

Лекция 7

Микробты популяциялар - модельдеу мен басқару объектісі. Моно үлгісі

Мақсаты: микроорганизмдердің өсуін сипаттайтын бақыланатын математикалық модель құру, культиватордағы стационарлық режимдер мен өтпелі процестерді зерттеу.

**Биомедицинадағы математикалық
модельдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Микробиология - заманауи биологияның математикалық модельдеу ғылыми зерттеудің тиімді құралына айналған санаулы бағыттарының бірі. Сонымен қатар, математикалық модельдер биотехнологиялық процестерді басқару құралы ретінде микроорганизмдердің биотехнологиялық өндіріс практикасында берік орын алады.

Біз микробиологиялық жүйелердің негізінде ғана емес, сонымен қатар барлық математикалық биологияның негізгі модельдері болып табылатын модельдерге тоқталамыз, соның ішінде популяция динамикасын модельдеу, иммундық процестерді модельдеу және т.б.

Микроорганизмдер - бұл бір клеткалы организмдер, олардың бетінің (поверхность) көлеміне қатынасы жоғары, сондықтан қоршаған ортамен алмасу процесінің қарқымдылығы жоғары. Осыған байланысты:

- микроорганизмдердің көбеюінің қарқыны жоғары,
- биомассаның өсуі жылдам,
- микробты популяциялардың өсу қарқыны жоғары,
- микробтық бірлестіктердегі микроэволюциялық процестердің қарқыны жоғары.

**Биомедицинадағы математикалық
модельдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**

Мұның бәрі микробты популяцияны популяция мен эволюциялық процестерді зерттеудің ғылыми нысаны ретінде де өте тартымды етеді. Микробтық популяцияны математикалық сипаттау үшін әдетте дифференциалдық теңдеулердің аппараты қолданылады. Микробиологиялық жүйелерге қатысты мұндай сипаттама құрлықтағы және судағы жоғары организмдерге қарағанда әлдеқайда негізделген. Микробтық популяциялардың санының көп болуына байланысты оларға концентрация ұғымы қолданылады.

Биотехнологиялық процесті басқару үшін қажетті шарттар:

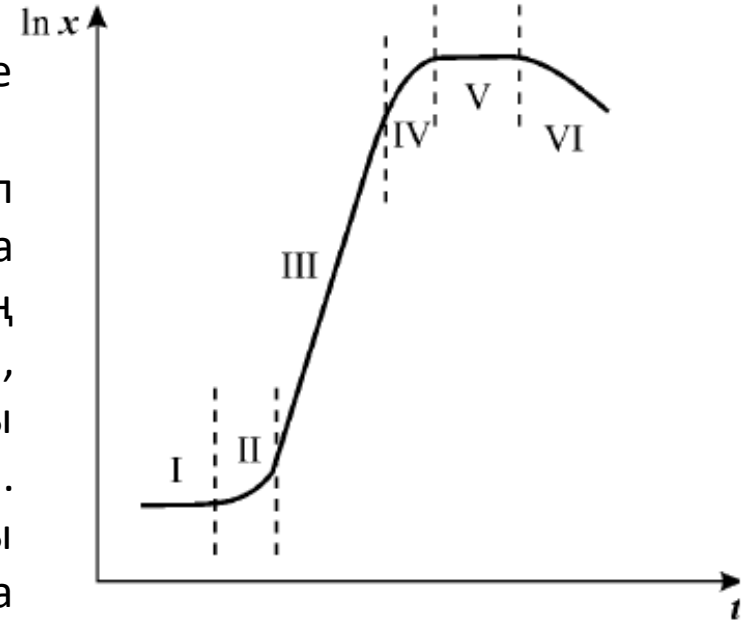
- микроорганизмдердің дақылдарының бақыланатын өсуін сипаттайтын модельді тұжырымдау,
- басқару параметрлерін анықтау,
- алға қойылған мақсатты анықтау.

Мысалы, мақсат - егіннің өсу қарқынын максимизациялау немесе бүкіл өсу кезеңінде биомассаны максимизациялау, немесе қопсытқыштың тұрақты күйге жеткен уақытын азайту болуы мүмкін. Осыған байланысты сәйкес мақсаттық функция математикалық түрде тұжырымдалуы тиіс. Осы мақсат функциясының экстремумына қол жеткізуге мүмкіндік беретін басқару параметрлерінің мәндерін табу - басқару есебі болып табылады.

Микроорганизмдердің үздіксіз өсуі

Микроорганизмдердің өсуінің қисығы 7.1. суретінде келтірілген.

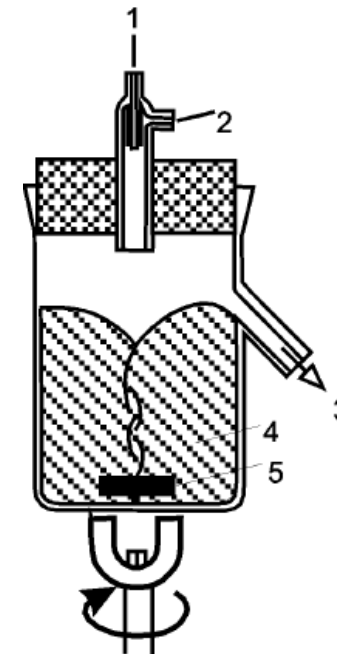
Өсіру процестері периодты және үздіксіз болып бөлінеді. Периодты режимде культиваторға микроорганизмдердің (субстраттардың) және биомассаның кейбір «тұқымдарының» өсуіне қажет барлық заттар беріледі, содан кейін микроорганизмдер популяциясы өз заңдылықтары бойынша өсіп дамиды. Белгілі бір уақытта биомасса алынады. Содан кейін процесс қайталанады. Осылайша, биомассаны жинау мезгіл-мезгілмен жүзеге асырылады және әр периодта популяция өсудің барлық сатыларынан өтеді.



Сурет 7.1. Периодтық өсірудегі микроорганизмдердің өсу қисығы. I - артта қалу фазасы; II- өсудің жеделдеу фазасы; III - экспоненциалды өсу фазасы; IV - өсудің тежелу фазасы; V - стационарлық фаза; VI – дақылдың алыну кезеңі

Микроорганизмдердің үздіксіз дақылдары дегеніміз - қоректік орта үнемі қосылып, құрамының бір бөлігі, оның ішінде тірі организмдер - биомасса үнемі алынып отырылады. Бұл жағдайлар табиғи ағын жүйелерін имитациялайды. Алайда, табиғи жүйелерден айырмашылығы, өндірістік зертханалардағы қондырғылардағы үздіксіз микробтардың дамуы бақыланады және оларды тұрақтандыруға болады. Бұл - түрлердің және олардың қауымдастықтарының популяция заңдылықтарын зерттеуге, микроэволюциялық процестерін байқауға мүмкіндік береді.

Микроорганизмдер, әсіресе автотрофты бактериялар мен ашытқылар үшін өсу шарттары өте қарапайым. Олар тұздар мен қарапайым органикалық қосылыстардың ерітіндісі болып табылатын сұйық ортада өсіріледі. Қопсытқыш тұрақты температурада ұсталады және араластырылады, және зарарсыздандырылған орта резервуардан үнемі беріледі (7.2-сурет).



Сурет 7.2. 1 - реттегіш, 2 - субстрат беру, 3 - субстрат пен биомасса қоспасының ағып кетуі (жуу), 4 - культиватор ішіндегі дақыл, 5 - араластырғыш

Микробиологияда модельдер құру кезінде микроорганизмдердің концентрациясы да, әртүрлі еритін органикалық және бейорганикалық заттар концентрациясы да (субстраттар, ферменттер, өнімдер) тең айнымалылар ретінде қолданылады.

Микробиологияда модель құруда эмпирикалық тәсіл қабылданған. Жасушалардың өсуіне әсер ететін барлық факторлардың ішінен шектеуші фактор таңдалады және өсу жылдамдығының осы фактор концентрациясына тәуелділігі тәжірибе жүзінде анықталады.

Жалпы, үздіксіз жасуша концентрациясының кинетикасы келесі теңдеумен сипатталады:

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu - v). \quad (7.1)$$

Мұндағы x - қопсытқыштағы жасушалардың концентрациясы, μ - популяцияның көбеюін сипаттайтын функция. Бұл x жасушаларының концентрациясына, субстрат концентрациясына (әдетте S деп белгіленеді), температураға, ортаның рН-на және басқа факторларға байланысты болуы мүмкін; v жуу жылдамдығы.

жақсы араласқан дақылдарда жуу жылдамдығы тек ағын жылдамдығына байланысты. Егер қопсытқыштың көлемі V , ал түсу жылдамдығы f болса, онда сұйылту деп аталатын мән $D = f/V$ содан кейін қопсытқыштан (культуратор) микроорганизмдердің жуылу жылдамдығы келесідей анықталады:

$$v = -D. \quad (7.2)$$

Жасушалардың жуылуын ескермесе, биомассаның өсуі келесі теңдеумен сипатталады:

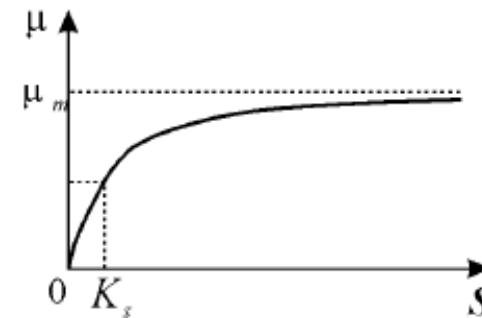
$$\frac{dx}{dt} = \mu x. \quad (7.3)$$

Қоректік заттардың шексіз ресурстары бар жағдайда μ мәні тұрақты, ал (7.2) теңдеуі жасуша популяциясының экспоненциалды өсуін сипаттайды. Егер қандай да бір себептер өсуді шектей бастаса, μ мәні төмендейді. микробиологиялық жүйелер үшін, әдетте, өсуді шектейтін субстрат концентрациясы болып табылады. Ұсынған қоректік субстраттағы дақылдың өсу қарқынын ескеретін кең таралған Моно формуласы:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_S + S} x. \quad (7.4)$$

Мұнда μ_m - берілген жағдайда микроорганизмдердің өсуінің максималды жылдамдығы; K_S - тұрақты, оның мәні субстрат концентрациясының μ_m айнымалысының максимумының жартысына тең кездегі мәні.

Субстрат концентрациясының өсу жылдамдығының μ функциясына тәуелділігі 7.3. суретінде көрсетілген.



Сурет 7.3. Субстрат концентрациясының өсу жылдамдығының μ функциясына тәуелділігі

Моно теңдеуінің формасы ферментативті кинетикадан алынған Михаэлис - Ментен формуласына ұқсас. Бұл тек формальды ұқсастық емес. Кез-келген жасушаның тіршілік әрекеті ферментативті процестерге негізделген. Биомассаның өсу жылдамдығы, сайып келгенде, метаболизм торындағы тосқауылдағы ферменттің шекті субстратты өңдеу жылдамдығымен анықталады. Бірлік биомассаның ферменттің концентрациясы E_0 -ге тең болсын. Содан кейін, Михаэлис заңы бойынша, бірлік биомассада субстрат өзгеру жылдамдығы келесі формула бойынша анықталады:

$$\frac{1}{x} \frac{dS}{dt} = -\frac{kE_0 S}{K_m + S} \quad (7.5)$$

Мұндағы K_m - Михаэлис тұрақтысы, k - реакция жылдамдығының тұрақтысы. Субстраттың жалпы кему жылдамдығы келесідей болмақ:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{kE_0 S x}{K_m + S} \quad (7.6)$$

Биомассаның өсуі субстраттың жоғалуына пропорционалды деп есептейік

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{1}{\alpha} \frac{dS}{dt}. \quad (7.7)$$

Егер $K_0 = K_m$ және $\mu_m = kE_0/\alpha$ онда (7.4) формуласын аламыз.

(7.4) және (7.6) формулаларының маңызды айырмашылықтары бар. (7.6) Михаэлис-Ментен формуласы жеке ферментативті реакцияны білдіреді, оған кіретін барлық тұрақтылар сәйкес биохимиялық реакциялардың жылдамдықтары арқылы өрнектеледі. (7.4) Моно формуласында K_S и μ_m жылдамдық тұрақтыларының тиімді мәндері болып табылады және олар дақылдың өсу жылдамдығының қоректік субстрат концентрациясына эмпирикалық тәуелділігімен анықталады.

Микроорганизмдердің белгілі бір культурасын модельдеу кезінде көбінесе шектейтін факторды бөліп алу қиынға соғады. Мұнда әр түрлі заттардың еру коэффициенттерінің немесе жасуша мембраналарының өткізгіштігінің осы заттарға қатынасы үлкені рөл атқарады. (7.4) формуласындағы шектеуші субстратты тек арнайы жасалған эксперименттер арқылы алуға болады.

Сұрақтар:

1. Биологиялық процесті бақылау үшін қандай жағдайлар қажет;
2. Микроорганизмдердің өсу фазаларын атаңыз;
3. Өсірудің үздіксіз және топтамалық түрлерінің айырмашылықтарын атаңыз;
4. Моно формуласын түсіндіріңіз;
5. Үздіксіз араластырумен концентрацияның динамикасының моделін сипаттаңыз (Моно моделі);
6. Қопсытқыштағы концентрация динамикасының режимдерін атаңыз.

Әдебиет: негізгі, қосымша.

1 Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическим моделям в биологии (изд. 2-е, испр. и дополн.) Издательство РХД, 2011 г. 560 стр. ISBN 978-5-93972-847-8.

2 Murry J.D. Mathematical Biology, New York, Springer-Verlag, 3d edition, vol. I, 2007, vol. II, 2008.

3. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. Москва, «Мир», 1983

4. Маусымбекова С.Д. Биомедицинадағы математикалық моделдеу. Қазақ университеті, 2018, Алматы.

**Биомедицинадағы математикалық
моделдеу, қауымдастырылған
профессор Маусымбекова С.Д.**