



УДК 579:582.26/.27:581.57

Р. Г. ГЕВОРГИЗ - к.б.н., ст. научн. сотрудник

Институт биологии южных морей им. А. О. Ковалевского Национальной академии наук Украины, г. Севастополь, Украина

А. С. ЛЕЛЕКОВ - к.б.н., научн. сотрудник

Институт биологии южных морей им. А. О. Ковалевского Национальной академии наук Украины, г. Севастополь, Украина

О. Н. КОРОЛЬ - соискатель

Институт биологии южных морей им. А. О. Ковалевского Национальной академии наук Украины, г. Севастополь, Украина

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ РОСТА ПОПУЛЯЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ В НАКОПИТЕЛЬНОЙ КУЛЬТУРЕ. ЗАКРЫТАЯ СИСТЕМА

На основе простейших физиологических представлений о субстратзависимого роста микроорганизмов проведен анализ применимости математических моделей для описания динамики плотности накопительной культуры. Показано, что существующие математические модели применимы только для описания участка накопительной кривой. При исследовании роста микроорганизмов в накопительной культуре следует учитывать, является ли культура непроточной, или непропорционально проточной по лимитирующему субстрату.

Ключевые слова: *микроводоросли, динамические модели, накопительная культура, лимитирующий субстрат.*

Количественным аспектам роста организмов посвящено множество публикаций [1 – 12]. В своих работах исследователи используют различные подходы, стремясь либо выявить общие закономерности, присущие всем живым организмам, либо учесть специфические черты отдельных групп организмов [13, 14]. Хотя в этом направлении сделаны немалые успехи, вопрос количественного описания процессов роста остаётся по-прежнему открытым.

Рост любых организмов является сложным и многоступенчатым процессом, включающим тысячи биохимических реакций, при моделировании вклад каждой реакции учесть не представляется возможным. Поэтому в теоретических и практических исследованиях ограничиваются лишь небольшим числом параметров, которые, по мнению исследователя, наиболее полно характеризуют

моделируемый объект или явление. Например, при моделировании роста микроорганизмов в культуре среди множества параметров наиболее широко используются такие количественные характеристики как плотность культуры, скорость роста, удельная скорость, экономический коэффициент и пр.

При моделировании процессов взаимодействия популяции с окружающей средой в экологии и биотехнологии широко используют метод накопительных и проточных культур [8, 15 – 17], причём особый интерес представляют культуры микроорганизмов на жидких средах. Главным достоинством культур микроорганизмов как модельного объекта являются высокая скорость деления клеток, малые размеры, кроме того, появляется возможность воспроизводимости экспериментальных результатов за малые промежутки времени.

При исследовании динамики роста популяции микроорганизмов посредством математического моделирования особый интерес представляет построение динамических математических моделей, позволяющих объяснить и прогнозировать рост культур во всех фазах своего развития [18]. Как и при моделировании любых биологических процессов, при построении динамических моделей роста популяции используются два взаимодополняющих подхода: первый – параметризация процесса путём введения некоторых эмпирических связей, второй – построение моделей на основе известных представлений о физиологических механизмах роста популяции и размножения организмов. В первом случае основным требованием является адекватное описание (с заданной точностью) экспериментальных данных, при этом такие модели имеют узкий круг применимости. Следует отметить, что такие модели имеют небольшую прогностическую ценность, но этап эмпирического моделирования исключительно важен как формализация подхода в целом. Введение новых понятий и определений на этом этапе служит основой для дальнейшего, более детального исследования процессов роста. Во втором случае, напротив, модели отражают некоторые закономерности, присущие объекту исследования, при этом входящим параметрам моделей стремятся придать определённый биологический смысл. С теоретической и практической точки зрения наибольший интерес представляет второй класс моделей (качественные модели), поскольку они дают новые фундаментальные представления и знания о процессах роста, а также обладают большей прогностической ценностью.

При построении качественных моделей в значительной мере упрощает процесс моделирования использование ранее сформулированных общебиологических принципов. К таковым относятся: конструктивный принцип Ж. Либиха [19]; принцип Ф. Блэкмана о лимитирующих факторах [20]; принцип узкого места метаболизма, сформулированный Ж. Моно [21, 22] и др. Также для упрощения моделей в математической биофизике популяций обычно используется ряд допу-

щений. К примеру: 1) в большинстве работ предполагается неизменность внешних условий; 2) число особей в популяции считается непрерывной величиной и флуктуациями численности пренебрегают, изучая динамику только средних значений; 3) при исследовании микробных популяций в культуре делается допущение об идеальном перемешивании; 4) часто используется предположение о неизменности возрастной структуры популяции и т. д. Опираясь на данные допущения и используя вышеупомянутые принципы, удаётся избежать громоздких математических описаний, и модели становятся доступны широкому кругу исследователей различных специальностей.

При построении моделей динамики роста накопительной культуры микроорганизмов используются три основных подхода:

1. Исследователи объясняют форму накопительной кривой влиянием единственного лимитирующего субстрата [22 – 24]. Например, модель Моно основана на ограничении роста одним из биогенных элементов, модель Белянина основана на предположении, что рост платимоноса в накопительной культуре ограничен только световыми условиями. Такие модели достаточно точно описывают некоторые экспериментальные кривые, однако, в тех случаях, когда в процессе роста культур происходит смена лимитирующих факторов применение указанных моделей ограничено. Таким образом использование данных моделей допустимо только на участке накопительной кривой, где рост культуры лимитирован единственным фактором.

2. Одним из способов учёта смены лимитирующих факторов является условное разбиение кривой на фазы роста. В микробиологии такой подход является традиционным, но только в работе [25] было предложено описать каждую фазу роста отдельным уравнением. Хотя такой подход получил продолжение [26], но он не позволяет объяснить причины изменения формы накопительной кривой при смене лимитирующих факторов. Следует также отметить, что для выбора границ фаз роста нет никаких формальных критериев, и исследователи осуществляют свой выбор субъективно.

3. Построение полуэмпирических моделей, которые позволяют описать экспериментальные данные, но не объясняют причины изменения формы накопительной кривой [27, 28]. Например, модель Найдёнова [3] основывается на предположении, что скорость роста пропорциональна разнице между максимальной (B_m) и текущей плотностью культуры (B). В интегральной форме модель имеет вид:

$$B(t) = B_m \cdot [1 - e^{-\alpha t}],$$

где α – постоянный коэффициент.

Очевидно, что предложенным уравнением можно описать только часть накопительной кривой при переходе от экспоненциальной фазы к фазе замедления роста. В дальнейшем [3] было показано, что разность максимальной и текущей плотности не является интенсивным параметром, поэтому его нельзя считать движущей силой роста. Следовательно можно сказать, что модель Найдёнова является полуэмпирической и не объясняет причины изменения формы накопительной кривой роста культуры микроорганизмов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Используя физиологические представления о субстратзависимом росте, провести анализ применимости динамических моделей для описания роста накопительной культуры микроорганизмов.

ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ

Рост культуры микроорганизмов всегда ограничен либо внешними условиями среды, либо индивидуальными особенностями организма, которые определяются генетикой вида, либо особенностями популяции, учитывающие взаимодействие между особями [29]. На скорость роста культуры оказывают влияние многие факторы: температура, рН среды, концентрация продуктов жизнедеятельности клеток и т. д. Среди множества факторов среды, лимитирующих рост культуры, в соответствии с конструктивным принципом Либиха, можно выделить три основных: 1) концентрация биогенных элементов питательной среды; 2) поток субстрата в газовой форме, например, кислород для хемотрофов или углекислота, как основ-

ной источник углерода при фотосинтезе для фототрофов; 3) если объектом исследования являются микроводоросли, то также следует учитывать влияние света как энергетического субстрата. Взаимное влияние и смена упомянутых факторов определяют форму накопительной кривой, которая является ключевой характеристикой при построении динамических моделей. Верно и обратное утверждение – по форме накопительной кривой можно судить о лимитирующих рост факторах, последовательности их действия.

В литературе термин *накопительная кривая* является общепринятым. Обычно под этим термином понимается графическое отображение динамики плотности накопительной культуры. Термин *накопительная культура* также широко используется в современной биологической литературе. Но, несмотря на широкое употребление этого термина, на сегодняшний день у него нет четкого определения. Обычно под термином *накопительная культура* понимается накопление биомассы микроорганизмов в отсутствие притока (добавления) питательной среды, т. е. термодинамически закрытая (замкнутая) система [30]. При этом часто не учитывается тот факт, что в культуру поступает субстрат в газовой форме, и по сути культивирование является непропорционально-проточным по данному типу субстрата. Например, при культивировании микроводорослей в качестве источника углерода используют CO_2 , который непрерывно подаётся в культиватор в виде газовой смеси. В таких условиях культура по углероду является непропорционально-проточной, открытой системой. Аналогичная ситуация наблюдается для культур азотфиксирующих фототрофов, когда в качестве источника азота используется атмосферный азот. Особую роль для фототрофов, как энергетический субстрат, играет свет, который подаётся в культуру непрерывно, поэтому культура фототрофов также является непропорционально-проточной по энергетическому субстрату.

На основании вышесказанного следует, что устоявшийся термин «накопительная культура» по сути объединяет два понятия:

непроточная и непропорционально-проточная культура.

Обычно накопительная культура проходит несколько фаз роста: лаг-фаза, лог-фаза, линейная фаза, фаза замедления роста, стационарная и фаза отмирания, которые обусловлены сменой лимитирующих факторов. Важным является то, что при смене лимитирующих факторов в различных фазах роста накопительная культура может быть непроточной или непропорционально-проточной. Форма накопительной кривой будет определяться числом фаз роста, типом лимитирующего субстрата в каждой фазе и способом его подачи в культуру. Следует отметить, что в тех случаях, когда рост культуры лимитирован биогенным элементом, находящимся в питательной среде в ограниченном количестве, и с течением роста концентрация лимитирующего биогенного элемента в среде уменьшается (не добавляется извне), в таком случае накопительная культура является непроточной. Если рост культуры лимитирован биогенным элементом, который непрерывно подается в культуру, в таком случае накопительная культура является непропорционально-проточной по данному лимитирующему субстрату.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПЛОТНОСТИ НАКОПИТЕЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ

Рассмотрим группу качественных моделей накопительной культуры микроорганизмов, основанных на вышеуказанных принципах и допущениях. Важным является тот факт, что модели могут быть выражены в элементарных функциях, причём параметры моделей имеют строгий биологический смысл.

Фундаментальным признаком живых систем является способность к самовоспроизведению. Живые организмы способны к увеличению своей биомассы (размножению) только при определённых физиологических и физико-химических условиях. Количественной характеристикой воспроизводства популяции микроорганизмов является скорость роста числа клеток или продуктивность. Поскольку в процессе деления живые клетки способны к производству новых клеток, величина скорости роста числа клеток

будет прямопропорциональна их количеству, а продуктивность – биомассе:

$$\frac{dN}{dt} \sim N, \quad \frac{dB}{dt} \sim B,$$

где N – число клеток, B – биомасса.

Опираясь на это положение, можно получить закон экспоненциального роста популяции, который впервые сформулировал Т. Мальтус в работе [31]. Математическая запись этого закона имеет вид:

$$B(t) = B_0 \cdot e^{\mu t}, \quad (1)$$

где B_0 – биомасса в начальный момент времени $t = 0$; μ – постоянный коэффициент, биологический смысл которого отражает меру самовоспроизводства популяции. Этот коэффициент является удобным критерием сравнения скоростей роста культуры микроорганизмов разной плотности в различных условиях. В литературе этот коэффициент называется относительной или удельной скоростью роста [32].

Запись закона Мальтуса в экспоненциальной форме (1) является наиболее распространённой. Однако для тех случаев, когда популяцию рассматривают как совокупность отдельных клеток, которые синхронно делятся, тогда зависимость численности клеток от времени записывается в показательной форме [29]:

$$N(t) = N_0 \cdot \alpha^t,$$

где α – число дочерних клеток, на которое делится материнская клетка.

Из выражения (1) следует, что при $\mu = const$ динамика плотности культуры подчинена закону экспоненциального роста. В таких случаях принято считать, что рост популяции не ограничен внешними условиями, ограничение скорости роста проявляется только на уровне организации узкого места метаболизма потоком энергетического субстрата, необходимого для биосинтеза [33, 34]. Например, у фототрофов величина потока макроэргических соединений (АТФ) обусловлена световыми условиями, у гетеротрофов – потоком окисляемого или восстанавливаемого субстрата, который используется для синтеза макроэргов. Следовательно, при изменении внешних условий, после про-

цессов адаптации, величина удельной скорости роста будет принимать новое значение.

Постоянство удельной скорости роста подразумевает постоянство всех относительных скоростей синтеза клеточных компонентов. В таком случае в экспоненциальной фазе роста биохимический состав биомассы остается неизменным. Следует отметить, что на начальных этапах накопительной культуры клетки адаптируются к новым условиям, т. е. происходит изменение биохимического состава. По определению, собственно экспоненциальный рост начинается с момента окончания адаптации клеток к новым условиям. На практике, в связи с наличием ошибки измерения плотности культуры, может наблюдаться так называемый «кажущийся» экспоненциальный рост, когда наблюдаемая удельная скорость роста постоянна, а биохимический состав клеток изменяется. «Кажущийся» экспоненциальный рост является заключительным этапом процессов адаптации в лаг-фазе (рис. 1).

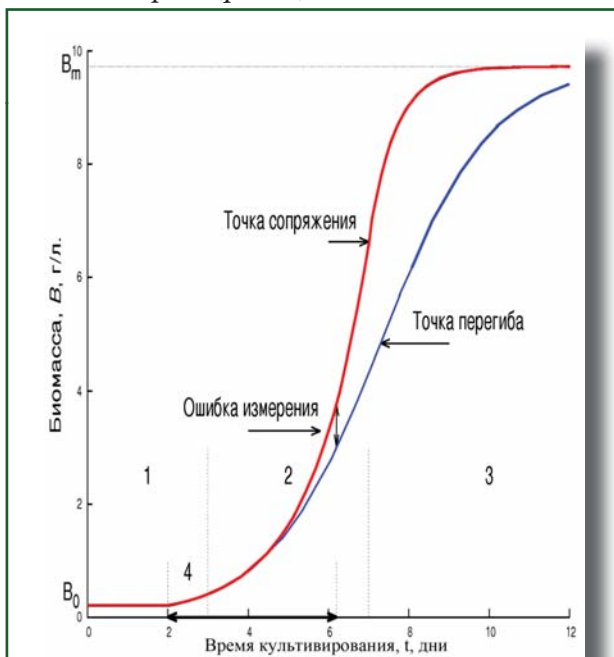


Рис. 1. Накопительная кривая, разделённая на фазы роста:

1 – лаг-фаза, 2 – лог-фаза, 3 – фаза замедления, 4 – «кажущийся» экспоненциальный рост. На оси абсцисс стрелка указывает на область неопределённости (см. пояснение в тексте). Пунктирная линия – логистическая функция

Экспоненциальный рост наблюдается на небольших временных интервалах, либо вообще отсутствует [35]. Во многих работах несоответствие экспериментальных данных

экспоненциальному росту авторы относят к ошибкам измерений и для повышения точности описания вводят поправочные коэффициенты. Однако в большинстве случаев введение поправочных коэффициентов является чисто математическим приёмом и не отражает биологической сути процессов роста культуры [3].

Основываясь на представлениях о смене лимитирующих факторов и понятии организации узкого места метаболизма [36], можно утверждать, что отклонение от экспоненциального роста обусловлено ограничением скорости роста внешними условиями. Если накопительная культура есть закрытая система, то лимитирующим фактором является один из биогенных элементов, концентрация которого уменьшается с накоплением биомассы. Если накопительная культура есть непропорционально-проточная, открытая система, то скорость роста определяется относительной скоростью протока лимитирующего биогенного элемента, например, количество CO_2 , подаваемого в культуру на единицу биомассы в единицу времени. Для фототрофов также в качестве лимитирующего субстрата может выступать световой поток – с ростом плотности культуры величина средней пространственной облученности будет уменьшаться [23].

Рассмотрим случай лимитирования роста накопительной культуры в закрытой системе одним из биогенных элементов питательной среды. Известно, что для таких условий кривая роста культуры имеет S-образную форму и описывается логистической функцией [37]. Логистическая функция может быть получена из предположения о пропорциональности величины продуктивности произведению текущей плотности B культуры и концентрации лимитирующего субстрата в околочелочной среде S [38]:

$$\frac{dB}{dt} = k \cdot B \cdot S, \quad (2)$$

где k – константа пропорциональности, которая по сути является произведением энергозависимого коэффициента k_i и некоторого коэффициента связи k_s текущей концентрации субстрата и скорости роста. Следует

отметить, что k_i для фототрофов является светозависимой величиной, поэтому при изменении световых условий константа k также может изменяться.

Выражение (2) является дифференциальной формой записи динамики субстратзависимого роста популяции в закрытой системе. Чтобы его проинтегрировать, необходимо ввести связь текущего значения биомассы и концентрации субстрата. В работе Либиха [19] впервые введено представление о связи биомассы и количества поглощённого субстрата, которое в последствии было сформулировано как «конструктивный принцип Либиха». Количественно эту связь выражают в виде экономического коэффициента прироста биомассы [8]. Величина отношения потреблённого клетками субстрата к приросту биомассы в литературе получила название потребности биомассы в субстрате [39, 40].

$$Y_s = \frac{S - S_0}{B - B_0}; \quad S = S_0 - Y_s(B - B_0). \quad (3)$$

Экономический коэффициент является обратной величиной потребности в субстрате. С ростом плотности культуры за пределами экспоненциальной фазы роста Y_s является переменной величиной, которая зависит от потока лимитирующего субстрата в узкое место метаболизма, структурной организации клетки и пр. Для непрерывной культуры в стационарных условиях такая зависимость получена экспериментальным путём [41]. Для накопительной культуры зависимость величины потребности от концентрации лимитирующего субстрата неизвестна. Для небольших промежутков времени величину Y_s можно считать неизменной. Тогда запишем:

$$\frac{dB}{dt} = k \cdot B \cdot (S_0 + Y_s \cdot B_0 - Y_s \cdot B). \quad (4)$$

Решение данного уравнения с начальными условиями $t = 0, B = B_0$ имеет вид:

$$B = \frac{S_0 + Y_s \cdot B_0}{Y_s + \frac{S_0}{B_0} \cdot e^{-(S_0 + Y_s \cdot B_0) \cdot k \cdot t}}. \quad (5)$$

В отличие от закона экспоненциального

роста, последнее выражение имеет предел: при $t \rightarrow \infty$ плотность культуры достигает своего максимального значения B_m .

$$B_m = \frac{S_0 + Y_s \cdot B_0}{Y_s} = \frac{S_0}{Y_s} + B_0. \quad (6)$$

Подставляя значение B_m в (5), получаем кривую, носящую название «логистической функции» Ферхюльста-Пирля [37].

$$B = \frac{Y_s \cdot B_m}{Y_s + \frac{S_0}{B_0} \cdot e^{-Y_s \cdot B_m \cdot k \cdot t}} = \frac{B_m}{1 + \frac{S_0}{Y_s \cdot B_0} \cdot e^{-Y_s \cdot B_m \cdot k \cdot t}}. \quad (7)$$

Можно показать, что логистическая функция (7) имеет точку перегиба, в которой продуктивность максимальна. Действительно, если продифференцировать уравнение (4) дважды, то значение третьей (нечётной) производной не равно нулю: $B'''(t_p) = -2k \cdot Y_s \neq 0$. Кроме того, важным является то, что в момент времени t_p в этой точке плотность культуры $B(t_p)$ достигает половины максимального значения:

$$t_p = \frac{\ln\left(\frac{S_0}{Y_s B_0}\right)}{Y_s \cdot B_m \cdot k}, \quad B(t_p) = \frac{B_m}{2}.$$

Функция (7) характеризуется симметричностью относительно точки перегиба. Однако на практике часто наблюдается несимметричность накопительной кривой (см. рис. 2), что в некоторых случаях можно объяснить соотношением значений начальной концентрации субстрата и начальной плотности культуры. Например, если коэффициент, стоящий перед экспонентой в выражении (7), меньше единицы, то накопительная кривая не будет иметь точки перегиба [28]. Следовательно при таких условиях культура микроорганизмов будет находиться в фазе замедления роста.

В фазе замедления роста плотность культуры близка к своему максимальному значению, а концентрация субстрата становится настолько мала, что в некоторый момент времени продуктивность становится независимой от плотности культуры:

$$\frac{dB}{dt} = k_s \cdot S$$

или, учитывая выражение (3),

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} &= k_s \cdot (S_H - Y_s \cdot (B - B_H)) = \\ &= k_s \cdot (S_H - Y_s \cdot B + Y_s \cdot B_H), \end{aligned} \quad (8)$$

где k_s – константа пропорциональности; S_H , B_H – начальные значения концентрации субстрата и биомассы в среде в момент времени, когда скорость роста становится не пропорциональна плотности культуры.

Впервые экспериментально пропорциональность продуктивности концентрации субстрата подтверждена при исследовании фотосинтеза в работе Блэкмана [20]. Следует отметить, что в данном случае аналогично конструктивному принципу Либиха скорость определяется потоком лимитирующего субстрата, т. е. находящегося в минимуме.

Решение последнего уравнения имеет вид:

$$B = B_H + \frac{S_H}{Y_s} \cdot (1 - e^{-k_s \cdot Y_s \cdot (t - t_i)}). \quad (9)$$

При $t \rightarrow \infty$, плотность культуры стремится к своему максимальному значению $B \rightarrow B_m$:

$$B_m = B_H + \frac{S_H}{Y_s}.$$

Выражение для B_m аналогично выражению (6) при анализе логистической кривой. Анализ выражения (9) показывает, что данная функция монотонно возрастает, асимптотически приближаясь к B_m , и в отличие от логистической кривой не имеет точки перегиба.

В итоге для описания динамики биомассы в накопительной культуре в закрытой системе может использоваться несколько моделей. В данной работе предложены модели, которые применимы для описания только части накопительной кривой (одной из фаз роста) в закрытой системе. Даже логистическая функция, которую формально можно использовать для описания всей накопительной кривой в закрытой системе (рис. 2А), в

связи с непостоянством биохимического состава клеток не применима для описания всей S-образной кривой, поскольку при выводе уравнения (7) сделано допущение о постоянстве величины Y_s потребности клеток в субстрате, т. е. неизменности биохимического состава клеток. Но такое допущение верно только для условий нелимитированного роста.

Оперируя понятиями биомассы, концентрацией лимитирующего субстрата и его потребностью для закрытой системы, по-видимому, невозможно предложить модель,

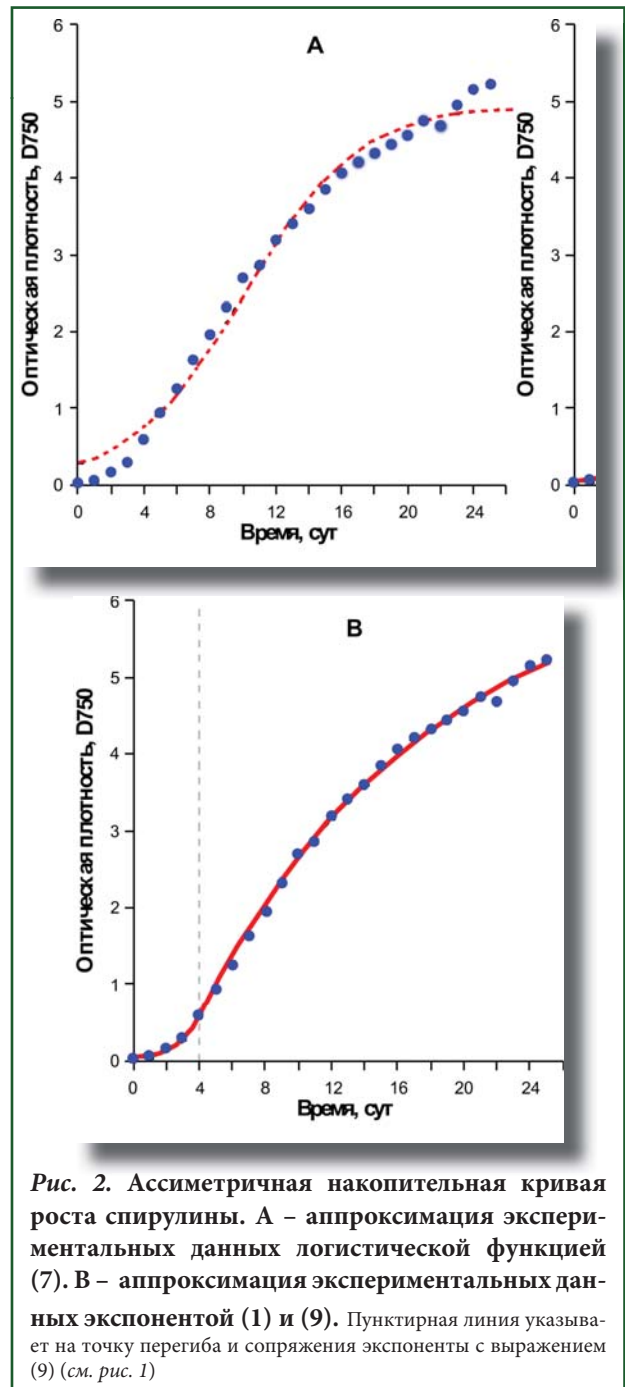


Рис. 2. Асимметричная накопительная кривая роста спирулины. А – аппроксимация экспериментальных данных логистической функцией (7). В – аппроксимация экспериментальных данных экспонентой (1) и (9). Пунктирная линия указывает на точку перегиба и сопряжения экспоненты с выражением (9) (см. рис. 1)

посредством которой можно описать всю накопительную кривую. Для построения такой модели необходимо введение новых параметров, которые учитывают современные представления об организации узкого места метаболизма, о потоках лимитирующего субстрата в узкое место метаболизма и т. д. [36].

На современном этапе теория субстратзависимого роста микроорганизмов в культуре достаточно глубоко разработана для стационарных условий в проточной культуре [22, 36, 41, 42]. Для условий накопительной культуры в закрытой системе модели практически отсутствуют, что связано с трудностями математического описания динамических процессов и получением решений, выраженных в элементарных функциях. В данной работе сделана попытка описания накопительной кривой моделями, которые основаны на простейших представлениях. Хотя полученные модели не позволяют описать всю накопительную кривую, при её разбиении на участки – фазы роста – применение указанных моделей допустимо с точностью, определяемой ошибкой измерения переменных.

Недостатком существующих динамических моделей, в том числе приведённых в данной работе, является предположение о неизменности биохимического состава клеток во всех фазах роста накопительной культуры. Экспериментально показано, что в связи с лимитированием роста субстратом в фазе замедления потребность может изменяться, причём эти изменения обусловлены, изменением биохимического состава клеток [43]. Поэтому для повышения точности описания необходимо в приведённых моделях учесть зависимость между потребностью и лимитирующим субстратом. Такую зависимость для заданных внешних условий можно получить либо экспериментально, либо теоретически путём введения новых понятий о внутриклеточном содержании субстрата, о ёмкости субстратного депо и т. д. [36, 41]. Приведённые в данной работе модели не учитывают снижение скорости роста за счёт потерь биомассы – совокупности процессов, приводящих к уменьшению плотности культуры. В частности, потери биомассы могут

происходить из-за гибели клеток, потерь клеточных структур при делении клеток, процессов темнового дыхания, выделения экзосубстратов и т. д. Можно показать, что для закрытой системы введение дополнительных параметров учёта потерь биомассы приведёт к изменению смысла коэффициентов моделей, но принципиально не изменит форму кривой. Поэтому в данной работе при описании динамики накопительной культуры потери биомассы не учитывались. Кроме того, экспериментально [44] и теоретически [40] показано, что потери биомассы приводят не только к снижению скорости роста, но и к изменению концентрации субстрата в питательной среде. С одной стороны, концентрация субстрата в среде уменьшается за счёт процессов ассимиляции биомассой для биосинтеза, с другой стороны, потери биомассы приводят к возврату субстрата в среду. Возврат субстрата играет ключевую роль в стационарной фазе роста, где наблюдаются колебания плотности культуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день большинство существующих динамических моделей разработано именно для условий закрытой системы, когда концентрация лимитирующего субстрата убывает с ростом плотности культуры. В данной работе сделана попытка оценить применимость существующих моделей для описания накопительной культуры в закрытой системе. В работе не анализируются малоизученные участки накопительной кривой, к которым относятся лаг-фаза, стационарная фаза и фаза отмирания. Моделирование процессов роста в закрытой системе, происходящих в этих фазах, является отдельной темой для исследований.

Для корректного описания динамики плотности культуры микроорганизмов необходимо учитывать способ подачи лимитирующего субстрата в культуру, а также моменты смены лимитирующих факторов на накопительной кривой. Если накопительная кривая имеет точку перегиба, то кривую следует разбить на два участка: фаза ускорения роста и фаза замедления роста. В закрытой системе для описания фазы ускоре-

ния роста используется экспоненциальная зависимость (1). Однако в связи с наличием ошибки измерения на практике данная фаза может быть описана также и логистической функцией (7), поскольку при малых значениях аргумента логистическая функция преобразовывается в закон экспоненциального роста Мальтуса [3], т. е. при выборе функции для описания фазы ускорения роста возникает неопределённость (см. рис. 1). В тех случаях, когда отклонение экспериментальных данных от экспоненциального закона роста превышает ошибку измерения, тогда в фазе ускоренного роста следует считать, что динамика плотности культуры подчинена логистической функции.

В точке перегиба накопительной кривой продуктивность культуры достигает своего максимального значения. Затем продуктивность начинает снижаться, т. е. культура переходит в фазу замедления роста. Снижение продуктивности обусловлено исчерпанием лимитирующего субстрата из среды. По аналогии с фазой ускорения роста после точки перегиба динамику плотности культуры в пределах величины ошибки измерения можно описать либо логистической функцией, либо функцией (9). При определённых внешних условиях на накопительной кривой может отсутствовать экспоненциальная фаза роста, что свидетельствует о лимитировании роста с начального момента времени, т. е. с этого момента времени начинается фаза замедления роста, которая описывается уравнением (9).

На практике на накопительной кривой исследователи часто выделяют линейную фазу роста [25, 26]. В таком случае накопительную кривую делят минимум на три фазы роста: лог-фазу, линейную фазу и фазу замедления. На рис. 1 представлена типичная накопительная кривая, на которой можно выделить линейный участок в окрестности точки перегиба. Его границы будут определяться точностью измерений плотности культуры. С точки зрения используемого в данной работе подхода выделение линейной фазы необоснованно.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрсов Н. С., Ковров Б. Г., Черепанов О. А. Экологические механизмы сосуществования и видовой регуляции. – Новосибирск: Наука, 1982. – 302 с.
2. Белянин В. Н. Светозависимый рост низших фототрофов (в управляемых условиях). – Новосибирск: Наука, 1984. – 96 с.
3. Вальтер Р., Лампрехт И. Современные теории и уравнения роста / Термодинамика биологических процессов. – М.: Наука, 1976. – 280 с.
4. Герасин С. Н., Козлов М. А. Оценка параметров численности популяции в дискретной модели Рикера // Бионика Интеллекта. – 2008. – 2, № 69. – С. 159 – 163.
5. Зотин А. И. Количественные теории роста (история, современное состояние и перспективы) / Количественные аспекты роста микроорганизмов. – М.: Наука, 1975. – С. 267 – 272.
6. Количественные аспекты роста микроорганизмов. – М.: Наука, 1975. – 292 с.
7. Логофет Д. О., Белова И. Н. Неотрицательные матрицы как инструмент моделирования динамики популяций: классические модели и современные обобщения // Фундаментальная и прикладная математика. – 2007. – 13, № 4. – С. 145 – 164.
8. Перт С. Дж. Основы культивирования микроорганизмов и клеток. – М.: Мир, 1978. – 330 с.
9. Прокофьев Е. А., Зотина Р. С., Зотин А. И. Феноменологические уравнения роста и их использование для определения максимальной продолжительности жизни / Математическая биология развития. – М.: Наука, 1982. – 255 с.
10. Скалецкая Е. И., Фрисман Е. Я., Шапиро А. П. Дискретные модели динамики численности популяций и оптимизация промысла. – М.: Наука, 1979. – 166 с.
11. Шапиро А. П., Луппов С. П. Рекуррентные уравнения в теории популяционной биологии. – М.: Наука, 1983. – 134 с.
12. Bergter F. Wachstum von Mikroorganismen. Experimente und Modelle. – VEB Gustav Fischer-Verlag, 1983. – 549 p.
13. Заика В. Е. Влияние температуры на скорость роста пойкилотермных животных (модель) / Круговорот вещества и энергии в озёрах и водохранилищах. – Листвеиничное-на-Байкале, 1973. – С. 196 – 199.
14. Зотин А. И. Термодинамический подход к проблемам развития, роста и старения. – М.: Наука, 1974. – 184 с.
15. Кокова В. Е. Непрерывное культивирование беспозвоночных. – Новосибирск: Наука, 1982. – 168 с.
16. Лежнев Э. И., Пакратов В. П., Кошевой Ю. В. Управляемое культивирование клеток. – М.: Наука, 1974. – 92 с.
17. Murray J. D. Mathematical Biology: I. An Introduction (Interdisciplinary Applied Mathematics). – 2002, Berlin. – 576 p.
18. Бейли Дж., Оллис Д. Основы биохимической инженерии. – М.: Мир, 1989. – 692 с.
19. Liebig J. Chemistry in its application to agriculture and physiology / Ed. Ph. D Playfair L. – Philadelphia, 1847. – 135 p.

20. Blackman F. F. Optima and limiting factors // Ann. Bot. Lond. – 1905. – 19. – P. 281 – 295.
21. Чернавский Д. С. К вопросу об определяющем звене в системе ферментативных реакций // Изв. АН СССР, сер. биол. – 1965. – 5. – С. 666 – 676.
22. Monod J. The growth of bacterial cultures // Ann. Rev. Microbiol. – 1949. – 3. – P. 371 – 394.
23. Белянин В. Н., Сидько Ф. Я., Тренкеншу А. П. Энергетика фотосинтезирующей культуры микроводорослей. – Новосибирск: Наука, 1986. – 136 с.
24. Verhulst P. F. Recherches Mathématiques sur La Loi D'Accroissement de la Population // Nouveaux Mémoires de l'Académie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles. – 1845. – 18, № 1. – P. 1 – 45.
25. Тренкеншу Р. П. Простейшие модели роста микроводорослей 1. Периодическая культура // Экология моря. – 2005. – 67. – С. 89 – 97.
26. Лелеков А. С., Тренкеншу Р. П. Простейшие модели роста микроводорослей 4. Экспоненциальная и линейная фазы роста // Экология моря. – 2007. – 74. – С. 47 – 49.
27. Меншуткин В. В. Математическое моделирование популяций и сообществ водных животных. – Л.: Наука, 1971. – 196 с.
28. Ризниченко Г. Ю. Математические модели в биофизике и экологии. – М., Изд.: ИКИ, 2003. – 184 с.
29. Уильямсон М. Анализ биологических популяций. – М.: Мир, 1975. – 272 с.
30. Базаров И. П. Термодинамика. – М., 1991. – 376 с.
31. Malthus T. An essay on the principle of population. – London, 1798. – 125 p.
32. Blackman V. N. The Compound Interest Law and Plant Growth // Ann. Bot. Lond. – 1919. – 33, № 3. – P. 353 – 360.
33. Тренкеншу Р. П. Простейшие модели роста микроводорослей 5. Скорость энергообмена // Экология моря. – 2010. – 80. – С. 79 – 84.
34. Тренкеншу Р. П. Простейшие модели роста микроводорослей 6. Предельные скорости роста // Экология моря. – 2010. – 80. – С. 85 – 91.
35. Работнова И. Л. Некоторые данные о закономерностях роста микроорганизмов // Журн. Общ. Биол. – 1972. – 33, № 5. – С. 539 – 554.
36. Тренкеншу Р. П. Кинетика субстратзависимых реакций при различной организации метаболических систем. – Севастополь: ЭКОСИ-Гидрофизика, 2005. – 89 с.
37. Pearl R., Reed L. J. On the Mathematical Theory of Population Growth // Metron. – 1923. – 3, № 1. – P. 6 – 19.
38. Ковров Б. Г. Распределение концентраций веществ в околочелюточной среде / Управляемый биосинтез. – М.: Наука, 1966. – 172 с.
39. Гуревич Ю. Л. Устойчивость и регуляция размножения в микробных популяциях. – Новосибирск: Наука, 1984. – 161 с.
40. Тренкеншу Р. П., Лелеков А. С. Простейшие модели роста микроводорослей 3. Потребность микроводорослей в элементах минерального питания // Экология моря. – 2005. – 70. – С. 53 – 61.

41. Droop M. R. Vitamin B12 and marine ecology. V. Continuous culture as an approach to nutritional kinetics // Helgolander wiss. Meeresunters. – 1970. – 20. – P. 629 – 636.

42. Левич А. П. Управление структурой фитопланктонных сообществ (эксперимент и моделирование): дис... докт. биол. наук. – М., 2000. – 386 с.

43. Gatenby C. M., Orcutt D. M., Kreeger D. A., Parker B. C., Jones V. A., Neves R. J. Biochemical composition of three algal species proposed as food for captive freshwater mussels // J. of Appl. Phycol. – 2003. – 15. – P. 1 – 11.

44. Дробецкая И. В. Влияние условий минерального питания на рост и химический состав *Spirulina platensis* (Nordst.) Geitler: дис. канд. биол. наук. – Севастополь, 2005. – 167 с.

СТАТЬЯ ПОСТУПИЛА В РЕДАКЦИЮ 18.09.2013 г.

Р. Г. ГЕВОРГІЗ, О. С. ЛЕЛЕКОВ, О. М. КОРОЛЬ
МОДЕЛЮВАННЯ ДИНАМІКИ ЗРОСТАННЯ ПОПУЛЯЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ У НАКОПИЧУВАЛЬНІЙ КУЛЬТУРІ. ЗАКРИТА СИСТЕМА

На основі найпростіших фізіологічних уявлень о субстратзалежному росту мікроорганізмів проведено аналіз застосовності математичних моделей для опису динаміки щільності накопичувальної культури. Показано, що існуючі математичні моделі застосовні тільки для опису ділянки накопичувальної кривої. При дослідженні росту мікроорганізмів у накопичувальній культурі слід враховувати, чи є культура непроточною, або непропорційно-проточною по лімітуючому субстрату.

Ключові слова: микроводорості, динамічні моделі, накопичувальна культура, лімітуючий субстрат.

R. G. GEVORGIZ, A. S. LELEKOV, O. N. KOROL
SIMULATION OF DYNAMICS OF GROWTH OF THE NUMBER OF MICROORGANISMS IN THE ACCUMULATION CULTURE. CLOSED SYSTEM

On the basis of elementary physiological notions about substrateзависимого growth of microorganisms analysis of the applicability of the mathematical models for description of the dynamics of the density of the accumulation of culture. It is shown that the mathematical models are applicable only to describe the plot cumulative curve. In the study of the growth of microorganisms in the accumulation culture should be considered is whether the culture stagnant, or disproportionately running on limiting substrate.

Keywords: microalgae, dynamic models, the cumulative culture, the limiting substrate.

