

УДК 663.4: 664.6

Особенности поиска математических моделей кинетики культивирования микроорганизмов

Д-р техн. наук **В.Б. Тишин**, tishinvb@mail.ru
 Д-р техн. наук **А.В. Федоров**, alval58@yandex.ru
 Университет ИТМО
 191002, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9

Представлены подходы к моделированию кинетики культивирования микроорганизмов в современных процессах пищевой биотехнологии продуктов из растительного сырья. Обоснована необходимость и актуальность математического моделирования биотехнологических процессов в современных условиях максимальной автоматизации и компьютеризации производств. Подробно описаны физические, химические и биологические процессы на примере культивирования микроорганизмов в реальном бродильном производстве. Отмечены сложности и особенности, с которыми можно столкнуться при построении математических моделей. Отдельно на начальной стадии моделирования – при постановке задачи – и в процессе решения. Рассмотрено несколько примеров поиска математических моделей для описания кинетики протекания биологических процессов, как эмпирическим, так и полуэмпирическим методом. Обсуждение вопроса, выводы и рекомендации могут быть полезны не только исследователям, но и специалистам в области проектирования технологических процессов.

Ключевые слова: экспериментальные данные; биологические процессы; эмпирический и полуэмпирический методы; математическая модель.

DOI: 10.17586/2310-1164-2016-9-4-65-74

The peculiarities of mathematical modelling for the kinetics of microorganisms' cultivation

D.Sc. **Vyacheslav B. Tishin**, tishinvb@mail.ru
 D.Sc. **Alexander V. Fedorov**, alval58@yandex.ru
 ITMO University
 191002, Russia, St. Petersburg, Lomonosova str., 9

The work presents approaches to modelling the kinetics of microorganisms' cultivation in modern biotechnology process for food products from vegetable raw materials. The necessity and the urgency of mathematical modeling for biotechnological processes in the modern conditions of maximum automation and computerization of production are substantiated. The physical, chemical, and biological processes exemplified by the cultivation of microorganisms in actual fermentation production are described in detail. Difficulties and peculiarities that can be encountered at different stages of mathematical modelling (initial stage of modeling, setting objectives, and problem solving itself) are shown. Several examples of finding mathematical models to describe the kinetics of the biological processes, both by empirical and semi-empirical methods, are analyzed. Discussion, conclusions, and recommendations can be useful not only for scientist, but for the specialists in the field of designing technological processes.

Keywords: experimental data; biological processes; empirical and semi-empirical methods; mathematical model.

Введение

Великий ученый Академик АН СССР А.А. Самарский когда-то очень точно сформулировал следующее: «Построение математических моделей – это своего рода искусство, где тесно переплетаются и знание теории, и опыт, и интуиция» [1, с. 28].

Поиск математических моделей кинетических закономерностей развития клеток микроорганизмов – задача сложная, интересная и необходимая. Уже при постановке этой задачи у многих возникают вопросы, требующие ответа. Первый вопрос звучит, примерно, так: зачем нужна математическая модель, что она дает? Второй – что должна представлять собой математическая модель биологического процесса и что необходимо для ее поиска? И третий, пожалуй, самый главный вопрос: в чем заключается сложность задачи?

Дать какие-то однозначные и короткие ответы на поставленные вопросы довольно трудно, поэтому попытаемся ответить на них поподробнее.

Первый вопрос чаще всего возникает либо у молодых людей, только начинающих свой путь в научной деятельности, либо у людей, научная работа которых была мало связана с математической обработкой экспериментальных данных. Но здесь возникает дополнительный вопрос: а что такое наука? Ответ на него можно найти в любом энциклопедическом словаре, примерно в следующей форме – это сфера деятельности людей по накоплению, систематизации и анализу полученных знаний. Но знание может быть разным. Конкретно для биологической области знаний лучше всего подходит определение выдающегося российского ученого-биолога К.А. Тимирязева: «Знание как средство – это искусство; знание как цель – это наука» [2, с. 38]. И далее, развивая свою мысль, Тимирязев приводит пример развития медицины от «грубого эмпиризма» до познания законов развития живых организмов.

Таким образом, основной задачей науки является познание законов окружающего нас мира. Ученых должны интересовать не только вопросы – *что и как* (безусловно, очень важные), а главный вопрос – *почему* происходит то или иное явление. Знание ответа на вопрос «почему», дает возможность прогнозировать течение различных процессов.

Физические, химические и биологические процессы при культивировании микроорганизмов

Применительно к пищевой биотехнологии можно привести пример из области пивоварения. Пиво варили несколько столетий тому назад без всякой науки. И его качество зависело от искусства пивовара, который знал, как варить пиво. Знания он получал по наследству, не задаваясь вопросом, почему пиво получается именно такого качества, а не другого, и тем более он не мог прогнозировать его сенсорные свойства. Надо сказать, что в последние годы стали делаться попытки решения этой проблемы. Примером тому может быть докторская диссертация А.Т. Дедегкаева [3].

Поскольку все биологические процессы протекают во времени, то интерес представляют, прежде всего, их кинетические закономерности. Чтобы предсказать ход биологического процесса во времени, надо иметь либо графическое изображение кинетики изучаемого процесса, либо уравнения (уравнение) кинетики, которые могут стать математической моделью изучаемого биологического процесса.

Итак, для чего же нужна математическая модель? Необходимость поиска математических моделей диктуется несколькими причинами:

- во-первых, высокими темпами развития микробиологических отраслей промышленности, возросшими требованиями к расчетным и проектным работам технологических процессов и оборудованию для их реализации с учетом высокой степени автоматизации и компьютерного управления. Соответствовать им, не имея данных по кинетике развития популяции клеток и математических моделей, адекватно отражающих течение биологических процессов, будет трудно;

- во-вторых, привлечение математического аппарата к исследованию биологических процессов позволит глубже проникнуть в суть материального и энергетического обмена между культуральной средой и клеткой, прогнозировать этот обмен и наметить пути интенсификации процессов;

- в-третьих, хорошо разработанная математическая модель может служить инструментом для вычислительного эксперимента с целью определения зависимости скорости биологического процесса от изменения тех или иных параметров, важных для развития клеток (температуры и pH среды, в которых они развиваются, величины начального засева чистой культуры и т.п.).

Прежде чем отвечать на второй вопрос, что должна представлять собой математическая модель и как вести ее поиск, вернемся к началу статьи. Выражение принадлежит академику АН СССР А.А. Самарскому, работающему в области ядерной энергетики. В нем привлекает внимание слово «интуиция». Если физики-ядерщики, у которых все подчинено строгим законам межъядерного и внутриядерного взаимодействия, заговорили об интуиции, то что остается делать биологам?

В биологических науках, на наш взгляд, слово «интуиция» следовало бы поставить на первое место. Дело в том, что при изучении кинетики развития клетки или популяции клеток микроорганизмов в любой отрасли индустрии, связанной с микробиологией, приходится иметь дело со многими биологическими процессами, протекающими во времени и одновременно. К ним относятся процессы, происходящие как внутри клетки, так и в окружающей ее культуральной среде. Например, транспорт питательных веществ из культуральной жидкости к поверхности клетки и далее внутрь ее; транспорт продуктов метаболизма

из клеток в окружающую их среду; отвод биологической теплоты, выделившейся в результате жизнедеятельности клеток; при аэробном культивировании микроорганизмов добавляются процессы растворения кислорода в культуральной жидкости и транспорт его в клетку и т.п.

Наличие в каком-либо конкретном крупном биологическом процессе (брожение пивного суслу или культивирование хлебопекарных дрожжей) множества частных, функционально связанных между собой биологических процессов, предопределяет общий вид математической модели и ее сложность. Каждый из частных процессов будет описываться своим уравнением определенного вида, которое должно адекватно отражать течение и влияние на его скорость тех или иных факторов, отмеченных ранее. Таким образом, общая математическая модель будет представлять собой систему уравнений, сложность которой будет определяться количеством входящих в нее технологических параметров.

Надо иметь в виду еще одно обстоятельство: любой общий биологический процесс протекает в определенном аппарате, поэтому общая модель должна отражать и особенности его конструкции. Задача, как видно, чрезвычайно сложная. Здесь мы переходим к ответу на третий вопрос о сложности.

Первая сложность заключается в том, что скорости протекания биологических процессов зависят от множества факторов, функциональную связь между которыми и должна установить математическая модель. Здесь и состояние среды, в которой клетки развиваются (температура, pH, наличие в ней необходимых питательных элементов и т.п.), и состояние самих клеток, и вид штамма, и гидродинамическая обстановка в культиваторе и т.п. Но наиболее важным, на наш взгляд, является фактор многофазности среды, в которой происходит развитие клеток. Сейчас ограничимся только условиями анаэробного и аэробного развития клеток в жидкой среде на примерах развития дрожжей *Sacharomyces cerevisiae*, уточнив, что вкладывается в понятие «анаэробное брожение» и «аэробное».

Анаэробным процесс брожения может быть в двух случаях. Первый, когда в бродильный аппарат с наружи никаким образом не попадает кислород. Это возможно при полном его шпунтировании и сбрасывании диоксида углерода наружу через гидрозатвор. Вторым вариантом осуществим в случае, когда аппарат соединен с атмосферой, и кислород воздуха естественным путем, т.е. без принудительной подачи, за счет молекулярной диффузии может поступать в сусло через его свободную поверхность. Так как скорость диффузии кислорода меньше, чем скорость его потребления клетками, то аэрироваться будут только верхние слои суслу. Если в этих слоях концентрация кислорода будет выше некоего критического значения, ниже которого кислород перестает проникать в клетку, то процесс в верхних слоях можно считать аэробным. В нижележащих слоях процесс брожения будет анаэробным. По ранее проведенным исследованиям, для различных штаммов дрожжей *Sacharomyces cerevisiae* эта критическая концентрация находится ниже 0,1 мг/л [4].

Физическую модель среды, в которой развиваются клетки микроорганизмов, в зависимости от решаемой задачи можно воспроизвести по-разному.

При анаэробном культивировании культуральную среду можно представить в одних случаях в виде однофазной суспензии с определенными теплофизическими свойствами, состоящей из жидкости и твердых частиц (клеток). При этом предполагается отсутствие взаимодействия между ними. Такая модель применима при расчете и исследованиях энергетических затрат на транспортировку суспензии по трубам и теплообмена между нею и теплопередающими поверхностями теплообменных элементов.

При решении иных задач, среда считается двухфазной – культуральная жидкость-клетка, где жидкость и клетка находятся во взаимодействии. Эта модель требуется при исследованиях тепло- или массообмена между клеткой и культуральной жидкостью, обладающей своими теплофизическими свойствами, а клетки являются условно твердой фазой [4].

При аэробном культивировании с принудительной аэрацией физическая модель представляет собой трех фазную систему: жидкость–клетка–воздух.

Вторая сложность в поиске математических моделей биопроцессов заключается в большинстве случаев в отсутствии дифференциальных уравнений, описывающих протекание биохимических, тепловых и массообменных процессов внутри клетки и плазматической мемbrane.

Имеются лишь дифференциальные уравнения, описывающие кинетику деления клеток. К ним относятся различного рода уравнения экспоненциального [5, 6] и степенного вида [7].

В связи с указанными обстоятельствами основным материалом для поиска матмоделей биологических процессов являются результаты экспериментальных исследований. Привлечение современных компьютерных программ с целью поиска уравнений математических моделей позволяет провести сам эксперимент более тщательно и целенаправленно.

Физические процессы (перенос импульса, теплоты и массы) в аппаратах различных технологий моделируют, основываясь на дифференциальных уравнениях Навье-Стокса, Рейнольдса и Фурье-Кирхгофа [8]. Уравнения, описывающие течение биологических и биохимических процессов внутри клетки, пока не получены, поэтому поиск математических моделей микробиологических процессов базируется на последних двух вариантах. Указанные дифференциальные уравнения Навье-Стокса, Рейнольдса и Фурье-Кирхгофа можно использовать с определенными оговорками для моделирования энергетического и материального обмена между клеткой и окружающей ее культуральной средой [4].

Следует иметь в виду, что дифференциальные уравнения редко решаются с точностью до численного значения постоянных коэффициентов. Чаще всего, входящие в итоговые уравнения коэффициенты, находятся или уточняются экспериментально, т. е. эти решения являются не аналитическими, а полуэмпирическими.

Перед началом поиска математических моделей необходимо выяснить, можно ли любое эмпирическое уравнение, которое, пусть даже со сто процентной точностью, описывает экспериментальные результаты, считать математической моделью изучаемого процесса. Дело в том, что любые экспериментальные данные с одинаковой точностью можно аппроксимировать несколькими уравнениями. Встает вопрос, какое из уравнений следует выбрать. Каким требованиям должна отвечать математическая модель? Мнения различных авторов по этому поводу во многом совпадают, хотя формулировки различны.

На наш взгляд, модель должна соответствовать нескольким требованиям. Во-первых, адекватно отражать характер протекания того или иного процесса, что не означает точного совпадения экспериментальных данных с рассчитанными по уравнениям модели значениями исследуемых параметров. Наоборот, абсолютное совпадение опытных данных с расчетными вызывает сомнение в возможности применения полученных уравнений в качестве математической модели. Причина в том, что измерения не могут быть безошибочными.

Во-вторых, модель должна иметь возможность прогнозирования течения биологического процесса за пределами условий эксперимента. Надо сказать, что выполнение второго требования может быть сложнее первого. В данном случае многое зависит от того насколько глубоко экспериментатор понимает проблему, над разрешением которой он работает. Он должен сам, пусть даже интуитивно, предвидеть развитие исследуемого процесса за пределами эксперимента и на основе этого выбрать то или иное уравнение. Конечно, здесь есть определенный риск ошибиться.

В-третьих, уравнения математических моделей, с одной стороны, должны быть как можно проще, но с другой – с определенной степенью точности соответствовать результатам эксперимента.

В-четвертых, желательно, придать всем эмпирическим коэффициентам, входящим в уравнения математической модели, определенное физико-биологическое толкование (иногда это бывает трудно сделать), что позволит более глубоко вникнуть в суть процессов, происходящих в культуральной среде и клетке.

Рассмотрим несколько примеров поиска матмоделей для описания кинетики протекания некоторых биологических процессов как эмпирическим методом, так и полуэмпирическим.

Эмпирический метод поиска модели биологических процессов

Пример 1. Необходимо подобрать уравнение, адекватно отражающее экспериментальные исследования по изменению концентрации биомассы дрожжей *Sacharomyces cerevisiae* при культивировании их на мелассных растворах в условиях дефицита кислорода. Пример взят из множества вариантов работы [7], для случая $x_0 = 3,7$ кг/м³ дрожжей 75%-процентной влажности, начальной концентрации углеводов $S_0 = 0,115$ массовых долей, и представлен на рисунке 1.

В качестве предполагаемой математической модели возьмем, к примеру, встречающееся в различных вариантах уравнение линейного вида и посмотрим, отвечает ли оно предъявляемым нами требованиям:

$$x(\tau) = x_0 + k\tau + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_1x_2 + a_5x_1x_3 \dots, \quad (1)$$

где x – текущая концентрация биомассы;

τ – время культивирования;

x_0 – величина начального засева;

$k - a_1, a_2, a_3, a_4, a_5 \dots$ – эмпирические коэффициенты;

x_1, x_2, x_3 – наперед заданные параметры, влияющие на кинетику процесса, например x_1 – температура среды, x_2 – атмосферное давление. Если окажется, что один из коэффициентов значительно меньше остальных, то влиянием соответствующего параметра на развитие клеток можно пренебречь. Например если a_2 значительно меньше остальных коэффициентов, то в дальнейших исследованиях влиянием атмосферного давления можно пренебречь.

В принципе, уравнением (1) с достаточно высокой степенью точности можно аппроксимировать опытные данные. На рисунке 1 видно, что точность аппроксимации не велика. Но при ответе на вопрос, может ли соотношение (1) адекватно отражать ход реального биологического процесса, мы должны понимать, что делать какие-то выводы только на основе опытных данных по изменению биомассы во времени, даже имея графики этих изменений или какого-то уравнения, пусть даже со сто процентной точностью, описывающего опытные данные, нет ни каких оснований, так как нас, в конечном итоге, интересует не вид кривой на рисунке или вид уравнения, описывающего ее, а скорость протекания процесса, иными словами производная по времени функции (1).

При постоянных значениях всех параметров после дифференцирования уравнения (1) получим $dx/d\tau = k$. Таким образом, скорость прироста биомассы постоянна. Если это противоречит течению процесса в реальных условиях, то уравнение (1) не может служить математической моделью.

К сказанному необходимо добавить одно важное замечание: пренебрежение какими-то параметрами при изучении развития живых существ, на наш взгляд, вообще не допустимо, так как различные факторы в различное время могут по-разному влиять на развитие живого организма. Поэтому не допустим и такой метод моделирования биологических объектов.

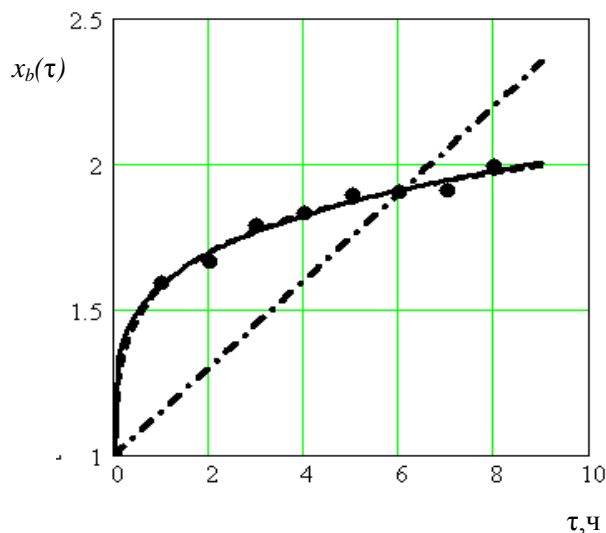


Рисунок 1 – Изменение концентрации биомассы во времени при дефиците кислорода: точки соответствуют опыту; линии соответствуют уравнениям (1), (11), (12)

Пример 2. Пример довольно типичен. Рассматривается изменение некой величины во времени в процессе развития микроорганизмов, например, концентрации кислорода в культуральной среде. На графике экспериментальные точки с достаточной степенью точностью укладываются около кривой, отвечающей уравнению

$$C_o = a - b\tau + c\tau^2. \tag{2}$$

Согласно уравнению (2) концентрации кислорода C_o до определенного времени снижается и после

достижения минимума начинает возрастать. На самом же деле C_0 стремится к постоянному значению, т.е. уравнение (2) не может прогнозировать течение процесса за пределами условий эксперимента и поэтому не может быть принято в качестве математической модели. Исследователю в качестве математической модели следовало бы выбрать другое уравнение. Уравнение (2) является просто эмпирической зависимостью, пригодной только для условий проведенного эксперимента.

Полуэмпирические метод поиска модели биологических процессов

Полуэмпирические модели базируются на различных гипотезах, основанных на предположении непрерывности деления клеток и пропорциональности между приростом биомассы в единицу времени и ее концентрацией в культуральной жидкости, временем культивирования и математически могут быть выражены в виде обобщенного дифференциального уравнения

$$dx = kx^m \tau^n \cdot d\tau, \tag{3}$$

где k – коэффициент пропорциональности так же, как и показатели степени m и n , находится экспериментально.

В зависимости от значения показателей степени m и n можно получить уравнения различных математических моделей кинетики тех или иных биологических процессов, при этом коэффициент k естественно будет меняться. Рассмотрим несколько вариантов моделей.

Экспоненциальная модель получается из уравнения (3) при $m=1$ и $n=0$. При эти условиях оно примет известный вид:

$$dx = \mu \cdot x \cdot d\tau. \tag{4}$$

Интегрируя равенство (4) в пределах от x_0 до x и от $\tau=0$ до τ , получим уравнение экспоненты

$$x = x_0 e^{\mu\tau}, \tag{5}$$

Чтобы при обработке опытных данных не быть зависимыми от размерностей, концентрации веществ в культуральной жидкости лучше выражать в безразмерном виде, как отношение текущих концентраций к начальным. В частности для концентрации биомассы – $x_b = x/x_0$. В новой записи уравнение (5) примет вид

$$x_b = x / x_0 = e^{\mu\tau}, \tag{6}$$

где μ – коэффициент пропорциональности, называемый локальной удельной скоростью прироста биомассы, зависящий от тех же параметров, что входят и в уравнении (1). Поэтому к уравнению (5) или (6) будут добавляться уравнения, устанавливающие функциональную связь μ с теми или иными параметрами, и экспоненциальная модель будет представлять собой систему уравнений. Таким образом, уравнение (5) есть частный случай уравнения (3), однако аппроксимировать им опытные данные, представленные на рисунке 1, нельзя. Поэтому необходимо выбрать другие модели.

Модели степенного вида. *Модель 1.* Примем в уравнении (3) $n=0$ и представим его в дифференциальной форме:

$$\frac{dx}{d\tau} = k_1 \cdot x^m. \tag{7}$$

Коэффициент k_1 аналогичен удельной скорости μ в уравнении (6). После интегрирования уравнения (7), в тех же пределах, что и уравнение (4), будем иметь уравнение степенного вида:

$$x_b^{1-m} = 1 + \frac{(1-m)k_1}{x_0^{1-m}} \tau. \tag{8}$$

Обозначив дробь перед скобками в правой части равенства (8) через δ и проведя несложные преобразования, запишем:

$$x_b = (1 + \delta \cdot \tau)^{\frac{1}{1-m}}. \tag{9}$$

Выразив показатель степени в правой части равенства (9) через m_1 , запишем

$$m_1 = \frac{1}{1-m}. \tag{10}$$

С учетом равенства (10) уравнение (9) примет вид:

$$x_{bm} = (1 + \delta \cdot \tau)^{m_1}. \tag{11}$$

Интерес представляет анализ уравнения (10). Ранее уже было сказано, что при $m = 1$ интегрирование уравнения (4) дает экспоненциальную зависимость (5). Но при подстановке в уравнение (10) $m = 1$ функция $m_1(m)$ претерпевает разрыв и $m_1 = \pm\infty$. Именно в зоне разрыва имеет место экспоненциальная зависимость (5). При $m < 1$, m_1 всегда будет больше нуля, и мы получим уравнение степенного вида (11).

Согласно рисунку 1 уравнение (11) с высокой степенью точности аппроксимирует экспериментальные результаты.

Модель 2. При $m > 1$, m_1 будет иметь отрицательное значение, и мы получим уравнение иного вида

$$S_b = \frac{1}{(1 + \delta_s \tau)^{m_{1s}}}. \tag{12}$$

В данном случае S_b обозначает любой компонент культуральной жидкости, концентрация которого снижается при протекании биологического процесса. В частности уравнение (12) с достаточно высокой степенью точности аппроксимирует опытные данные по изменению концентрации сухих веществ в пивном сусле в процессе брожения [9].

Коэффициент пропорциональности δ и показатель степени m или m_1 находятся экспериментально.

Модель 3. Рассмотрим несколько иной вариант, приняв в уравнении (3) $m = 0$ и $n = 1$. В этом случае получаем дифференциальное уравнение вида:

$$\frac{dx}{d\tau} = k_2 \cdot \tau^{n_1}. \tag{13}$$

После интегрирования данного уравнения и деления обеих частей равенства на x_0 запишем

$$x_b = 1 + \frac{k_2}{(n_1 + 1) \cdot x_0} \tau^{n_1+1}. \tag{14}$$

Обозначим в уравнении (14) степень при τ через n , а дробь – величиной γ^n , найдем:

$$x_b = 1 + (\gamma\tau)^n, \tag{15}$$

где γ и n – параметры, определяемые экспериментально. Уравнение (13) так же, как и (11), с высокой точностью соответствует опытным результатам (рисунок 1).

Преимущество уравнения (15) перед уравнением (11) заключается в том, что входящим в уравнение (15) параметрам проще придать вполне определенный физико-биологический смысл. Если в указанных уравнениях параметрам m_1 и n_1 имеют один и тот же смысл – темп изменения функции $x(\tau)$, т.е. изменение скорости протекания биологического процессы во времени, то с параметрами δ и γ дело обстоит сложнее. Можно сказать, что δ и γ представляют собой удельную скорость прироста биомассы относительно начальной концентрации в промежутке времени от $\tau = 0$ до $\tau = \tau_i$. Однако, в отличие от δ , из уравнения (15) можно легко доказать, что величина $1/\gamma$ есть время удвоения функции $x(\tau)$ при изменении ее аргумента от $\tau = 0$ до $\tau = \tau_u$, величина важная в технологических расчетах.

Сравнительная оценка возможностей использования рассмотренных математических моделей для

описания опытных данных по культивированию дрожжей показала, что результаты данных опытов нельзя аппроксимировать простой экспоненциальной зависимостью (6). Для этой цели вполне подходит либо уравнение (11), либо (15). Оба они с одинаковой степенью точностью описывают и результаты экспериментов, и удовлетворяют одним и тем же граничным условиям. Какое же из них выбрать?

Попробуем это сделать, определив скорости процесса. Продифференцировав уравнения, получим

$$x'_{bm} = (1 + \delta \cdot \tau)^m \cdot m_1 \frac{\delta}{(1 + \delta \cdot \tau)} \tag{11a}$$

$$x'_b = \gamma^n \cdot n \cdot \tau^{n-1}. \tag{15a}$$

В графическом виде уравнения скорости процесса (11a) и (15a) представлены на рисунке 2.

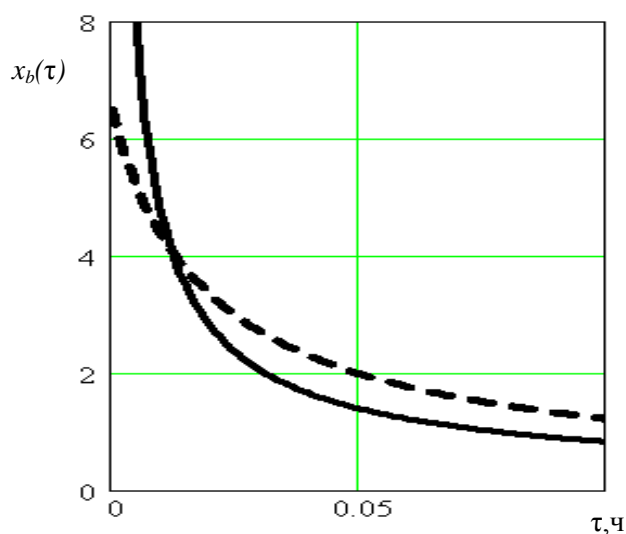


Рисунок 2 – Зависимость скорости прироста биомассы от времени: линии соответствуют уравнениям (15a) и (11a)

Первый вариант в реальных условиях не возможен в принципе. Второй – требует придания ему какого-то биологического смысла. Возможно, это та максимальная скорость прироста биомассы, которая может быть для данного штамма дрожжей при отсутствии лаг-фазы. Но эта гипотеза требует проведения сложного эксперимента, подтверждающего ее. В-третьих, если не принимать во внимание первые минуты культивирования, то предпочтение следует отдать уравнению (15), как более простому и из него легко находится время удвоения биомассы. Для расчета входящих в него величин γ и n были получены эмпирические уравнения следующего вида:

$$\gamma(x_0) = a - b \cdot x_0^c, \tag{16}$$

$$n(x_0) = \frac{a_1 \cdot x_0}{b_1 + x_0}. \tag{17}$$

В равенствах (16) и (17) коэффициенты a , a_1 , b зависят от начальной концентрации углеводов в культуральной жидкости – S_0 . В результате обработки опытных данных были выбраны следующие формулы для расчета указанных коэффициентов от S_0 :

$$a = \frac{0,112}{1 + 3.36 \cdot e^{-66 \cdot S_0}}, \tag{18}$$

$$a_1 = \frac{0,710}{1 - e^{-24 \cdot S_0}}, \quad (19)$$

$$b = \frac{0,000543}{1 + 12,4 \cdot e^{-107 \cdot S_0}}. \quad (20)$$

Коэффициенты b_1 и c оказались постоянными: $b_1 = 8$; $c = 1,3$.

Систему уравнений (15)–(20) нельзя считать законченной математической моделью кинетики прироста биомассы. Мы изучили влияние на изменение концентрации биомассы в культуральной среде только начальных значений x_0 и S_0 (при прочих постоянных факторах, могущих повлиять на развитие клеток), но x и S в процессе культивирования сами постоянно меняются. Поэтому для построения полной математической модели нужны уравнения, устанавливающие функциональную зависимость γ и n_1 в уравнении (15) от x и S . Уложить все эти сведения в одной статье просто не представляется возможным.

Выводы

Авторы данной работы ставили задачу только рассмотреть примеры построения математических моделей и обратить внимание исследователей на те трудности, с которыми им придется столкнуться при их построении.

Существуют три основных варианта поиска математических моделей любых технологических процессов: аналитический, эмпирический и полуэмпирический. Первый требует наличия соответствующих дифференциальных уравнений, второй – проведения экспериментальных исследований. Третий базируется на гипотезах, которые позволяют при определенных условиях получить дифференциальные уравнения того или иного процесса, а входящие в них коэффициенты находятся экспериментально.

Литература

1. Самарский А.А. Что такое вычислительный эксперимент? // Наука и жизнь. 1979. № 2. С. 28.
2. Тимирязев К.А. Жизнь растений. Исторический метод в биологии. Т 3. М.: Сельхозгиз, 1949. 644 с.
3. Дедегкаев А.Т. Методологический подход к разработке нового сорта пива с использованием модели «Дом качества». Планирование и проектирование продукта // Пиво и напитки. 2012. № 4. С. 4–7.
4. Тишин В.Б., Оганесян В.Г., Леонов А.В. Тепло- и массообмен между клеткой и культуральной средой при аэробном культивировании хлебопекарных дрожжей // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия: Процессы и аппараты пищевых производств. 2012. № 2(14). С. 44.
5. Бирюков В.А. Кантере В.М. Оптимизация периодических процессов микробиологического синтеза. М.: Наука, 1985. 292 с.
6. Васильев Н.Н., Амбросов В.А., Складнев А.А. Моделирование процессов микробиологического синтеза. М.: Лесн. пром., 1975. 341 с.
7. Тишин В.Б., Головинская О.В. Эксперимент и поиск математических моделей кинетики биологических процессов: учебное пособие. СПб.: Университет ИТМО, 2015. 111 с.
8. Фролов В.Ф. Лекции по курсу «Процессы и аппараты химической технологии». СПб.: Химиздат, 2003. 607 с.
9. Тишин В.Б., Тамазян Г.А., Оганнисян В.Г., Меледина Т.В. Влияние кислорода на кинетику биологических процессов при сбраживании сусла // Хранение и переработка сельхозсырья, 2010. № 4. С. 29–32.

References

1. Samarskij A.A. Chto takoe vychislitel'nyj jeksperiment? [What is a numerical simulation?]. *Science and life*. 1979, no. 2, P. 28.
2. Timirjazev K.A. *Zhizn' rastenij. Istoricheskij metod v biologii* [Life of plants. Historical Method in Biology]. V 3. Moscow, Sel'hozgiz Publ., 1949, 644 p.
3. Dedegkaev A.T. Metodologicheskij podhod k razrabotke novogo sorta piva s ispol'zovaniem modeli "Dom kachestva". Planirovanie i proektirovanie produkta [The methodological approach to the development of new varieties of beer using the "House of Quality" model. Planning and design of the product]. *Beer and beverages*. 2012, no. 4, pp. 4–7.
4. Tishin V.B., Oganessian V.G., Leonov A.V. Teplo- i massoobmen mezhdou kletkoj i kul'tural'noj sredoj pri ajerobnom kul'tivirovanii hlebopekarnyh drozhzhej [Heat and mass transfer between the cell and culture medium by aerobic

- cultivation of baker's yeast]. *Scientific journal NRU ITMO. Series: Processes and Food Production Equipment*. 2012, no. 2(14), P. 44.
5. Birjukov V.A., Kantere V.M. *Optimizacija periodičeskikh processov mikrobiologičeskogo sinteza* [Optimization of batch processes of microbiological synthesis]. Moscow, Nauka Publ., 1985, 292 p.
 6. Vasil'ev N.N., Ambrosov V.A., Skladnev A.A. *Modelirovanie processov mikrobiologičeskogo sinteza* [Modelling of microbiological synthesis processes]. Moscow, Lesn. prom. Publ, 1975. 341 p.
 7. Tishin V.B., Golovinskaja O.V. *Jeksperiment i poisk matematičeskikh modelej kinetiki biologičeskikh processov* [Experiment search and mathematical models of the kinetics of biological processes]. Textbook. St. Petersburg, University ITMO Publ., 2015, 111 p.
 8. Frolov V.F. *Lekcii po kursu "Processy i apparaty himičeskoj tehnologii"* [Lectures on "Processes and devices of chemical technology"]. St. Petersburg, Himizdat Publ., 2003, 607 p.
 9. Tishin V.B., Tamazjan G.A., Ogannisjan V.G., Meledina T.V. Vlijanie kisloroda na kinetiku biologičeskikh processov pri sbrazhivanii susla [The effect of oxygen on the kinetics of biological processes during the fermentation of the wort]. *Storage and processing of agricultural*. 2010, no. 4, pp. 29–32.

Статья поступила в редакцию 14.11.2016