

**ПОСТРОЕНИЕ РЕШЕНИЙ МОДЕЛИ ХЕМОСТАТА ДЛЯ ОДНОГО  
ПИТАТЕЛЬНОГО РЕСУРСА  
BUILDING SOLUTIONS OF THE CHEMOSTAT'S MODEL FOR A NUTRIENT  
RESOURCE**

**А. В. Чичурин<sup>1,2</sup>, Е. Н. Швычкина<sup>3</sup>**

**A. V. Chichurin, A. N. Shvychkina**

<sup>1</sup>КУЛ, г. Люблин, Польша, <sup>2</sup>УО «Брестский государственный университет», г. Брест, Беларусь

<sup>3</sup>УО «Брестский государственный технический университет», г. Брест, Беларусь

**Аннотация.** В работе рассматривается система трех дифференциальных уравнений первого порядка, описывающая динамическую модель, называемую хемостатом Михаэлиса-Ментена в случае, когда константы Михаэлиса-Ментена для обеих популяций конкурирующих микроорганизмов равны. Для такой системы ищутся решения с конечными начальными условиями, принимающие только положительные значения. Поставленная задача сводится к решению одного дифференциального уравнения первого порядка, которое может быть сведено к уравнению Бриот и Буке. Для конкретных значений параметров системы найдены решения в виде отрезков ряда Тейлора. Приводится визуализация и сравнение полученных таким образом решений.

**Abstract.** In this work we consider the dynamic model which is called the Michaelis-Menten chemostat in the case when the Michaelis-Menten constants for competitive microorganisms are equal. The model includes the system of three differential equations of the first order. For such differential system we solve a problem about finding positive solutions with the finite initial conditions. The solution to our problem reduces to the integration of the differential equation of the first order which can be transformed to the Briot-Bouquet equation. For the given values of the system's parameters we obtain solutions in the form of the segments of the Taylor series. The visualization and comparison of the solutions obtained in such a manner are provided.

**Ключевые слова:** компьютерное моделирование хемостата, дифференциальное уравнение, решение, визуализация решений.

**Keywords:** computer modeling of the chemostat, differential equation, solution, visualization of solutions.

**Введение.** Моделирование задачи с конкурирующими популяциями микроорганизмов является одной из наиболее сложных в математической биологии. Существует несколько факторов определяющих характер конкуренции, поэтому моделирование взаимодействия популяций микроорганизмов между собой с учетом этих факторов осуществляется достаточно трудно. Одним из способов взаимодействия микроорганизмов является биологический процесс, называемый хемостатом, при котором осуществляется непрерывное культивирование микроорганизмов, основанное на поддержании в питательной среде оптимальной для их экспоненциального роста концентрации необходимых субстратов. Развитие метода описания хемостатного культивирования показывает [7], что в процессе такого взаимодействия полностью удается управлять действием любого фактора в присутствующей среде. А именно, можно смоделировать действие интересующего фактора: от едва заметного замедления роста микроорганизмов до глубокого стресса, который может привести к гибели одной или более популяций.

Процесс хемостата является основным лабораторным аппаратом, исследование которого занимает важное место в математической экологии. Это связано с множеством прикладных задач, описываемых этим процессом. Так, например, модель простого озера – идеальное место для изучения конкуренция в наиболее простой форме – «эксплуататорской» конкуренции. Хемостат также используется при описании модели процесса очистки сточных вод. Он играет также центральную роль в ряде процессов брожения, в частности, при промышленном производстве продуктов генетически измененных организмов (например, в производстве инсулина) [4].

В простейших моделях, когда в хемостате конкурируют две или более популяции «эксплуататорским» образом для одного лимитируемого субстрата, происходит вымирание всех популяций, за исключением одной. Такая ситуация возникает при заданных постоянных значениях параметров хемостата, а именно, скорости вымывания и входной концентрации питательного субстрата. Такое конкурентное взаимодействие описано в работах [4], [7],[8]. В этих же работах было доказано, что теоретически возможно краткосрочное сосуществование двух или более популяций, питающихся одним ограниченным субстратом. В природе присутствуют примеры, которые демонстрирует сосуществование нескольких популяций, причем довольно длительное [2].

В данной работе мы рассматриваем систему трех дифференциальных уравнений первого порядка, описывающую динамическую модель, называемую хемостатом Михаэлиса-Ментена ([4], [8]).

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

Здесь искомая функция  $s(t)$  обозначает плотность питательного вещества, функции  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  – плотности микроорганизмов в момент времени  $t$ , параметры  $m_i \geq 0$  ( $i=1, 2$ ) [моль/л/сек] определяют максимальную скорость роста  $i$ -й популяции, а числа  $a_i \geq 0$  ( $i=1, 2$ ) [моль/л] – константы Михаэлиса–Ментена обозначают плотность субстрата, при которой удельная скорость роста  $-\frac{m_i S}{a_i + S}$  для  $i$ -й популяции равна половине максимального значения  $m_i$  (т.е. определяется показатель того, насколько организм процветает при низкой концентрации).

В данной работе ищутся решения системы (1), удовлетворяющие начальным условиям

$$s(0) = s_0 \geq 0, \quad x_1(0) = x_1^0 \geq 0, \quad x_2(0) = x_2^0 \geq 0 \quad (2)$$

для достаточно больших промежутков времени (в том числе возможен бесконечно большой временной интервал). Начальные концентрации искомым функций, определяемые из условий (2), являются неотрицательными в силу биологического характера задачи. Поэтому решения задачи Коши (1), (2) также должны быть неотрицательными функциями времени, т.е. должны выполняться неравенства  $s(t) \geq 0$ ,  $x_1(t) \geq 0$ ,  $x_2(t) \geq 0$ ,  $t \in [0, +\infty)$ .

Основной математический результат для модели хемостата Михаэлиса-Ментена может быть сформулирован в виде следующей теоремы, доказательство которой приведено, например, в монографии [4]. Предварительно определим соотношения

$$\lambda_i = \frac{a_i}{m_i - 1} \quad (i=1,2),$$

называемыми *безубыточными концентрациями*.

**Теорема 1.** Пусть коэффициенты системы (1) удовлетворяют неравенствам

$$m_i > 1 \quad (i=1,2), \quad 0 < \lambda_1 < \lambda_2 < 1. \quad (3)$$

Тогда для любого решения системы (1) с начальными концентрациями  $x_1(0) > 0$ ,  $x_2(0) > 0$  выполняются предельные соотношения

$$\lim_{t \rightarrow \infty} s(t) = \lambda_1, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} x_1(t) = 1 - \lambda_1, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) = 0.$$

Таким образом, в процессе хемостата с течением времени либо обе популяции вымирают, либо выживает только одна из них, имеющая наименьшее значение параметра  $\lambda_i$  ( $i=1, 2$ ). При выполнении равенства  $\lambda_1 = \lambda_2$  теоретически возможно сосуществование обеих популяций, однако этот случай с биологической точки зрения считается сложно реализуемым [4], и обычно, не рассматривается.

В работе [1] для систем вида (1) рассматривался метод решения, основанный на редукции к системе Брио и Буке второго порядка.

#### Постановка и решение задачи.

В данной статье для системы (1) с коэффициентами, удовлетворяющими условиям (3),  $a_1 = a_2$  ищутся решения, удовлетворяющие заданным условиям (2) и принимающие только положительные значения. Без ограничения общности можно принять, что  $m_2 = \mu m_1$ , где  $\mu$  – действительное положительное число, отличное от единицы. При рассматриваемых параметрических условиях система (1) примет следующий вид

$$\left\{ \begin{array}{l} s' = 1 - s(t) - \frac{m_1 x_1(t) s(t)}{a_1 + s(t)} - \frac{\mu m_1 x_2(t) s(t)}{a_1 + s(t)}, \\ x_1'(t) = \left( \frac{m_1 s(t)}{a_1 + s(t)} - 1 \right) x_1(t), \\ x_2'(t) = \left( \frac{\mu m_1 s(t)}{a_1 + s(t)} - 1 \right) x_2(t). \end{array} \right. \quad (4)$$

Таким образом, для системы (4), (3) будем искать решения, принимающие положительные значения и удовлетворяющие начальным условиям (2).

Сведем решение поставленной задачи к решению одного дифференциального уравнения первого порядка относительно функции  $x_1(t)$ .

Для этого складываем все три уравнения системы (1). В результате получим неполное дифференциальное уравнение первого порядка относительно функции  $\Delta(t) = s(t) + x_1(t) + x_2(t)$  вида

$$\Delta'(t) = 1 - \Delta(t).$$

Интегрируя последнее уравнение, находим его решение  $\Delta(t) = 1 + C_1 e^{-t}$ , где  $C_1$  – произвольная постоянная, или

$$s(t) = 1 + C_1 e^{-t} - x_1(t) - x_2(t), \quad (5)$$

Исключим из второго и третьего уравнений системы (4) функцию  $s(t)$  и получим уравнение

$$\mu m_2 x_2(t)(x_1(t) + x_1'(t)) = m_2 x_1(t)(x_2(t) + x_2'(t)),$$

которое (в силу положительности решений) можно переписать в виде

$$\mu - 1 + \frac{x_1'(t)}{x_1(t)} - \frac{x_2'(t)}{x_2(t)} = 0. \quad (6)$$

Проинтегрируем уравнение (6). После преобразований запишем функцию  $x_2(t)$  в виде

$$x_2(t) = e^{(\mu-1)t} x_1^\mu(t). \quad (7)$$

Используя найденные функциональные соотношения (5) и (7) между функциями  $s(t)$ ,  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$ , перепишем первое уравнение системы (4) в виде

$$x_1'(t) = \frac{x_1(t)(a_1 e^t + (m_1 - 1)(C_1 - e^t + e^t x_1(t) + e^{\mu t} x_1^\mu(t)))}{C_1 - e^t - e^t a_1 + e^t x_1(t) + e^{\mu t} x_1^\mu(t)}. \quad (8)$$

Имеет место следующая теорема.

**Теорема 2.** Решение системы (4) сводится к решению уравнения (8). Более точно, решение системы (4), удовлетворяющее условиям (2) имеет вид (5), (7), (8), где  $a_1, m_1, \mu$  – положительные числа,  $m_1 \neq 1, \mu \neq 1$ , где  $C_1$  – произвольная постоянная.

*Замечание 1.* Дифференциальное уравнение (8) посредством замены  $e^t = \tau$  может быть записано в виде уравнения

$$\tau x_1'(\tau) = \frac{x_1(\tau)(a_1 \tau + (m_1 - 1)(C_1 - \tau + \tau x_1(\tau) + \tau^\mu x_1^\mu(\tau)))}{C_1 - \tau - \tau a_1 + \tau x_1(\tau) + \tau^\mu x_1^\mu(\tau)}. \quad (9)$$

Уравнение (9) является уравнением Брио и Буке [6]. Методы его интегрирования приведены, например, в работах [3, 6].

Для дифференциального уравнения (8) при начальных условиях (2), т.е. при  $x_1(0) = x_1^0$  выполняются условия теоремы существования и единственности, поэтому будем искать решения в виде ряда Тейлора

$$x_1(t) = x_1^0 + \sum_{k=1}^{\infty} \frac{x_1^{(k)}(0)}{k!} t^k, \quad (10)$$

который является сходящимся в окрестности точки  $t = 0$ . Чтобы определить коэффициенты разложения (10) применим к дифференциальному уравнению (8) следующую стандартную

процедуру. А именно, подставим в правую часть уравнения (8) начальное условие  $x_1(0) = x_1^0$ . В результате получим соотношение

$$x_1'(0) = x_1^0 \left( m_2 \left( \frac{a_2}{(x_1^0)^\mu + x_1^0 - a_2 - 1} + 1 \right) - 1 \right). \quad (11)$$

Продифференцируем затем по  $t$  правую часть уравнения (8) и подставим в полученное выражение значение  $x_1'(0)$  из (11) и начальные условия (2). В результате получим еще одно соотношение

$$x_1''(0) = \frac{a_2^2 x_1^0}{\left( (x_1^0)^\mu + x_1^0 - a_2 - 1 \right)^2} \left( \frac{3 \left( (x_1^0)^\mu + x_1^0 - 1 \right) - m_2 \left( 3 \left( (x_1^0)^\mu + x_1^0 \right) - 2 \right)}{(x_1^0)^\mu + x_1^0 - a_2 - 1} \right) - \frac{a_2 \left( (x_1^0)^\mu + x_1^0 - 1 \right) \left( m_2 \left( m_2 \left( \mu (x_1^0)^\mu + x_1^0 \right) - 3 \left( (x_1^0)^\mu + x_1^0 \right) + 2 \right) + 2 \left( (x_1^0)^\mu + x_1^0 - 1 \right) \right)}{(x_1^0)^\mu + x_1^0 - a_2 - 1} - \frac{a_2^3}{(x_1^0)^\mu + x_1^0 - a_2 - 1} + (m_2 - 1)^2 \left( (x_1^0)^\mu + x_1^0 - 1 \right)^2. \quad (12)$$

Продолжая действовать аналогичным образом, найдем необходимое количество коэффициентов для отрезка Тейлора разложения (10). Подставим затем найденный отрезок Тэйлора в уравнения (5) и (7). В результате найдем решение системы (4), в которой начальные условия для функций  $s(t)$ ,  $x_2(t)$  примут вид

$$\begin{aligned} s(0) &= 1 - x_1^0 - (x_1^0)^\mu, \\ x_2(0) &= (x_1^0)^\mu. \end{aligned}$$

Проиллюстрируем действие описанной выше процедуры на конкретном примере.

**Пример.** Определим вид решений (5), (7), (10) системы (4) для следующих значений параметров

$$m_1 = 1.3, \quad a_1 = 0.2, \quad x_1^0 = .07, \quad \mu = 0.96. \quad (13)$$

Поскольку  $\mu = \frac{m_2}{m_1}$  и  $a_1 = a_2$ , то безубыточные концентрации соответственно будут равны

$\lambda_1 = 0.6667$ ,  $\lambda_2 = 0.8065$ . Подставим параметры (13) и найденные значения  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  в разложения функций  $s(t)$ ,  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$ .

$$\begin{aligned} s(t) &= 0.92999 + 2.886 \times 10^{-8} t^4 + 4.939 \times 10^{-7} t^3 - 0.000060565^2 - 0.00370198 - \\ &\quad - e^{-0.04t} \left( 0.07 + 0.00370198 + 0.000060565^2 - 4.939 \times 10^{-7} t^3 - 2.886 \times 10^{-8} t^4 \right)^{0.96}, \quad (14) \\ x_1(t) &= 0.07 + 0.00370198 + 0.000060565^2 - 4.939 \times 10^{-7} t^3 - 2.886 \times 10^{-8} t^4, \\ x_2(t) &= e^{-0.04t} \left( 0.07 + 0.00370198t + 0.000060565t^2 - 4.939 \times 10^{-7} t^3 - 2.886 \times 10^{-8} t^4 \right). \end{aligned}$$

Эти разложения получены с помощью описанной выше процедуры. При этом мы ограничились в разложении (14) пятью не нулевыми слагаемыми.

При помощи системы *Mathematica* [5] изобразим графики найденных решений на одной координатной плоскости (рис.1)

*Замечание 2.* В найденном решении  $x_1(t)$  мы ограничились пятью слагаемыми из тех соображений, что начиная с пятого приближения значения функции  $x_1(t)$  по отношению к более высоким приближениям незначительно отличаются друг от друга на заданном промежутке времени. Этот факт проиллюстрирован на рисунке 2: на промежутке  $t \in [0, 30)$  значения функции  $x_1(t)$  для четвертого и пятого приближений практически совпадают.

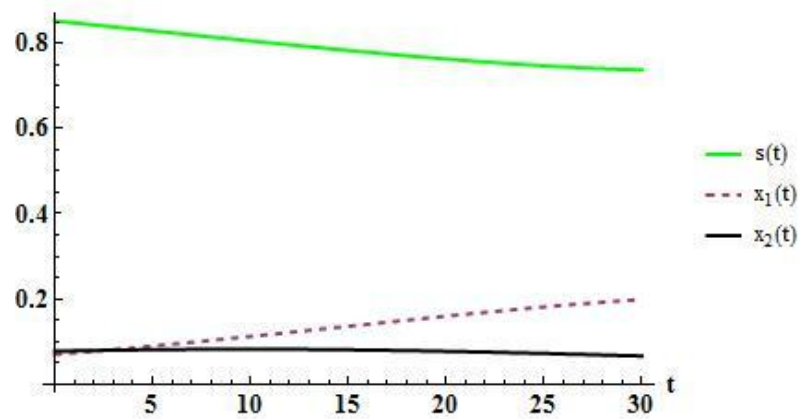


Рис.1. Для параметров  $m_1 = 1.3$ ,  $m_2 = 1.248$ ,  $a_1 = a_2 = 0.2$  и начальных условий  $s^0 = 0.92999$ ,  $x_1^0 = 0.07$ ,  $x_2^0 = 0.07786$  наблюдается кратковременное сосуществование обоих микроорганизмов.

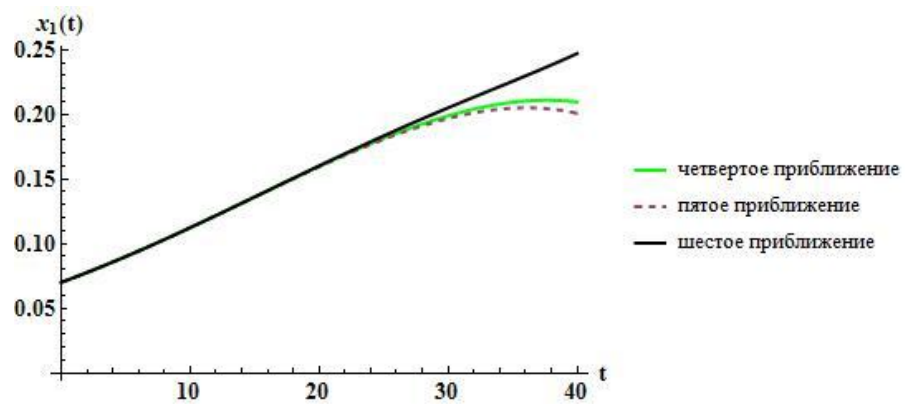


Рис.2. Графики функции  $x_1(t)$  для различных отрезков ряда Тейлора (приближений).

Используя найденный вид начальных условий (11), (12) для решения  $x_1(t)$  и воспользовавшись визуализационными возможностями системы *Mathematica*, смоделируем поведение первого микроорганизма в зависимости от значений входящих в решение параметров.

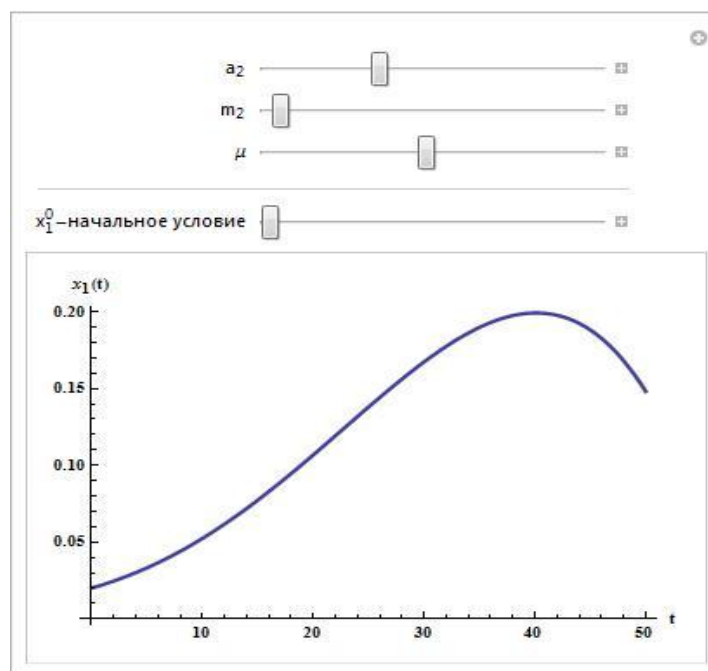


Рис.3. График функции  $x_1(t)$  при значениях параметров  $m_1 = 1.3$ ,  $a_1 = a_2 = 0.172$ ,  $\mu = 1.23$ ,  $x_1^0 = 0.2$ ,  $t = 50$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Chichurin, A.* Finding the solutions with the infinite limite properties for the third order normal system of differential equations using the *Mathematica* system/ A. Chichurin, A. Shvychkina // (Siedlece, 24-28 October 2011) 7<sup>th</sup> Interntional Symposium on Classical and Celestial Mechanics (CCMECH'2011) Book of the Abstracts, Wydawnictwo Collegium Mazovia, Siedlce, 2011. pp. 23-24.
2. *Hsu, S. B.* A mathematical theory for single-nutrient competition in continuous cultures of microorganisms / S. B. Hsu, S. Hubbell, P. Waltman, SIAM J. Appl. Math. 32, 1977. pp. 366-383.
3. *Hukuhara H.* Equations differentiales ordinaires du premier ordre dans le champ complexe / H. Hukuhara, T. Kimura, T. Matuda – Publ. Math. Soc. Of Japan, 1961, – 155 p.
4. *Smith, H.L.* The theory of chemostat: dynamics of microbial competition / H.L. Smith, P. Waltman. – Cambridge University Press, 1995. – 313 p.
5. *Wolfram Web Resources* [Electronic resource] / ed. S. Wolfram. – Champaign, 2013. – Mode of access: [www.wolfram.com](http://www.wolfram.com) – Date of access: 1.06.2013.
6. *Айнс Э.* Обыкновенные дифференциальные уравнения / Э. Айнс. – Харьков: ГНКТП, 1939. – 719 с.
7. *Варфоломеев С.Д.* Биокинетика. Практический курс / С.Д. Варфоломеев, К.Г. Гуревич. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. – 720 с.
8. *Заславский Б.Г.* Управление экологическими системами / Б.Г. Заславский, Р. А. Полуэктов. – Наука. Гл. ред. физ-матлит, 1988. – 296 с.