

## К КИНЕТИКЕ ПРОЦЕССОВ РОСТА, РАЗМНОЖЕНИЯ И ГИБЕЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Пеньков Н.В.

*Уральский научно-исследовательский химический институт,  
Екатеринбург, Россия*

Рассмотрен вариант синхронного деления клеток. Предложены кинетические уравнения, описывающие рост, размножение и гибель микроорганизмов с учетом как естественной смертности, так и внутривидовой борьбы. Рассматривается квазистационарный метод решения уравнения для определения плотности функции распределения микроорганизмов по возрастам. Предложен явный вид коэффициента диффузии в пространстве масс. Получено аналитическое решение в квазистационарном приближении для плотности функции распределения микроорганизмов по возрастам для случая, когда рост клетки пропорционален ее массе (объему).

**Ключевые слова:** синхронное деление, внутривидовая борьба, квазистационарное приближение, функция распределения.

В настоящее время проблему, связанную с процессом роста, размножения и гибели микроорганизмов, целесообразно разделить на микрокинетическую и макрокинетическую. Микрокинетическая модель должна изучать рост, способ размножения и гибель отдельной изолированной клетки в зависимости от ее физиологического состояния, компонентов субстрата в ближайшем окружении клетки и скорости метаболизма в целях определения вероятности элементарных актов процесса роста, деления и гибели микроорганизма за единицу времени в заданном объеме системы.

В круг задач макроскопической модели следует включать вывод, исследование и разработку математических методов решения кинетических уравнений, описывающих эволюцию функции распределения популяции по массам (объемам) при заданном

законе роста, размножения и гибели отдельной клетки.

Уравнения микрокинетики роста клетки имеют следующий вид:

$$\frac{dm}{dt} = \mu(t)m = U_1(m, C)$$

– когда процесс микробиологического синтеза лимитируется биохимическими превращениями внутри клетки (Варфоломеев, Гуревич, 1999);

$$\frac{dm}{dt} = \beta S(t)\psi(t) = U_2(m, C)$$

– если процесс микробиологического синтеза лимитируется диффузионным переносом питательных веществ к поверхности клетки.

Здесь  $m_0 \leq m(t) \leq 2m_0$ ,  $0 \leq t \leq t_g$ ,

$$\mu = \frac{\mu_m C}{K_C + C}, \quad \psi(t) = \psi(C),$$

$m(t)$  — масса отдельной клетки в момент времени  $t$  ( $m$  — детерминированная величина);  $t = t_g$  — время генерации (деле-

ния клетки);  $m_0$  — масса клетки в момент времени  $t = 0$ ;  $U(m, C)$  — скорость роста клетки;  $C$  — концентрация субстрата;  $\mu_0$  и  $K_c$  — постоянные величины;  $\beta$  — коэффициент массообмена;  $\beta = \frac{D_M}{d}$ , где  $D_M$  — коэффициент молекулярной диффузии, зависящий от температуры культуральной жидкости,  $d$  — толщина «пограничной пленки», зависящая от гидродинамической обстановки в окрестности клетки;  $S(t)$  — площадь внешней поверхности клетки в момент времени  $t$ . Предполагается, что при  $m(t) = 2m_0$  происходит деление клетки на две дочерние.

*Синхронное деление клеток.* Согласно Дж. Бейли и Д. Оллису (1989) на ограниченном отрезке времени можно создать такие условия в системе, когда все клетки будут делиться синхронно. В этом случае при  $\frac{dm}{dt} = \mu(t)m(t)$  имеют место следующие закономерности:

$$\begin{aligned} \mu(t) &= m_0 2^\tau, \tau < 1; \\ \tau &= \frac{1}{\ln 2} \int_0^t \mu(t) dt, N(t) = N_0 2^{E(\tau)}, M(t) = M_0 2^\tau, \\ \tau &\geq 0, \end{aligned}$$

1. где  $M(t)$  и  $N(t)$  — масса и число клеток микроорганизмов в момент времени  $t > 0$  в единице объема системы  $M_0 = M(0)$ ,  $N_0 = N(0)$ ,  $E(\tau)$  — целая часть от  $\tau$ , равная наибольшему целому числу, не превосходящему  $\tau$ . Так,  $E(\tau) = 0$  при  $0 < \tau < 1$ ;  $E(\tau) = 1$  при  $\tau = 1 + 0$  и  $E(\tau) = 0$  при  $\tau = 1 - 0$ . Очевидно, что  $M(t)/N(t) = x(t) = m_0 2^{\tau - E(\tau)}$  — периодическая функция  $t$  с периодом  $T = 1$ . Однако если, например, материнская клет-

ка растет по закону  $\frac{dm}{dt} = u_0$ , где  $u_0$  — постоянная величина, то

$$\begin{aligned} m(t) &= m_0(1 + \tau_1), \tau_1 < 1, \\ \tau_1 &= t/\tau_0, \tau_0 = m_0/u_0, \tau = \tau_1 \frac{1}{\ln 2}, \\ x(t) &= m_0[1 + \tau_1 - E(\tau_1)], N(t) = N_0 2^{E(\tau)}, \\ M(t) &= x(t)N(t), \tau > 0. \end{aligned}$$

2. По мере роста популяции ступенчатая зависимость числа клеток нарушается, что обусловлено стохастической природой роста и размножения микроорганизмов. Более того, как правило, популяция микроорганизмов состоит из громадного числа клеток, асинхронно делящихся и растущих с некоторыми индивидуальными скоростями в соответствии с их возрастом, со случайным изменением концентрации компонентов и метаболизма в ближайшем окружении отдельной клетки, каждая из которых представляет собой миниатюрный биореактор переменного объема, в котором непрерывно перерабатываются питательные вещества и синтезируются новые необходимые для жизнедеятельности микроорганизма.

*Уравнения макрокинетики.* При построении математической модели рассматриваемого процесса проблемами первоочередной важности являются выявление общих закономерностей и разработка математических методов описания эволюционных процессов, связанных с ростом, размножением и гибелью микроорганизмов в пространственно-однородных и неоднородных дисперсных системах, на основании единого логического подхода. Но в общем

случае математическое описание процесса формирования спектра масс микроорганизмов в дисперсной среде чрезвычайно сложная задача. Однако если столь сложный процесс рассматривать как совокупность таких менее сложных («элементарных») процессов, участвующих в формировании спектра масс микроорганизмов, как непрерывный рост, размножение клеток, гидродинамическая обстановка в системе и др., то для математического описания сложного процесса целесообразно использовать принцип суперпозиции, сущность которого заключается в следующем.

Пусть  $\left(\frac{\partial f}{\partial t}\right)_i$  — скорость изменения плотности функции распределения числа микроорганизмов по массам (объемам) в рассматриваемой системе данный момент времени  $t$ , обусловленная «элементарным» процессом  $i$ -м, например ростом клеток, тогда скорость изменения плотности функции распределения для сложного процесса можно представить в виде суперпозиции скоростей для «элементарных» процессов (Пеньков, 1992), т.е.

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial t}\right)_i.$$

Такой подход к математическому моделированию процессов, управляемых линейными и квазилинейными дифференциальными и интегро-дифференциальными эволюционными уравнениями математической физики, позволяет описать сложный процесс на основе кинетических уравнений, описывающих «элементарные» процессы.

Итак, пусть  $f(x,t)$  — плотность функции распределения (дифференциальная функция распределения) числа живых (способных к росту и размножению) микроорганизмов в момент времени  $t$  по массам  $x$  в единице объема дисперсной системы;  $f_p(x,t)$  — плотность функции распределения числа мертвых (не способных к росту и делению) клеток по массам  $x$  в единице объема системы в момент времени  $t$ ;  $\Gamma(x,t)f(x,t)$  — число микроорганизмов массой  $x$ , погибших в единицу времени в единице объема системы в момент времени  $t$  естественной смертью;

$f(x,t) \int_{x_0}^{2x_0} G(x,\zeta,t)f(\zeta,t)d\zeta$  — число клеток массой  $x$ , погибших в единицу времени в единице объема системы в момент времени  $t$  вследствие внутривидовой борьбы. Здесь  $\Gamma(x,t)$  и  $G(x,\zeta,t)$  — заданные функции своих аргументов. Тогда с учетом изложенного выше для пространственно-однородных систем, когда клетки распределены равномерно по объему, можно получить следующие квазилинейные интегро-дифференциальные уравнения, описывающие рост, размножение и гибель микроорганизмов:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} f(x,t) + \Gamma(x,t)f(x,t) + \int_{x_0}^{2x_0} G(x,\zeta,t)f(x,t) \times \\ f(\zeta,t)d\zeta + \frac{\partial}{\partial x} \left[ U - \frac{\partial}{\partial x} D_c \right] f(x,t) = \\ = \gamma N [2\delta(x-x_0) - \delta(x-2x_0)]; \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} f_p(x,t) = \Gamma(x,t)f(x,t) + \\ + \int_{x_0}^{2x_0} G(x,\zeta,t)f(x,t)f(\zeta,t)d\zeta; \end{aligned} \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} + \frac{1\langle U \rangle}{Y\langle x \rangle} = 0, \quad (3)$$

где  $U = U(x, C, t)$  — скорость роста клеток массой  $x$  в момент времени  $t$ ;

$D_c = D_c(x, C, t)$  — стохастический параметр ( $D_c$  — коэффициент диффузии в пространстве масс);  $\gamma$  — удельная скорость поступления в систему микроорганизмов массой  $x_0$ , образовавшихся при делении клеток массой  $2x_0$ ;  $\delta(z)$  — дельта-функция Дирака от  $z$ ;  $\langle \dots \rangle$  — знак среднего значения от указанной величины;  $Y$  — экономический

коэффициент;  $M = \int_{x_0}^{2x_0} xf(x, t) dx = \langle x \rangle N$  и

$M_p = \int_{x_0}^{2x_0} xf_p(x, t) dx = \langle x \rangle_p N_p$  — соответственно масса  $N$  живых и  $N_p$  мертвых клеток в единице объема системы в момент времени  $t$ .

Система уравнений (1)-(3) незамкнута. Для получения дополнительной информации умножим уравнения (1) и (2) на  $x$  и проинтегрируем по  $x$  от  $x=x_0$  до  $x=2x_0$ . В результате получим уравнения для определения  $M(t)$  и  $M_p(t)$ :

$$\frac{\partial M}{\partial t} + \int_{x_0}^{2x_0} xG(x, t)f(x, t) dx + \int_{x_0}^{2x_0} xf(x, t) \int_{x_0}^{2x_0} xG(x, \zeta, t)f(\zeta, t) d\zeta dx = \frac{\langle U \rangle}{\langle x \rangle}; \quad (4)$$

$$\frac{\partial M_p}{\partial t} = \int_{x_0}^{2x_0} xG(x, t)f(x, t) dx + \int_{x_0}^{2x_0} xf(x, t) \int_{x_0}^{2x_0} xG(x, \zeta, t)f(\zeta, t) d\zeta dx. \quad (5)$$

Уравнения (1)-(5) следует еще дополнить законом сохранения вещества:

$$M(t) + M_p(t) + YC(t) = M_0 + YC_0, \quad M_p(0) = 0, \quad (6)$$

где  $C_0$  и  $M_0$  — значения  $M(t)$  и  $C(t)$  при  $t = 0$ . Для решения уравнений (1)-(6) необ-

ходимо еще задать начальные и граничные условия:

*Начальные условия:*

$$f(x, 0) = f_0(x), \quad f_p(x, 0) = 0, \quad M(0) = M_0,$$

$$M_p(0) = 0, \quad C(0) = C_0, \quad \text{где } f_0(x),$$

$M_0$  и  $C_0$  — заданные величины

*Граничные условия:*

$$f(x, t) \Big|_{x=x_0-0} = f(x, t) \Big|_{x=2x_0+0} = 0; \quad D_c \Big|_{x=x_0 \pm 0} = D_c \Big|_{x=2x_0 \pm 0} = 0;$$

$$(U - D'_c)\phi(x, t) \Big|_{x=x_0+0} = 2(U - D'_c)\phi(x, t) \Big|_{x=2x_0-0} = 2\gamma,$$

3. где  $\phi = \frac{f}{N}$ ,  $D'_c = \frac{dD_c}{dx}$ ; предполагается, что  $U > D'_c$  для всех  $x \in [x_0, 2x_0]$ .

4. Уравнение (1) заменой искомой функции  $f(x, t)$  на  $F(x, t)$  по формуле

$$f(x, t) = [\theta(x - x_0) - \theta(x - 2x_0)]F(x, t), \quad (7)$$

5. с учетом того, что  $\theta(z) = 0$  при  $z < 0$  и  $\theta(z) = 1$  при  $z > 0$ ,

$$d\theta/dz = \delta(z), \quad z\delta(z) = 0, \quad f(x, t) \delta(x - z) = f(z, t) \delta(x - z),$$

где  $\delta(z)$  — дельта-функция Дирака, преобразуется в уравнение

$$\frac{\partial}{\partial t} F + \left[ \Gamma(x,t) + \int_{x_0}^{2x_0} G(x,\zeta,t) F(\zeta,t) d\zeta \right] F(x,t) + \frac{\partial}{\partial x} F + \left[ UF - \frac{\partial}{\partial x} D_c F \right] = 0, \quad (8)$$

решение которого должно удовлетворять начальному  $F(x,0) = F_0(x)$  и граничному условию

$$(U - D'_c) F(x,t) \Big|_{x=x_0+0} = 2(U - D'_c) F(x,t) \Big|_{x=2x_0-0} = 2\gamma N. \quad (9)$$

Аналитическое решение полученной системы уравнений представляет значительные трудности. Очевидно, что оно упрощается, если имеют место равенства:

$$\Gamma(x,t) = \Gamma_0, \quad G(x,\zeta,t) = G_0, \quad U(x,C,t) = x \psi(C),$$

где  $\psi(0) = 0$ ,  $\Gamma_0$  и  $G_0$  — постоянные ве-

личины, а  $\psi(C)$  — заданная функция своего аргумента. В этом варианте решение системы уравнений (2)-(6) можно представить в следующем виде:

$$M(C) = M_0 + Y(C_0 - C) - M_p(C), \quad C \geq C^*: \quad (10)$$

$$M_p(C) = Y \int_C^{C_0} \frac{dz}{\Psi(z)} \left[ \Gamma_0 + \alpha M_0 + \alpha Y(C_0 - z) \right] \exp \left( - \int_C^z \frac{Y\alpha}{\Psi(\zeta)} d\zeta \right), \quad C \geq C^*, \quad (11)$$

6. где  $\alpha = \frac{G_0}{\langle x \rangle}$ . Из условия  $M(C) = 0$  при  $C = C^*$  следует уравнение для определения величины  $C = C^*$ :

$$M_0 + Y(C_0 - C^*) = M_p(C^*) \quad (12)$$

Зная зависимость функции  $M$  от  $C$ , согласно уравнению (3), можно найти  $C(t)$ :

$$\int_{C(t)}^{C_0} \frac{dC}{\Psi(C)M(C)} = Yt. \quad (13)$$

Выражения (10)-(13) при  $G_0 = 0$  были получены ранее (Пищиков, Пеньков, 2005).

*Анализ.* Из уравнения

$$\frac{\partial M}{\partial t} = [\Psi(C) - (\Gamma_0 + \alpha M)] M$$

следует, что при  $\Psi(C) > \Gamma_0 + \alpha M$  функция  $M(t)$  возрастает от  $M = M_0$  до  $M = M_{max}$ , а при  $\Psi(C) < \Gamma_0 + \alpha M$  — убывает до  $M = 0$ . Следовательно, при  $\Psi(C_\lambda) = \Gamma_0 + \alpha M(C_\lambda)$

функция  $M(t)$  достигает своего максимального значения. В свою очередь функция  $M(t)$  возрастает от нуля до  $M_p = M_0 + Y(C_0 - C^*)$ , причем ее график имеет точку перегиба при  $C = C_\lambda$ .

Из уравнения (12) следует, что при гибели клеток существует пороговая минимальная концентрация субстрата, ниже которой клеточный прирост массы живых клеток прекращается.

Однако следует заметить, что для определения величины  $C = C^*$  согласно уравнениям (11) и (12), необходимо знать величину  $\langle x \rangle$ , которую, в свою очередь можно найти только в случае, если известна функция  $P(x,t) = \frac{F(x,t)}{N(t)}$ . Очевидно, что урав-

нение для определения искомой функции  $P(x,t)$  можно получить, используя уравнения для функций  $F(x,t)$  и  $N(t)$ :

$$\frac{\partial F}{\partial t} + (\Gamma_0 + G_0 N)F + \frac{\partial}{\partial x} \left[ UF - \frac{\partial}{\partial x} D_c F \right] = 0, \quad (14)$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \gamma N - (\Gamma_0 + G_0 N)N. \quad (15)$$

Действительно, так как  $F(x,t) = P(x,t)N(t)$ , то, исключая величину  $N(t)$  из уравнения (14), получим уравнения для искомых функций  $P(x,t)$  и  $\langle x \rangle$ :

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \gamma P + \frac{\partial}{\partial x} \left[ UP - \frac{\partial}{\partial x} D_c F \right] = 0, \quad (16)$$

$$\frac{\partial \langle x \rangle}{\partial t} + \gamma \langle x \rangle = \langle U \rangle = \langle \varphi(x) \rangle \Psi(C). \quad (17)$$

Уравнение (14) справедливо и в том случае, когда  $\langle U \rangle = \langle \varphi(x) \rangle \Psi(C)$ , где  $\varphi(x)$  — заданная функция.

Для решения уравнения (16) используем квазистационарное приближение, по-

ложив  $\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{\partial \langle x \rangle}{\partial t} = 0$ . В этом приближении  $\gamma = \frac{\langle U \rangle}{\langle x \rangle} = \frac{\langle \varphi \rangle}{\langle x \rangle} \Psi(C)$ . (18)

Уравнение (16) значительно упрощается, когда  $\varphi(x) = x$ . В этом варианте в квазистационарном приближении, если левую и правую части этого уравнения умножить на  $x$  и проинтегрировать по  $x$  от  $x=x_0$  до  $x=2x_0$ , используя соответствующие граничные условия, то при  $D_c(x, t) = U(x, t)b(x)$  получим достаточно компактное уравнение

$$P(x) = \frac{2x_0}{x^2} + \frac{d}{dx} [b(x)P(x)], \quad (19)$$

где  $b(x)|_{x=x_0} = b(x)|_{x=2x_0} = 0$ ;

$$xP(1-b')|_{x=x_0+0} = 2xP(1-b')|_{x=2x_0-0} = 2;$$

Перейдем к безразмерной переменной  $x = x_0 z$ . В этом случае при

$$b(x) = \frac{b_0(x-x_0)(2x_0-x)}{2x_0} \quad (20)$$

уравнение (19) преобразуется к виду

$$P(z) = \frac{2}{z^2} + \lambda \frac{d}{dz} [(z-1)(2-z)P(z)], \quad (21)$$

Решение которого, удовлетворяющее граничным условиям:

$$P(z)|_{x=1+0} = \frac{2}{1-\lambda}, \quad P(z)|_{x=2-0} = \frac{1}{2(1+\lambda)},$$

$$\lambda = \frac{b_0}{2} \quad (22)$$

представимо в виде

$$P(z) = \frac{2(z-1)^{\frac{1}{\lambda}-1} \int_z^2 dx \left( \frac{2-x}{x-1} \right)^{\frac{1}{\lambda}}}{\lambda(2-z)^{\frac{1}{\lambda}+1} x^2}, \quad 0 < \lambda < 1; \quad (23)$$

$$P(z) = \frac{2}{z^2}, \quad \lambda = 0. \quad (24)$$

Так,  $\langle x \rangle = 2x_0 \ln 2$  при  $\lambda = 0$ , а при  $\lambda > 0$  справедливо неравенство

$$2x_0 \ln 2 - \frac{\lambda x_0}{4} < \langle x \rangle < x_0 \ln 2. \quad (25)$$

Далее, так как

$$\frac{d}{dz} \left( \frac{z-1}{(2-z)} \right)^{\frac{1}{\lambda}} = \frac{1}{\lambda} \frac{(z-1)^{\frac{1}{\lambda}-1}}{(2-z)^{\frac{1}{\lambda}+1}},$$

то легко показать, что функция  $P(z)$  нормирована на единицу.

В заключении следует отметить, что предложенные уравнения для описания роста, размножения и гибели микроорганизмов в закрытых пространственно-неоднородных дисперсных системах легко обобщаются на открытые системы с истоком и внешним ис-

точником микроорганизмов (см., например, Пеньков, Пищиков, 1999).

#### Список литературы

1. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. Практический курс. М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. — 720 с.

2. Бейли Дж., Оллис Д. Основы биохимической технологии. Ч. I, 1989. — С. 464-457.

3. Пеньков Н.В. Коагуляционные процессы в дисперсных системах: Дис. ... докт. физ.-мат. наук. М.: НИИФХИ им. Карпова, 1992. — 342 с.

4. Пищиков Г.Б., Пеньков Н.В. К кинетике роста, размножения и гибели микроорганизмов // Хранение и переработка сельхозсырья. — 2005. — №5. — С. 19-21.

5. Пеньков Н.В., Пищиков Г.Б. Кинетическая модель процесса роста, размножения и

гибели дрожжевых клеток // Хранение и переработка сельхозсырья. — 1999. — №7. — С. 61-63.

## KINETICS OF THE GROWTH, REPRODUCTION AND DEATH PROCESSES OF THE MICROORGANISMS

Pen'kov N.V.

*Ural Research Institute of Chemistry, Yekaterinburg, Russia*

The variant of the synchronous cell division was considered. A kinetic equations describing the growth, reproduction and death of microorganisms in the light of both the natural mortality, and intraspecific struggle were offered. We consider a quasi-stationary method for solving the equation for determining the density distribution function of microorganisms according to age. An explicit form of the diffusion coefficient in the space of the masses was proposed. An analytical solution to the quasi-stationary approximation for the density distribution function of micro-organisms by age for the case when cell growth is proportional to its mass (volume) was obtained.

**Keywords:** synchronous division, intraspecific competition, quasi-stationary approximation, frequency function.