

УДК 517.925

И.Н. Мельникова¹, В.В. Войтович²¹канд. физ.-мат. наук, доц. каф. математического анализа,
дифференциальных уравнений и их приложений

Брестского государственного университета имени А.С. Пушкина

²магистрант физико-математического факультета

Брестского государственного университета имени А.С. Пушкина

e-mail: 375298029207@mail.ru**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ МАТЕМАТИКА
ПРИ РЕШЕНИИ СИСТЕМ ХЕМОСТАТА С ДВУМЯ МИКРООРГАНИЗМАМИ**

Проводится исследование биологической модели хемостата, когда присутствует один субстрат и два микроорганизма. Эта модель описывается дифференциальной системой третьего порядка. Проводится компьютерная реализация методов решения этих систем, а также визуализация и анимация получающихся решений.

Введение

Методы искусственного биосинтеза популяций микроорганизмов находят широкое применение в современной биологии и медицинской промышленности. При этом выращивание полезной биомассы микроорганизмов бактерий производится в специальных приборах – хемостатах и биореакторах.

Термин хемостат (впервые был предложен Новиком и Сцилардом) обозначает лабораторное устройство микробиологии, в котором изучают динамику развития популяций микроорганизмов. Хемостат предназначен для непрерывного культивирования микроорганизмов и состоит из трех основных частей: герметичного резервуара, заполненного специальным раствором (субстратом), устройства подачи питающего субстрата и выходного отверстия для выхода приросшей биомассы [1].

В данном проекте будем работать с системой Mathematica. Mathematica – система компьютерной алгебры (обычно называется Математика, программный пакет Математика), широко используемая в научных, инженерных, математических и компьютерных областях. Изначально система была разработана Стивеном Вольфрамом, впоследствии – компанией Wolfram Research.

Основные аналитические возможности: решение систем полиномиальных и тригонометрических уравнений и неравенств, а также трансцендентных уравнений, сводящихся к ним; решение рекуррентных уравнений; упрощение выражений; нахождение пределов; интегрирование и дифференцирование функций; нахождение конечных и бесконечных сумм и произведений; решение дифференциальных уравнений и уравнений в частных производных; преобразования Фурье и Лапласа, а также Z-преобразование; преобразование функции в ряд Тейлора, операции с рядами Тейлора: сложение, умножение, композиция, получение обратной функции; вейвлетный анализ.

Аналитическое решение хемостат-системы

Хемостат имитирует ситуацию, существующую в природе, в том отношении, что клетки поддерживаются в нем в условиях незначительного, но непрерывного поступления субстрата. Измеряемая концентрация субстрата не дает никакой информации о количестве субстрата, находящемся в обороте; она отражает лишь сродство к субстрату соответствующих микробных систем и его связь со скоростью поступления субстрата. Рост и оборот субстрата не обязательно связаны между собой стабильным соотношением.

ем, но оборот субстрата может быть все менее сопряжен с ростом по мере снижения скорости поступления субстрата [2].

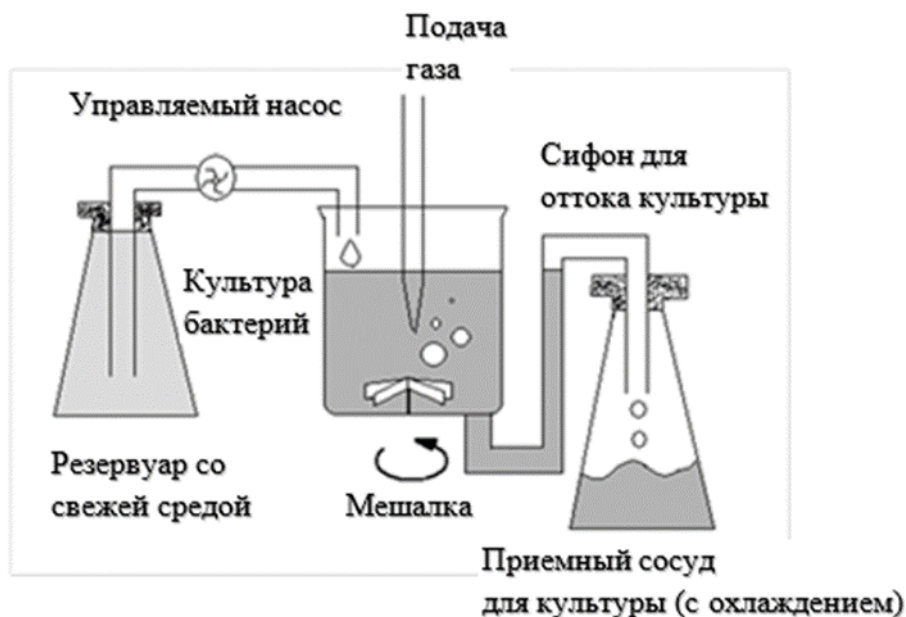


Рисунок 1. – Система для непрерывного культивирования (хемостат)

В микробиологии общепринят эмпирический подход к построению моделей. Из всех факторов, влияющих на рост клетки, выбирают лимитирующий и опытным путем находят зависимость скорости роста от его концентрации. В общем виде кинетика концентрации клеток в непрерывной культуре описывается уравнением:

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu - \nu). \quad (1)$$

Здесь x – концентрация клеток в культиваторе; μ – функция, описывающая размножение популяции. Она может зависеть от концентрации клеток x , концентрации субстрата (обычно обозначается S), температуры, pH среды и прочих факторов; ν – скорость вымывания.

При непрерывном перемешивании можно считать весь объем культиватора однородно заполненным, концентрации субстрата и клеток в каждой точке культиватора одинаковыми и описывать поведение этих концентраций во времени с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} (a) \quad \frac{dx}{dt} &= \mu(S)x - Dx, \\ (b) \quad \frac{dS}{dt} &= DS_0 - \alpha\mu(S)x - DS, \\ (c) \quad \mu(S) &= \frac{\mu_m S}{K_m + S}. \end{aligned} \quad (2)$$

Здесь S – концентрация субстрата; x – концентрация клеток в культиваторе; S_0 – концентрация субстрата, поступившего в культиватор; D – скорость протока (разбавления) культуры; α^{-1} – «экономический коэффициент», показывающий, какая часть по-

глощенного субстрата идет на приращение биомассы. Смысл членов, входящих в правые части уравнений: $m(S)x$ – прирост биомассы за счет поглощения субстрата; $-Dx$ – отток биомассы из культиватора; $-am(S)x$ – количество субстрата, поглощенного клетками культуры; DS_0 – приток субстрата в культиватор; $-DS$ – отток неиспользованного субстрата из культиватора. Скорость роста биомассы предполагается зависящей только от концентрации субстрата в соответствии с формулой Моно:

$$R(S) = \frac{\mu_0 S}{K_S + S}. \quad (3)$$

Здесь K_S – константа, равная концентрации субстрата, при которой скорость роста равна половине максимальной, m_0 – максимальная скорость роста.

Рассмотренная модель является упрощенной и для описания реальных процессов требует дополнений. В биологии субстрат – место обитания и развития организмов. Субстраты служат местом прикрепления животного, растения или другого организма и могут выполнять функцию питательной среды. Субстрат может включать в себя как живые, так и неживые материалы, а также животных. При больших концентрациях субстрат может оказывать ингибирующее действие, и тогда формулу для скорости роста следует записывать в виде:

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S + AS^2}. \quad (4)$$

В системе, где существует такая зависимость скорости роста от субстрата, возможны триггерные режимы – наличие двух устойчивых стационарных состояний и зависимость стационарных значений концентраций субстрата и биомассы от начальных условий (от величины затравки и начальной концентрации биомассы).

На скорость роста биомассы может оказывать влияние концентрация продуктов метаболизма в среде, окружающей клетку. Тогда к двум уравнениям, описывающим динамику концентрации биомассы и субстрата в непрерывном процессе культивирования, следует добавить третье уравнение, выражающее динамику концентрации продуктов метаболизма:

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{(K_m + S) + (K_r + P)} \quad (5)$$

Формула (5) известна как формула Моно – Иерусалимского.

В биотехнологии для расчета оптимальных режимов культивирования применяются формулы, учитывающие другие особенности как метаболизма самих микроорганизмов, так и условий их выращивания.

Основной математический результат для модели хемостата Михаэлиса – Ментена может быть сформулирован в виде следующей теоремы.

Теорема 1. Пусть коэффициенты системы дифференциальных уравнений (6)

$$\begin{aligned} s'(t) &= f(t) - s(t) - \frac{m_1 x_1(t)s(t)}{a_1 + s(t)} - \frac{m_2 x_2(t)s(t)}{a_2 + s(t)}, \\ x_1'(t) &= \left(\frac{m_1 s(t)}{a_1 + s(t)} - 1 \right) x_1(t), \\ x_2'(t) &= \left(\frac{m_2 s(t)}{a_2 + s(t)} - 1 \right) x_2(t), \end{aligned} \quad (6)$$

здесь искомая функция $s(t)$ обозначает плотность питательного вещества, функции $x_1(t), x_2(t)$ – плотность микроорганизмов в момент времени t , периодическая функция $f(t)$ определяет скорость подачи питательного субстрата в хемостат, параметры $m_i, a_i (i=1,2)$ имеют тот же биологический смысл, что и для модели одномерного хемостата для i -той популяции соответственно) удовлетворяют неравенствам

$$m_i > 1 (i=1,2), 0 < w_1 < w_2 < 1. \quad (7)$$

Тогда для любого решения системы (6) с начальными концентрациями

$$s(0) = s_0 \geq 0, x_1(0) = x_1^0 \geq 0, x_2(0) = x_2^0 \geq 0$$

выполняются предельные соотношения: $\lim_{t \rightarrow \infty} s(t) = w_1, \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) = 1 - w_1, \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) = 0,$

где $w_i = \frac{a_i}{m_i - 1} (i=1,2)$ – безубыточные концентрации.

Таким образом, во время хемостат-процесса обе популяции либо вымирают, либо выживает только одна из них, имеющая наименьшее значение параметра $w_i (i=1,2)$. При выполнении равенства $w_1 = w_2$ теоретически возможно сосуществование обеих популяций, однако этот случай с биологической точки зрения считается сложно реализуемым и обычно не рассматривается.

Для построения аналитических решений динамической модели хемостата Михаэлиса – Ментен, которые описывают процесс непрерывного культивирования бактерий с одним органическим субстратом и двумя видами микроорганизмов, рассмотрим не масштабированную систему (6), которая примет вид [3]

$$\begin{aligned} s'(t) &= (1 - s(t))D - \frac{m_1 x_1(t)s(t)}{a_1 + s(t)} - \frac{m_2 x_2(t)s(t)}{a_2 + s(t)}, \\ x_1'(t) &= \left(\frac{m_1 s(t)}{a_1 + s(t)} - D \right) x_1(t), \\ x_2'(t) &= \left(\frac{m_2 s(t)}{a_2 + s(t)} - D \right) x_2(t). \end{aligned} \quad (8)$$

$\begin{aligned} \text{sys1} &= \{s'[t] == f[t] - s[t] - (g[s[t], 1]x_1[t]) - (g[s[t], 2]x_2[t]), x_1'[t] == x_1[t](g[s[t], 1] \\ &- 1), x_2'[t] == x_2[t](g[s[t], 2] - 1)\}; \\ \text{tf}[\text{sys1}] \end{aligned}$
--

Покажем, что при определенных коэффициентных соотношениях существует аналитическое решение.

$\text{sys2} = \text{sys1} /. \{a_2 \rightarrow a_1, m_2 \rightarrow \rho m_1\} // \text{sp};$
--

Сложим три уравнения системы sys2 . В результате получим ДУ первого порядка относительно функции $\Delta(t) = s(t) + x_1(t) + x_2(t)$.

$$\begin{aligned} eq3 &= Sum[sys2[[i,1]],\{i,1,3\}] == Sum[sys2[[i,2]],\{i,1,3\}] // sp \\ eq0 &= eq3 / .D[fun,t] / .fun // sp \\ sol0 &= DSolve[eq0,\Delta[t],t][[1]] // sp \end{aligned}$$

Исключим из второго и третьего уравнений системы $sys2$ функцию $s(t)$.

$$eq4 = Eliminate[\{sys2[[2]],sys2[[3]]\},s[t]] // sp$$

Проинтегрируем ДУ $eq4$.

$$\begin{aligned} sol2 &= DSolve[eq4,x_2[t],t] /. C[1] \rightarrow C[2] // ft // fs \\ eq4 &/ .D[sol2,t] / .sol2 // sp \end{aligned}$$

где $C[2]$ – произвольная постоянная.

Используя найденные функциональные соотношения fun и $sol2$ между функциями $s(t), x_1(t), x_2(t)$, перепишем первое уравнение системы $sys2$.

$$\begin{aligned} eq5 &= Solve[(sys2[[1]] / .D[fun /. sol0 /. sol2,t] / .fun /. sol0 /. sol2),x_1[t]][[1,1]] \\ & /. sol3 / .Rule \rightarrow Equal // sp \end{aligned}$$

ДУ $eq5$ является нелинейным уравнением первого порядка, не разрешаемым в квадратурах, поэтому для его интегрирования будем использовать численные методы.

Используя функцию $solx1[a1_,m1_,\rho1_,\alpha1_,w1_,x1_,x2_,s00_,tt_]$, можно найти численное решение для различных значений параметров.

Например, когда $a_1 = 1/3, m_1 = 2, \rho = 0.95, \alpha = 1.5, w = 0.8$, при начальных условиях $x_1^0 = 0.2, x_2^0 = 0.3, s_0 = 0.3$, на интеграле $t \in [0,50]$ решение $x_1(t)$ имеет вид:

$$solx1[1/3,2,.95,1.5,.8,.2,.3,.3,50] // ft$$

Сделаем анимацию графика решения уравнения $eq5$ в зависимости от изменяющихся параметров $a_1, m_2, \rho, \alpha, w, x_1^0, x_2^0, s_0, tt$ (рисунок 2).

$$\begin{aligned} &DynamicModule[\{a1 = \frac{1}{3}, b1 = 1.86, m1 = 2, s00 = 0.3, tt = 50, \\ &x1 = 0.2, x2 = 0.3, \alpha1 = 1.5, \rho1 = 1.1, w1 = 0.8\}, \\ &Plot[Evaluate[x_1[t] / .solx1[a1, m1, \rho1, b1, \alpha1, w1, x1, x2, s00, tt][[1]], \{t, 0, tt\}]] \end{aligned}$$

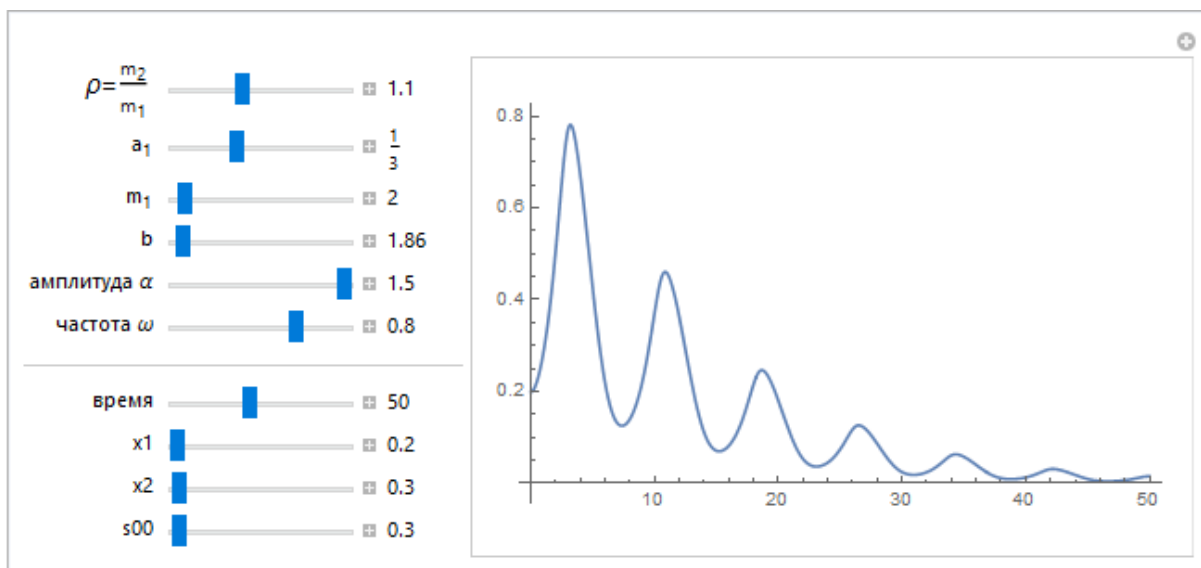


Рисунок 2. – График хемостата для решения уравнения eq5

Теорема 2. Пусть выполняются соотношения $a_1 = a_2$ и $d = m_1$. Тогда решение системы (8) запишется в форме [3]

$$S(t) = c_2 \left(-e^{(m_2 - m_1)t} \right) x_1(t)^{\frac{m_2}{m_1}} - x_1(t) + 1$$

$$x_2(t) = c_2 e^{(m_2 - m_1)t} x_1(t)^{\frac{m_2}{m_1}}$$

$$\frac{1}{(m_1 - m_2)^2} a_1^2 m_1^3 \left(\frac{(m_1 - m_2) x_1(t)}{a_1 m_1} \right)^{\frac{m_2 - m_1}{a_1 m_1}} x_1(t)^{\frac{m_1 - m_2}{a_1 m_1}} \left(-\Gamma \left(\frac{1 - \frac{m_2}{m_1}}{a_1} + 1, \frac{(m_1 - m_2) x_1(t)}{a_1 m_1} \right) \right) - \frac{\exp \left(\frac{(m_1 - m_2) (a_1 (m_1 t + \log(x_1(t))) - x_1(t) + \log(x_1(t))))}{a_1 m_1} \right)}{c_2} = c_3.$$

Заклучение

Изменением параметров колебаний входного потока субстрата можно осуществлять управление процессами выживания и вымирания различных популяций, находящихся внутри хемостата. В частности, для случая двух популяций: популяция, вымирающая при постоянной концентрации входного потока субстрата, при периодическом входном воздействии может иметь плотность большую, чем стационарная плотность популяции, выживающей при постоянном.

Данный факт приобретает большое практическое значение, поскольку он дает возможность управлять процессами производства полезной биомассы и получать различные выходные продукты, не строя специализированные биореакторы, а просто меняя амплитуду и частоту колебаний концентрации субстрата на входе хемостата [1].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воскобойник, О. Н. Математическая модель функционирования хемостата с учетом управляющих воздействий / О. Н. Воскобойник, С. Н. Герасим, Н. А. Матийченко // Сб. науч. работ Харьк. ун-та. – Харьков, 2010. – С. 102–106.

2. Колосов, Г. Е. Исследование установившихся колебательных процессов в хемостате / Г. Е. Колосов, Д. В. Нежеметдинова // Автоматика и телемеханика. – 2000. – № 1. – С. 118–132.

3. Чичурин, А. В. Применение системы Mathematica при решении дифференциальных уравнений и в задачах математического моделирования : курс лекций для студ. специальности 1-31 03 01 «Математика (по направлениям)» : в 3 ч. / А. В. Чичурин, Е. Н. Швычкина. – Минск : БГУ, 2017. – Ч. 3. – С. 39–54.

Рукапіс паступіў у рэдакцыю 01.04.2019

Melnikova I.N., Voytovich V.V. Using the Mathematica System for Solving Chemostatic Systems with Two Microorganisms

A biological model of the chemostat is being studied when one substrate and two microorganisms are present. This model is described by a third-order differential system. A computer implementation of methods for solving these systems, as well as visualization and animation of the resulting solutions is given.