m}, \quad (i_{cp} \leq i \leq 1).$$

При интенсивностях света, равных или превышающих насыщающую:

$$\Theta_g = \frac{\mu_m}{\mu_{gmax} + \mu_m}, \quad (i - i_{cp}) \geq 1; \quad \Theta_m = \frac{\mu_{gmax}}{\mu_{gmax} + \mu_m}, \quad (i - i_{cp}) \geq 1.$$

С учётом того, что максимальные активности переходов при росте и делении представляют собой видоспецифические константы, их соотношение (μ_{gmax}/μ_m) также является видоспецифической константой. Это позволяет записать последние уравнения в виде:

$$\begin{cases} \Theta_g = \frac{1}{1 + \mu_{gmax}(i - i_{cp})/\mu_m}, & (i_{cp} \leq i \leq 1); \quad \Theta_m = \frac{\mu_{gmax}(i - i_{cp})/\mu_m}{1 + \mu_{gmax}(i - i_{cp})/\mu_m}, & (i_{cp} \leq i \leq 1), \\ \Theta_g = \frac{1}{1 + \mu_{gmax}/\mu_m}, & (i - i_{cp}) \geq 1; \quad \Theta_m = \frac{\mu_{gmax}/\mu_m}{1 + \mu_{gmax}/\mu_m}, & (i - i_{cp}) \geq 1. \end{cases}$$

Графическая иллюстрация полученных уравнений приведена на рис. 1.

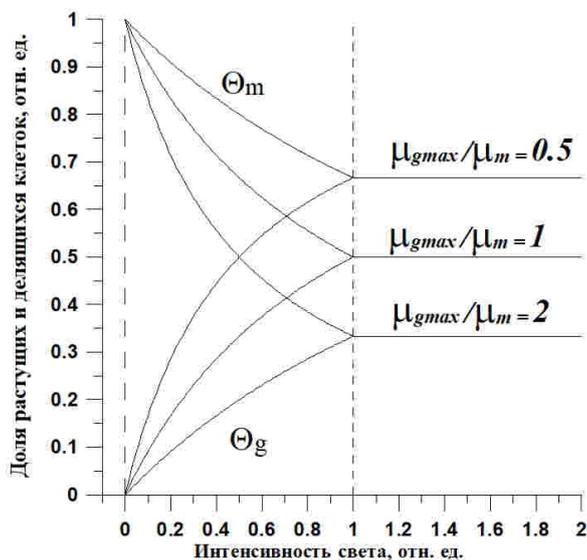


Рис. 1. Зависимости доли клеток, находящихся в интерфазе (Θ_g) и в фазе митоза (Θ_m), от интенсивности света при различных видоспецифических соотношениях (указаны цифрами) удельных скоростей роста массы клеток и скорости митоза (μ_{gmax}/μ_m)

Fig. 1. Dependence of the cell proportion in the interphase (Θ_g) and in the mitosis phase (Θ_m) on light intensity at different species-specific ratios (shown by numbers) of specific growth rate of the cell mass and mitosis rate (μ_{gmax}/μ_m)

Рис. 2 наглядно показывает, как зависит морфологическая структура популяции микроводорослей при насыщающей интенсивности света от видоспецифического соотношения μ_{gmax}/μ_m .

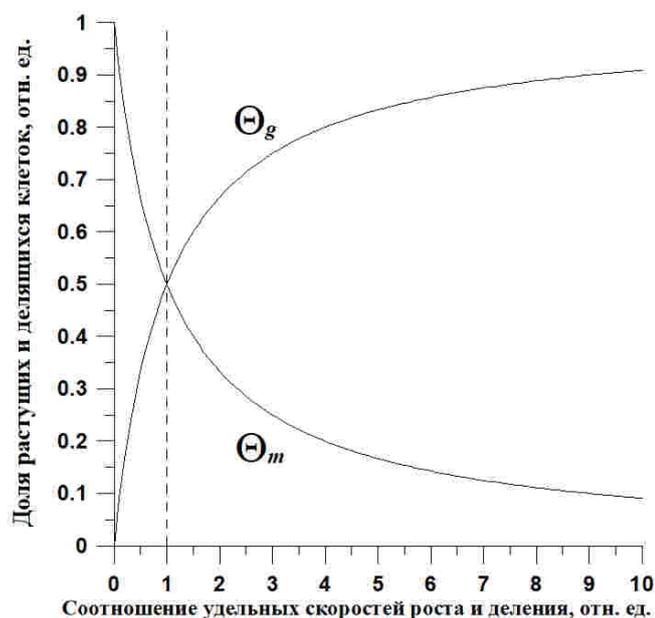


Рис. 2. Зависимости доли клеток, находящихся в интерфазе (Θ_g) и в фазе митоза (Θ_m), от видоспецифического соотношения удельных скоростей роста массы клеток и скорости митоза (μ_{gmax}/μ_m) при насыщающей интенсивности света

Fig. 2. Dependence of the cell proportion in the interphase (Θ_g) and in the mitosis phase (Θ_m) on the species-specific ratio of specific growth rate of the cell mass and mitosis rate (μ_{gmax}/μ_m) at saturating light intensity

Здесь необходимо отметить важное следствие полученных уравнений. Из последнего уравнения следует, что можно экспериментально найти количественное значение видоспецифического соотношения μ_{gmax}/μ_m . Для этого необходимо найти распределение растущих или делящихся клеток в непрерывной культуре микроводорослей при насыщающей интенсивности света:

$$(i - i_{cp}) \geq 1,$$

$$\frac{\mu_{gmax}}{\mu_m} = \frac{1 - \Theta_g}{\Theta_g}; \quad \frac{\mu_{gmax}}{\mu_m} = \frac{\Theta_m}{1 - \Theta_m}.$$

Связь удельной скорости роста в культуре с плотностью вероятности возрастного состояния клеток. Вначале определим связь удельной скорости роста с активностями переходов клетки из одного состояния в следующее. Для этого сделаем некоторые преобразования:

$$\tau_z = \tau_g + \tau_m, \quad \frac{\ln d}{\mu} = \frac{\ln d}{\mu_g} + \frac{\ln d}{\mu_m}, \quad \frac{1}{\mu} = \frac{1}{\mu_g} + \frac{1}{\mu_m}, \quad \mu = \frac{\mu_g \mu_m}{\mu_g + \mu_m}.$$

Сравнивая этот результат с полученной плотностью вероятности возрастных состояний клетки, окончательно получим:

$$\Theta_g = \frac{\mu_m}{\mu_g + \mu_m}, \quad \Theta_m = \frac{\mu_g}{\mu_g + \mu_m},$$

$$\mu = \frac{\mu_g \mu_m}{\mu_g + \mu_m} = \mu_g \Theta_g = \mu_m \Theta_m.$$

Следствием полученных уравнений связи является возможность оценки морфологической структуры популяции клеток микроводорослей при различной удельной скорости роста культуры микроводорослей. Эта оценка определяется простой формулой:

$$\frac{n_g}{N} = \Theta_g = \frac{\mu}{\mu_g}; \quad \frac{n_m}{N} = \Theta_m = \frac{\mu}{\mu_m}.$$

Вывод. На основе представления о двух ключевых фазах, составляющих жизненный цикл клетки, — интерфазе и фазе деления — разработана вероятностная модель динамики изменения возрастного состояния клеток микроводорослей в онтогенезе.

Возрастное состояние микроводорослевой клетки характеризуется величиной её биомассы, а переходы из одного состояния в другое — активностью роста и деления. Для фотолитотрофных условий выращивания микроводорослей интерфазу рассматривают как светозависимый процесс, при котором происходит рост биомассы клетки. Фаза деления не зависит от света и наступает после достижения клеткой определённой массы.

Найдено частное решение модели для динамически равновесного роста микроводорослей в культуре при различной интенсивности света. Показано, что активности переходов клетки из состояния роста в стадию цитокинеза — это видоспецифические параметры культуры микроводорослей, а их количественное соотношение является постоянным при насыщающей интенсивности света.

Показано, что в непрерывной культуре микроводорослей, растущей фотолитотрофно, удельная скорость роста связана с морфологической структурой популяции клеток простыми прямо пропорциональными уравнениями с видоспецифическими коэффициентами — максимальной скоростью роста в интерфазе (при насыщающей интенсивности света) и активностью деления клеток при митозе.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ ИнБЮМ по теме «Исследование механизмов управления продукционными процессами в биотехнологических комплексах с целью разработки научных основ получения биологически активных веществ и технических продуктов морского генезиса» (№ гос. регистрации 121030300149-0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Карлин С. Детерминированный рост популяции с распределением по возрастам // Карлин С. *Основы теории случайных процессов*. Москва : Мир, 1968. С. 387–395. [Karlin S. *Determinirovanniy rost populyatsii s raspredeleniem po vozrastam*. In: Karlin S. *Osnovy teorii sluchainykh protsessov*. Moscow : Mir, 1968, pp. 387–395. (in Russ.)]
2. Лелеков А. С., Тренкеншу Р. П. Моделирование световых кривых фотосинтеза линейными сплайнами // *Экология гидросферы*. 2019. № 2 (4). С. 20–29. [Lelekov A. S., Trenkenshu R. P. Modeling of photosynthesis light curves by linear splines. *Ekologiya gidrosfery*, 2019, no. 2 (4), pp. 20–29. (in Russ.)]. [https://doi.org/10.33624/2587-9367-2019-2\(4\)-20-29](https://doi.org/10.33624/2587-9367-2019-2(4)-20-29)
3. Ризниченко Г. Ю. *Лекции по математическим моделям в биологии*. Москва : Изд-во РХД. 2011. 560 с. [Riznichenko G. Yu. *Leksii po matematicheskim modelyam v biologii*. Moscow : Izd-vo RKhD, 2011, 560 p. (in Russ.)]
4. Степанова Н. В. Математические модели непрерывной культуры микроорганизмов, распределённых по возрастам и размерам // *Математические модели в экологии*. Горький : Изд-во ГГУ. 1980. С. 95–113. [Stepanova N. V. *Matematicheskie modeli nepreryvnoi kul'tury mikroorganizmov, raspredelennykh po vozrastam i razmeram*. In: *Matematicheskie modeli v ekologii*. Gorky : Izd-vo GGU, 1980, pp. 95–113. (in Russ.)]
5. Стуколова И. В., Тренкеншу Р. П. Основные типы питания водорослей (краткий глоссарий)

- // *Вопросы современной альгологии*. 2020. № 1 (22). С. 34–38. [Stukolova I. V., Trenkenshu R. P. The main types of algae nutrition (short glossary). *Voprosy sovremennoi algologii*, 2020, no. 1 (22), pp. 34–38. (in Russ.)]. [https://doi.org/10.33624/2311-0147-2020-1\(22\)-34-38](https://doi.org/10.33624/2311-0147-2020-1(22)-34-38)
6. Тренкеншу Р. П., Лелеков А. С., Новикова Т. М. Линейный рост морских микроводорослей в культуре // *Морской биологический журнал*. 2018. Т. 3, № 1. С. 53–60. [Trenkenshu R. P., Lelekov A. S., Novikova T. M. Linear growth of marine microalgae culture. *Morskoy biologicheskij zhurnal*, 2018, vol. 3, no. 1, pp. 53–60. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21072/mbj.2018.03.1.06>
 7. Цоглин Л. Н. Циклы развития клеток и физиологические свойства популяций микроводорослей : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.12. Москва, 1996. 77 с. [Tsoglin L. N. *Tsikly razvitiya kletok i fiziologicheskie svoystva populyatsii mikrovodoroslei* : avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk : 03.00.12. Moscow, 1996, 77 p. (in Russ.)]
 8. Цоглин Л. Н., Клячко-Гурвич Г. Л. Изменение функциональной активности хлоропласта в клеточном цикле хлореллы // *Физиология растений*. 1980. Т. 27, № 6. С. 1172–1179. [Tsoglin L. N., Klyachko-Gurvich G. L. Changes in functional activity of the chloroplast in the chlorella cell cycle. *Fiziologiya rastenii*, 1980, vol. 27, no. 6, pp. 1172–1179. (in Russ.)]
 9. Цоглин Л. Н., Пронина Н. А. *Биотехнология микроводорослей*. Москва : Научный мир, 2012. 184 с. [Tsoglin L. N., Pronina N. A. *Biotekhnologiya mikrovodoroslei*. Moscow : Nauchnyi mir, 2012, 184 p. (in Russ.)]
 10. Cvrčková F. A brief history of eukaryotic cell cycle research. In: *Concepts in Cell Biology – History and Evolution* / V. P. Sahi, F. Baluška (Eds). Cham, Switzerland : Springer, 2018, pp. 67–93. (Plant Cell Monographs (CELLMONO ; vol. 23)). https://doi.org/10.1007/978-3-319-69944-8_4
 11. Helmstetter Ch. E. A ten-year search for synchronous cells: Obstacles, solutions, and practical applications. *Frontiers in Microbiology*, 2015, vol. 6, art. no. 238 (10 p.). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00238>
 12. Novák B., Tóth A., Csikász-Nagy A., Györfy B., Tyson J. J., Nasmyth K. Finishing the cell cycle. *Journal of Theoretical Biology*, 1999, vol. 99, iss. 2, pp. 223–233. <https://doi.org/10.1006/jtbi.1999.0956>
 13. Pederson T. Historical review: An energy reservoir for mitosis, and its productive wake. *Trends in Biochemical Sciences*, 2003, vol. 28, iss. 3, pp. 125–129. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(03\)00030-6](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(03)00030-6)
 14. Sasabe M., Machida Y. Signaling pathway that controls plant cytokinesis. In: *Signaling Pathways in Plants* / Y. Machida, C. Lin, F. Tamanoi (Eds). London ; San Diego ; Oxford : Academic Press, 2014, chap. 6, pp. 145–165. (The Enzymes ; vol. 35). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801922-1.00006-3>
 15. Sible J. C., Tyson J. J. Mathematical modeling as a tool for investigating cell cycle control networks. *Methods*, 2007, vol. 41, iss. 2, pp. 238–247. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2006.08.003>
 16. Tyson J. J., Novák B. Regulation of the eukaryotic cell cycle: Molecular antagonism, hysteresis, and irreversible transitions. *Journal of Theoretical Biology*, 2001, vol. 210, iss. 2, pp. 249–263. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2001.2293>
 17. Tyson J. J., Novák B. Temporal organization of the cell cycle. *Current Biology*, 2008, vol. 18, iss. 17, pp. R759–R768. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.07.001>
 18. Tyson J. J., Novák B. Models in biology: Lessons from modeling regulation of the eukaryotic cell cycle. *BMC Biology*, 2015, vol. 13, iss. 1, art. no. 46 (10 p.). <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0158-9>
 19. Wang J. D., Levin P. A. Metabolism, cell growth and the bacterial cell cycle. *Nature Reviews Microbiology*, 2009, vol. 7, iss. 11, pp. 822–827. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2202>
 20. Wilkins A. S., Holliday R. The evolution of meiosis from mitosis. *Genetics*, 2009, vol. 181, iss. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1534/genetics.108.099762>
 21. Winter A. W. Ueber die Vermehrung der Pflanzenzellen durch Theilung. [dissertation]. Tübingen : L. F. Fues, 1835. 20 S.

**RELATIONSHIP
BETWEEN GROWTH CHARACTERISTICS OF MICROALGAE CULTURE
AND AGE-SPECIFIC CELL STATE IN ONTOGENESIS
(PROBABILISTIC MODEL)**

R. P. Trenkenshu

A. O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of RAS, Sevastopol, Russian Federation
E-mail: r.trenkenshu@rambler.ru

The article presents a quantitative model of the dependence of the morphological structure of the continuous microalgae culture on external lighting and species-specific cell parameters. The modeling is based on the concept of two main phases that make up the cell life cycle – interphase and division phase. The interphase is regarded as a light-dependent process during which cell biomass increases. The division phase does not depend on light and occurs when a cell reaches a certain mass equal to (or higher than) the sum of masses of daughter cells. The division stage ends with cytokinesis: a cell splits into daughter cells. The age-specific microalgae cell state is characterized by the value of its biomass, while transitions from one state to another are characterized by the activity (growth and division). The model is represented by a system of differential equations that fully describe the dynamics of ontogenesis. A particular solution of the model for dynamically equilibrium growth of microalgae in the culture at different light intensity is analyzed. As shown, in the continuous microalgae culture under photolithotrophic conditions, the specific growth rate is related to the morphological structure of the cell population by simple directly proportional equations with species-specific coefficients. These coefficients are the maximum growth rate in the interphase (at saturating light intensity) and cell division activity in mitosis.

Keywords: microalgae, ontogenesis, age-specific cell state, interphase, mitosis, probabilistic model, growth rate, morphological structure of culture