

УДК: 519.8

Влияние диффузии и конвекции на динамику хемостата

А. В. Борисов^{1,a}, Л. А. Краснобаева^{1,2,b}, А. В. Шаповалов^{1,3,c}

¹ Томский государственный университет,
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

² Сибирский государственный медицинский университет,
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Томский политехнический университет,
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

E-mail: ^aborisov@phys.tsu.ru, ^blarisa@phys.tsu.ru, ^cshpv@phys.tsu.ru

Получено 9 февраля 2012 г.,
после доработки 5 марта 2012 г.

В работе рассматривается популяционная динамика, описываемая модифицированной моделью хемостата, в которую включены диффузия, хемотаксис и нелокальные конкурентные потери. Для учета воздействия внешнего окружения экосистемы на популяцию, при построении численных решений в систему уравнений модели включались случайные параметры. С помощью компьютерного моделирования выявлено три динамических режима, зависящих от значений параметров системы: переход от начального состояния к пространственно-однородному стационарному состоянию, к пространственно-неоднородному распределению популяционной концентрации и к элиминации популяционной концентрации.

Ключевые слова: хемостат, диффузия, конвекция, популяционная динамика, нелокальные конкурентные потери

Influence of diffusion and convection on the chemostat dynamics

A.V. Borisov¹, L. A. Krasnobaeva^{1,2}, A.V. Shapovalov^{1,3}

¹Tomsk State University, 36 Lenin Prospekt, Tomsk, 634050, Russia

²Siberian State Medical University, Moscovski Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia

³Tomsk State Polytechnic, 30 Lenin Prospekt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract. – Population dynamics is considered in a modified chemostat model including diffusion, chemotaxis, and nonlocal competitive losses. To account for influence of the external environment on the population of the ecosystem, a random parameter is included into the model equations. Computer simulations reveal three dynamic modes depending on system parameters: the transition from initial state to a spatially homogeneous steady state, to a spatially inhomogeneous distribution of population density, and elimination of population density.

Keywords: chemostat, diffusion, convection, population dynamics, nonlocal competitive losses

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2012, vol. 4, no.1, pp. 121–129 (Russian).

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» ГК № П1789, П691.

Введение

Модель хемостата описывает биотехнологический процесс проточного культивирования микробиологической культуры в условиях принудительного перемешивания. Достаточно полный обзор и обобщения модели хемостата можно найти в монографии [Smith etc., 1995]. В большинстве работ, посвященных исследованию математических свойств хемостата, рассматривают стационарные состояния при различных условиях [Перт, 1978].

Нестационарное поведение хемостата изучалось в [Smith etc., 1995], где найдено предельное множество траекторий динамики хемостата в одномерном случае. В [Евдокимов и др., 2000] представлена гамильтонова формулировка уравнений хемостата в одномерном случае (культивируются клетки одного генотипа), найдено частное аналитическое решение, разработан и проверен экспериментально методический подход, позволяющий использовать гамильтонов формализм для анализа кинетики роста микроорганизмов в хемостате.

Математическая модель хемостата, описывающая рост популяции микроорганизмов при проточном культивировании, предложенная Дж. Моно [Monod, 1949], имеет следующий вид:

$$\dot{U}(t) = U(t)(m(S(t)) - \delta_0), \quad (1)$$

$$\dot{S}(t) = (S_0 - S(t))\delta_0 - \frac{U(t)}{Y_0} m(S(t)), \quad (2)$$

$$m(S) = \frac{m_{\max} S}{K_S + S}. \quad (3)$$

Здесь t – время, U – концентрация клеток микроорганизмов в ферментере (культиваторе); S – концентрация лимитирующего рост клеток субстрата в ферментере; S_0 – концентрация субстрата, подаваемого в ферментер; удельная скорость роста (размножения) клеток $m(S)$ имеет размерность обратного времени и задается формулой Моно (3) [Monod, 1949]; δ_0 – проток через ферментер, имеет такую же размерность; m_{\max} и K_S ($= \text{const}$) – кинетические параметры роста клеток; m_{\max} – максимально возможная удельная скорость роста; K_S – константа насыщения; Y_0 – «термодинамическая» константа роста, экономический коэффициент, показывающий, какая доля субстрата идет на увеличение биомассы. Размерность – относительные единицы.

Система (1)–(3) имеет устойчивое, по Ляпунову, нетривиальное стационарное решение [Перт, 1978; Smith etc., 1995]:

$$\bar{S} = \frac{K_S \delta_0}{m_{\max} - \delta_0}, \quad \bar{U} = Y_0 (S_0 - \bar{S}). \quad (4)$$

Модель Моно (1)–(3) является базовой в микробиологии и биотехнологии [Перт, 1978; Smith etc., 1995].

Модифицированная модель

Рассмотрим модифицированную модель динамики хемостата (1)–(3) с дополнительными членами, учитывающими совместное влияние диффузии, конвекции (дрейфа) и случайных воздействий внешнего окружения на переходные процессы в динамике роста популяции в проточной среде без перемешивания. Модифицированная модель включает также нелокальные взаимодействия и зависимость кинетических коэффициентов от популяционной концентрации.

Поскольку учет совместного влияния нелокального взаимодействия и диффузии на динамику хемостата представляет собой сложную математическую проблему, рассмотрим случай

одномерной динамики. Случайные воздействия на пространственное распределение популяционной концентрации моделируется включением случайной функции в уравнение модели.

Модифицированную систему уравнений (1)–(3) запишем в следующем виде:

$$\begin{aligned} \frac{\partial U(x,t)}{\partial t} = & U(x,t)(m(S) - \delta_0) + D_U \frac{\partial^2 U(x,t)}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\kappa_0 U(x,t) \frac{\partial S(x,t)}{\partial x} \right) - \\ & - k_0 U(x,t) \int_{-\infty}^{\infty} f(x,y) U(y,t) dy + R_0(x,t) U(x,t), \end{aligned} \quad (5)$$

$$\frac{\partial S(x,t)}{\partial t} = \delta_0 (S_0 - S(x,t)) - \frac{U(x,t)}{Y_0} m(S) + D_S \frac{\partial^2 S(x,t)}{\partial x^2}, \quad (6)$$

где концентрация микроорганизмов $U(x,t)$ и концентрация субстрата $S(x,t)$ зависят от времени t и пространственной координаты x ; $m(S)$ имеет вид (3); параметры S_0 , m_{\max} , K_S , δ_0 , Y_0 имеют тот же смысл и размерности, что и в системе (1)–(3). Пространственная координата x выбрана безразмерной (отнесена к размеру области, занимаемую популяцией). Коэффициенты диффузии D_U , D_S концентраций популяции и субстрата, соответственно, имеют размерность обратного времени; конвекция $\kappa_0 U(x,t) \frac{\partial S(x,t)}{\partial x}$ учитывает хемотаксис микроорганизмов по субстрату; интегральное выражение $k_0 U(x,t) \int_{-\infty}^{\infty} f(x,y) U(y,t) dy$ моделирует нелокальные конкурентные потери с функцией влияния $f(x,y)$; коэффициент κ_0 и коэффициент нелинейности k_0 имеют размерность обратного времени и обратной концентрации; случайная функция $R_0(x,t)$ моделирует воздействие внешнего окружения на динамику популяции и имеет размерность обратного времени.

Основная цель работы заключается в качественном исследовании влияния диффузии и нелокальных потерь на динамику популяционной концентрации при наличии хемотаксиса и случайных воздействий, поэтому для численного моделирования перейдем к безразмерному виду системы (5), (6). Заменяем время t на τt , где τ – характерное время роста популяции, t – безразмерное время. Обозначим U_0 амплитуду начального распределения $U(x,0)$ популяционной концентрации и введем относительную популяционную концентрация $u(x,t) = U(x,t)/U_0$; концентрация субстрата $S(x,t)$ отнесем к S_0 , положив $s(x,t) = S(x,t)/S_0$. Введя безразмерные величины $D_u = D_U \tau$, $D_s = D_S \tau$, $\delta = \delta_0 \tau$, $\kappa = \kappa_0 S_0 \tau$, $k = k_0 U_0 \tau$, $R(x,t) = R_0(x,t) \tau$, $\mu_{\max} = m_{\max} \tau$, $K_s = \frac{K_S}{S_0}$, $\mu(s) = \frac{\mu_{\max} s}{K_s + s}$, запишем (5), (6) в виде

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(x,t)}{\partial t} = & u(x,t)(\mu(s) - \delta) + D_u \frac{\partial^2 u(x,t)}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\kappa u(x,t) \frac{\partial s(x,t)}{\partial x} \right) - \\ & - k u(x,t) \int_{-\infty}^{\infty} f(x,y) u(y,t) dy + R(x,t) u(x,t), \end{aligned} \quad (7)$$

$$\frac{\partial s(x,t)}{\partial t} = \delta(1 - s(x,t)) - \frac{u(x,t)}{Y} \mu(s) + D_s \frac{\partial^2 s(x,t)}{\partial x^2}, \quad (8)$$

Численные решения системы (7), (8) строились в области $-l < x < l$ на промежутке времени $0 < t < T$. Значения параметров μ_{\max} , K_s , δ , Y выбирались с учетом оценок, приведенных в [Евдокимов, 2000]. Граничные условия выбирались в виде равенства нулю потоков концентраций культуры и субстрата через границы расчетной области:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u(x,t)}{\partial x} \Big|_{x=-l} &= \frac{\partial u(x,t)}{\partial x} \Big|_{x=l} = 0, \\ \frac{\partial s(x,t)}{\partial x} \Big|_{x=-l} &= \frac{\partial s(x,t)}{\partial x} \Big|_{x=l} = 0. \end{aligned} \quad (9)$$

Функция влияния из соображений простоты выбиралась постоянной на отрезке $[y - \sigma, y + \sigma]$ с центром в точке y :

$$f(x,y) = \begin{cases} 1, & |x - y| \leq \sigma, \\ 0, & |x - y| > \sigma. \end{cases} \quad (10)$$

В начальный момент времени $t = 0$ концентрация субстрата полагалась постоянной, а концентрация микроорганизмов распределенной по гауссову закону:

$$s(x,0) = C_s = \text{const}, \quad u(x,0) = \exp\left(-\frac{x^2}{\sigma_0^2}\right), \quad (11)$$

где амплитуда начального распределения равна единице, σ_0 – параметр, характеризующий размер области локализации начального распределения популяционной концентрации. Размерность параметров σ , σ_0 – относительные единицы.

Численные решения модифицированной модели

Построение численных решений системы (7), (8) показало, что существует три различных динамических режима, зависящих от значений параметров системы, соответствующих асимптотическому ($t \rightarrow \infty$) переходу начального распределения (11) в одно из следующих трех стационарных состояний: пространственно-однородное распределение аналогичное (4), причем предельная концентрация субстрата близка к нулю; пространственно-неоднородное распределение концентраций популяции и субстрата и элиминация популяции (переход к стационарному однородному состоянию с концентрацией микроорганизмов близкой к нулю).

Так как режим элиминации менее интересен, результаты численных расчетов ниже приведены для первых двух режимов, которые получены при выборе следующих значений параметров μ_{\max} , Y , δ , K_s :

$$\mu_{\max} = 4, \quad Y = 10, \quad \delta = 1, \quad K_s = 0,1. \quad (12)$$

Увеличение μ_{\max} , Y приводит к пространственно-однородному распределению (первый режим), а уменьшение параметров μ_{\max} , Y относительно значений (12) – к элиминации культуры (третий режим). Аналогичное изменение параметров δ , K_s приводит к обратному эффекту.

Асимптотическое условие $t \rightarrow \infty$ обеспечивалось выбором расчетного временного интервала, в течение которого прошли переходные процессы и сформировались стационарные распределения концентраций популяции и субстрата.

Численные расчеты, проведенные для различных значений параметров начального распределения (11) при неизменных значениях остальных параметров также показали, что в получающихся в результате эволюции стационарных распределениях в указанных выше случаях не

наблюдается зависимость от параметров C_s , σ_0 начального распределения (11). В работе приведены результаты для $C_s = 1$, $\sigma_0^2 = 0,1$.

Вид асимптотических стационарных распределений зависит от параметра хемотаксиса κ . При малых κ наблюдается формирование пространственно-неоднородных распределений. В работе получено такое распределение при $\kappa = 0,1$. При увеличении κ пространственные неоднородности распределений исчезают.

Приведем результаты численного моделирования для следующих случаев, отражающих основные особенности влияния диффузии, нелокального взаимодействия и случайных факторов на динамику, описываемую системой (7), (8) с граничными и начальными условиями (9), (11).

1. Локальные конкурентные потери (интегральный член в (7) заменяется на $-k_l u^2(x,t)$) и значения параметров: $k_l = 2$, коэффициенты диффузии $D_u = D_s = 0,1$, $R(x,t) = 0$.
2. Локальные конкурентные потери и значения параметров: $k_l = 2$, коэффициенты диффузии $D_u = 0,001$, $D_s = 1$, $R(x,t) = 0$.
3. Параметры нелокального взаимодействия: $k = 10/3$, $\sigma = 0,3$, коэффициенты диффузии $D_u = D_s = 0,1$, $R(x,t) = 0$.
4. Параметры нелокального взаимодействия: $k = 10/3$, $\sigma = 0,3$, коэффициенты диффузии $D_u = 0,001$, $D_s = 1$, $R(x,t) = 0$.
5. Параметры нелокального взаимодействия: $k = 10/3$, $\sigma = 0,3$, коэффициенты диффузии $D_u = 0,001$, $D_s = 1$. Случайная функция выбиралась в виде: $R(x,t) = R \cdot \text{random}(x,t)$, где $R = 0,3$, а $\text{random}(x,t)$ – функция, принимающая случайные значения от $-0,5$ до $0,5$.

Отметим, что параметр локального взаимодействия $k_l = 2\sigma k$.

На рис. 1а приведены распределения популяционной концентрации для случая 1 (для случая 2 картина аналогична) в моменты времени $t = 0$, $t = 5$, $t = 50$. По достижении границ расчетной области распределение становится стационарным и однородным. На рис. 1б показана эволюция соответствующей концентрации субстрата $s(x,t)$. Асимптотическое по времени стационарное распределение субстрата также однородно.

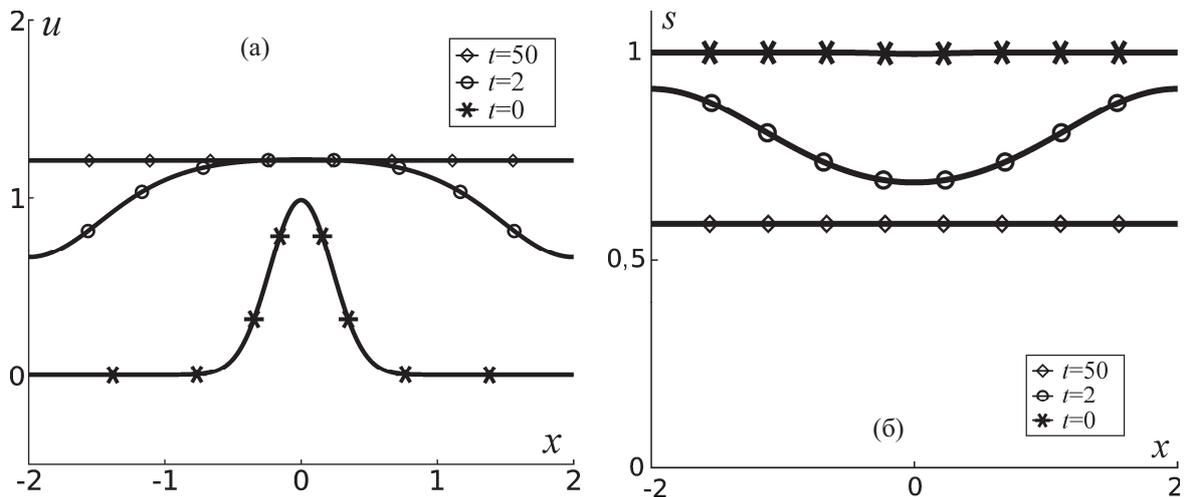


Рис. 1. Распределения концентраций популяции (а) и субстрата (б) для случая 1

На рис. 2 приведены распределения концентраций популяции $u(x,t)$ и субстрата $s(x,t)$ для случая 3 в моменты времени $t = 0$, $t = 5$, $t = 50$. Из рис. 2а видно, что начальное распределение функции $u(x,t)$ эволюционирует аналогично случаю 2 (рис. 3а). По достижении границ расчетной области решение системы выходит на пространственно-неоднородное стационарное распре-

деление. Вблизи границ расчетной области нелокальные конкурентные потери меньше, что приводит к увеличению популяционной концентрации в окрестности границ. На рис. 2б показана эволюция соответствующего распределения концентрации субстрата $s(x,t)$. При выходе на стационарное распределение концентрация s также имеет пространственную неоднородность, которая менее выражена по сравнению с неоднородностью популяционной концентрации.

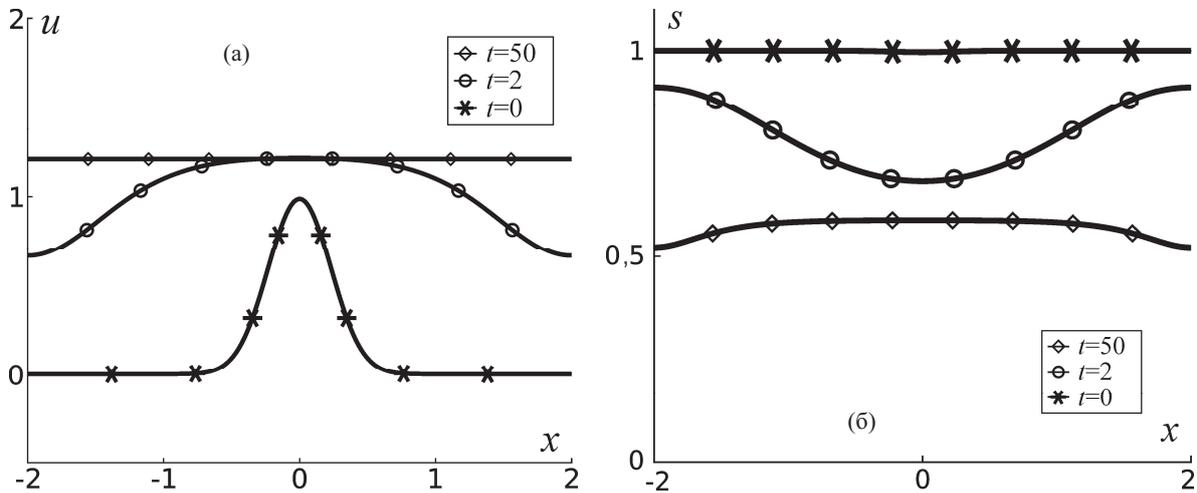


Рис. 2. Распределения концентраций микроорганизмов (а) и субстрата (б) для случая 3

На рис. 3 приведены распределения концентраций популяции и субстрата для случая 4 в моменты времени $t = 0$, $t = 5$, $t = 50$.

Из рис. 3а видно, что начальное распределение концентрации u эволюционирует в пространственно-неоднородную структуру, отличную от случаев 1–3. При $t = 5$ наблюдается образование двух максимумов слева и справа относительно центра, которые со временем движутся к границам расчетной области. В результате взаимодействия с границами образуется стационарная структура, подобная приведенной на рис. 3а при $t = 50$. Такая структура возникает при нелокальных конкурентных потерях и условии $D_u < D_s$. Чем значительнее различие между D_u и D_s , тем более выражена неоднородность распределения. На рис. 3б приведена эволюция концентрации субстрата. Пространственная неоднородность стационарного распределения s менее выражена по сравнению с аналогичным распределением популяционной концентрации.

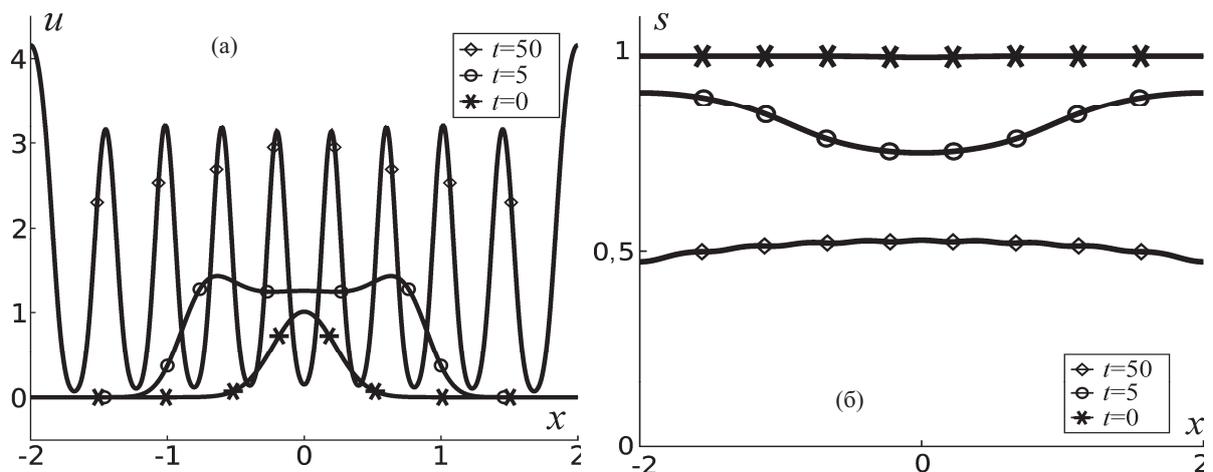


Рис. 3. Распределения концентраций популяции (а) и субстрата (б) для случая 4

На рис. 4 приведены распределения концентраций u (рис. 4а) и s (рис. 4б) для случая 5 (при наличии случайных воздействий) в моменты времени $t = 0$, $t = 5$, $t = 50$.

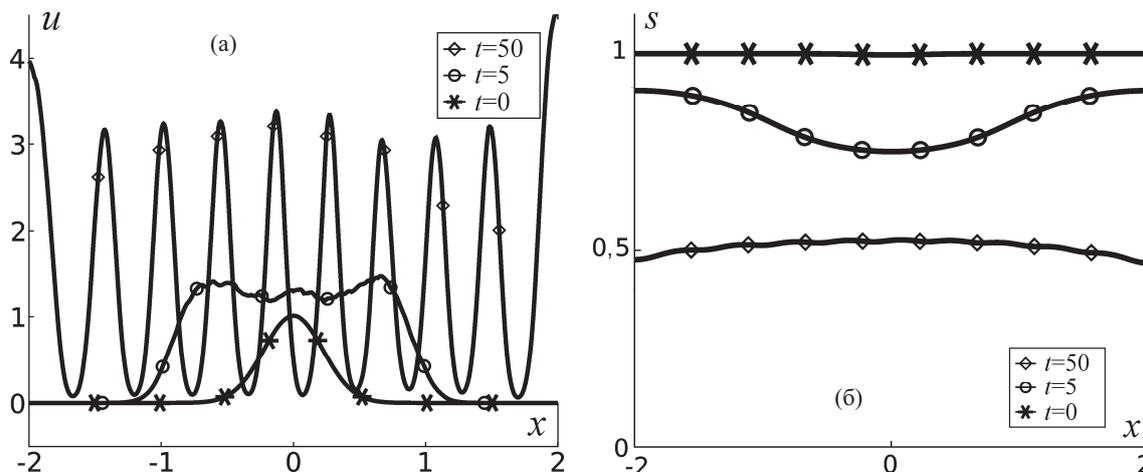


Рис. 4. Распределения концентраций микроорганизмов (а) и субстрата (б) для случая 5

Из рис. 4 видно, что малое случайное воздействие не изменяет качественно динамики, но приводит к флуктуациям концентраций в процессе эволюции.

Моменты пространственного распределения

Представление о динамике популяции в целом дают первые моменты пространственного распределения концентраций популяции и субстрата.

Моменты нулевого порядка

$$\mu_u(t) = \int_{-\infty}^{\infty} u(x,t) dx, \quad \mu_s(t) = \int_{-\infty}^{\infty} s(x,t) dx$$

характеризуют общую численность популяции ($\mu_u(t)$), отнесенную к амплитуде начального распределения U_0 , и количество субстрата ($\mu_s(t)$), отнесенное к S_0 . Динамика моментов второго порядка,

$$\Delta_u(t) = \frac{1}{\mu_u(t)} \int_{-\infty}^{\infty} x^2 u(x,t) dx, \quad \Delta_s(t) = \frac{1}{\mu_s(t)} \int_{-\infty}^{\infty} x^2 s(x,t) dx,$$

позволяет более точно характеризовать установление стационарных распределений популяции и субстрата.

На рис. 5 и 6 приведены зависимости $\mu_u(t)$ (рис. 5а) и $\mu_s(t)$ (рис. 5б), $\Delta_u(t)$ (рис. 6а) и $\Delta_s(t)$ (рис. 6б), полученные для случаев 1–5, указанных в предыдущем пункте. Номера кривых на этих рисунках соответствуют случаям 1–5. Из вида графиков, показанных на рис. 5 и 6, следует, что в случае локальных конкурентных потерь образуется однородное стационарное состояние концентраций популяции и субстрата.

Из сравнения графиков, приведенных на рис. 5 для случаев 1–2 и 3–5 следует, что в случае нелокальных конкурентных потерь стационарные значения момента μ_u выше, чем в случае локальных потерь. Для стационарных значений момента μ_s наблюдается обратное соотношение. Следовательно, нелокальные конкурентные потери увеличивают потребление субстрата.

Из сравнения кривых на рис. 5а (сравниваются случаи 1 с 2 и 3 с 4–5) видно, что при уменьшении коэффициента D_u (увеличении D_s), угол наклона кривых $\mu_u(t)$ уменьшается,

а $\mu_s(t)$ увеличивается. На рис. 5а и 1б для случаев 3 и 4–5 значения μ_u , отвечающие стационарным состояниям, различны, следовательно, при нелокальном взаимодействии в уравнении (7) с уменьшением коэффициента диффузии D_u (увеличением D_s) численность μ_u в стационарном состоянии уменьшается, а соответствующее стационарное значение μ_s увеличивается. Таким образом, при заданном значении коэффициента нелокальных потерь k и изменении коэффициентов диффузии изменяются стационарные значения μ_u и μ_s , а при заданном значении коэффициента локальных потерь k_l изменение диффузии не влияет на стационарные значения μ_u и μ_s .

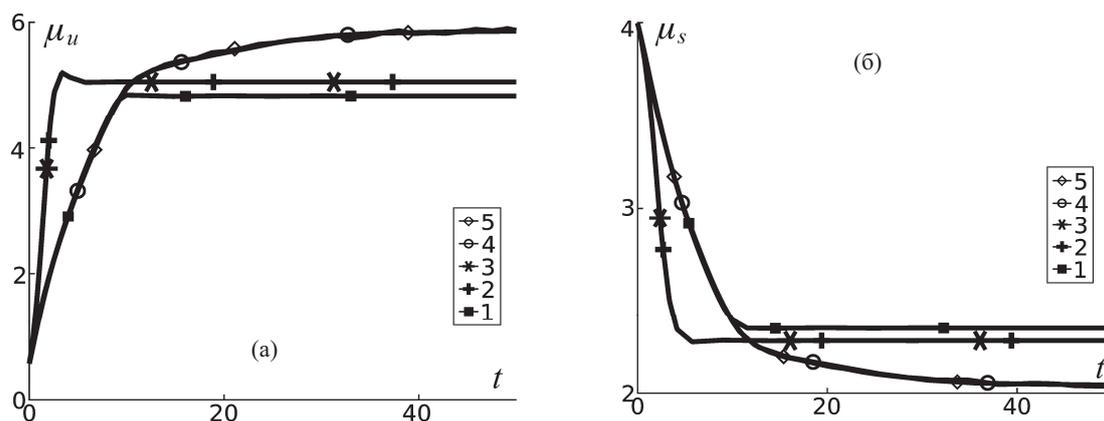


Рис. 5. Динамика первых моментов популяции $\mu_u(t)$ (а) и субстрата $\mu_s(t)$ (б)

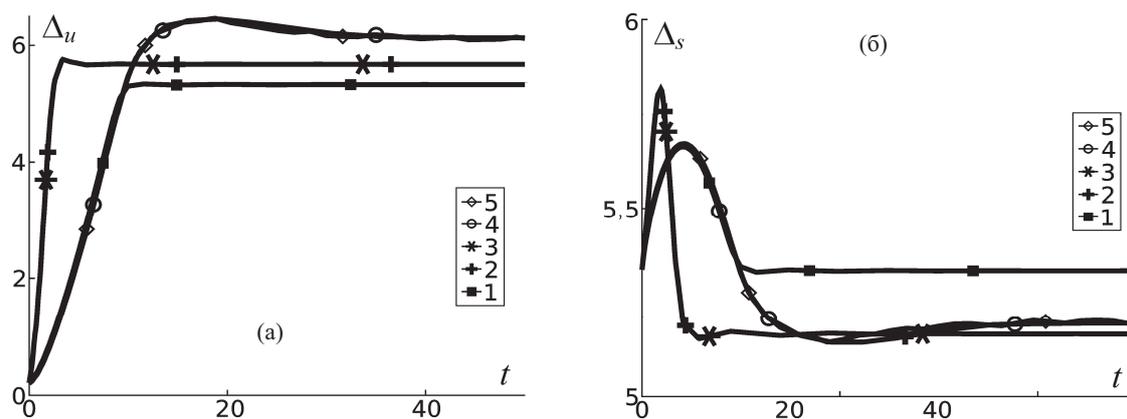


Рис. 6. Динамика вторых моментов популяции $\Delta_u(t)$ (а) и субстрата $\Delta_s(t)$ (б)

Из сравнения рис. 5 и 6 видно, что когда первые моменты $\mu_u(t)$ и $\mu_s(t)$ достигли стационарных значений (рис. 5), вторые моменты продолжают изменяться (рис. 6). То есть переход к стационарному состоянию еще не закончился. Отсюда следует, что вторые моменты $\Delta_u(t)$ и $\Delta_s(t)$ более точно определяют выход на стационарное состояние.

Заключение

Проведенное численное моделирование выявило три динамических режима перехода начального распределения (11), локализованного в окрестности начала координат: переход в стационарное однородное состояние, в пространственно-неоднородное стационарное состояние популяционной концентрации и субстрата, в элиминации (исчезновении) популяции.

Формирование пространственно-неоднородной структуры обусловлено нелокальным взаимодействием в популяции при условии, что диффузия субстрата существенно выше диф-

фузии в популяции. Моделирование динамики с учетом случайных факторов приводит к выводу об устойчивости выявленных динамических режимов.

Список литературы

- Борисов А. В., Трифонов А. Ю., Шаповалов А. В.* Двумерная динамика распределений с одним и двумя центрами локализации в нелокальной реакционно-диффузионной модели // Известия Томского политехнического университета. – 2010. – Т. 316, № 2. – С. 54–58.
- Борисов А. В., Трифонов А. Ю., Шаповалов А. В.* Численное моделирование популяционной 2D-динамики с нелокальным взаимодействием // Компьютерные исследования и моделирование. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 33–40.
- Евдокимов Е. В., Печеркин М. П., Шаповалов А. В.* Гамильтонов подход к динамике хемостата // Известия вузов. Физика. – 2000. – Т. 43, № 7. – С. 46–53.
- Перт С. Дж.* Основы культивирования микроорганизмов и клеток. – М.: Мир, 1978. – 331 с.
- Monod J.* The growth of bacterial cultures // Ann. Rev. Microbiol. – 1949. – V. 111. – P. 371–394.
- Smith H. L., Waltman P.* The theory of chemostat: dynamics of microbial competition / Ser.: Cambridge studies in mathematical biology. № 13. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – 332 p.