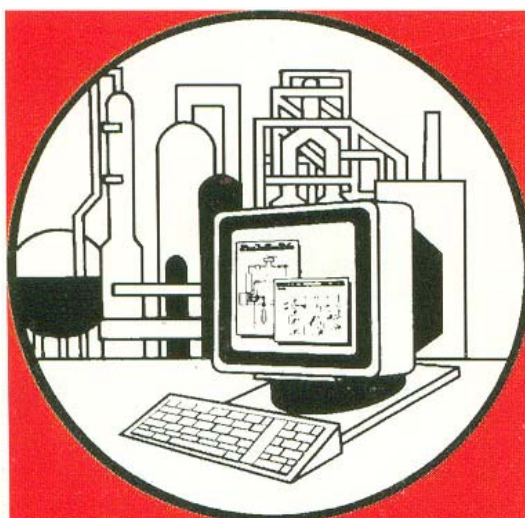


**Д.С. Дворецкий, С.И. Дворецкий,
Е.И. Муратова, А.А. Ермаков**

**КОМПЬЮТЕРНОЕ
МОДЕЛИРОВАНИЕ
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И СИСТЕМ**



◆ ИЗДАТЕЛЬСТВО ТГТУ ◆

Министерство образования и науки Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
"Тамбовский государственный технический университет"

Д.С. Дворецкий, С.И. Дворецкий, Е.И. Муратова, А.А. Ермаков

**КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И СИСТЕМ**

Утверждено Ученым советом университета в качестве учебного пособия для студентов специальностей 240801, 240902, 260601 и магистрантов направления 150400 очной и заочной форм обучения



Тамбов
Издательство ТГТУ
2005

УДК ←966-01
ББК 51.001.57
К63

Рецензенты:

Доктор технических наук, профессор ТГУ им. Г.Р. Державина
А.А. Арзамасцев

Доктор технических наук, доцент ТГТУ
Е.Н. Туголуков

К63 Компьютерное моделирование биотехнологических процессов и систем: Учеб. пособие / Д.С. Дворецкий, С.И. Дворецкий, Е.И. Муратова, А.А. Ермаков. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн.

ун-та, 2005. 80 с.

Рассматриваются различные аспекты компьютерного моделирования биотехнологических процессов и систем – от постановки задач и разработки математических моделей до их компьютерной реализации и интерпретации полученных результатов. Приведены общие сведения о математических моделях и компьютерном моделировании, представлена современная методология компьютерного моделирования биотехнологических процессов и систем. Представлены математические модели кинетики процессов непрерывного культивирования микроорганизмов, биотрансформации и биокатализа, мембранного разделения продуктов биосинтеза, биотехнологических процессов в медицине.

Предназначено для студентов очной и заочной форм обучения специальностей «Пищевая биотехнология», «Основные процессы химических производств и химическая кибернетика», «Машины и аппараты пищевых производств», «Машины и аппараты химических производств» и магистрантов направления «Технологические машины и оборудование».

УДК ←966-01
ББК 51.001.57

ISBN 5-8265-0437-4

© Дворецкий Д.С., Дворецкий С.И.

Муратова Е.И., Ермаков А.А., 2005

© Тамбовский государственный

технический университет (ТГТУ), 2005

Учебное издание

ДВОРЕЦКИЙ Дмитрий Станиславович,
ДВОРЕЦКИЙ Станислав Иванович,
МУРАТОВА Евгения Ивановна,
ЕРМАКОВ Александр Анатольевич

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И СИСТЕМ

Учебное пособие

Редактор З.Г. Чернова

Инженер по компьютерному макетированию М.Н. Рыжкова

Подписано к печати 12.12.2005.

Формат 60 × 84/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman. Объем: 4,65 усл. печ. л.; 4,66 уч.-изд. л.

Тираж 100 экз. С. 815

Издательско-полиграфический центр
Тамбовского государственного технического университета
392000, Тамбов, Советская, 106, к. 14

ВВЕДЕНИЕ

Вряд ли в настоящее время можно найти студента технического вуза, который бы не смог объяснить, что такое *математическое моделирование*. Оно все глубже проникает не только в технику, но и во все сферы человеческой деятельности. Однако этот термин пока не имеет общепринятого формального (как это положено в математике) определения, и его границы в смысловом отношении еще нечетко очерчены. Такая ситуация характерна для любого научного направления на стыке его становления и быстрого развития.

С достаточно общих позиций *математическое моделирование* можно рассматривать как один из самых мощных методов и инструментов познания, анализа и синтеза, которым располагают специалисты, ответственные за разработку и функционирование сложных технических устройств и технологических объектов (например, процессов, аппаратов и систем биотехнологии). Идея *математического моделирования* состоит в замене реального объекта его «образом» – *математической моделью* – и в дальнейшем изучении модели с целью получения новых знаний об этом объекте. При этом у исследователя появляется возможность экспериментировать с моделью объекта даже в тех случаях, когда делать это на реальном объекте практически невозможно или нецелесообразно. Работа не с самим объектом (явлением, процессом), а с его математической моделью дает возможность относительно быстро и без существенных затрат исследовать его свойства и поведение в любых мыслимых ситуациях (преимущества теории). В то же время вычислительные (имитационные) эксперименты с моделями объектов позволяют подробно и глубоко изучать объекты в достаточной полноте, недоступной чисто теоретическим подходам (преимущества эксперимента) [1].

Основу современного кибернетического подхода к решению задач анализа и синтеза биотехнологических объектов составляет системный анализ [2]. Сущность системного анализа определяется его стратегией, в основе которой лежат общие принципы, применимые к решению любой системной задачи. К ним можно отнести: 1) четкую формулировку цели исследования, постановку задачи по достижению заданной цели и определение критерия эффективности решения задачи; 2) разработку развернутой стратегии исследования с указанием основных этапов и направлений в решении задачи: последовательно-параллельное продвижение по всему комплексу взаимосвязанных этапов и возможных направлений; организацию последовательных приближений и повторных циклов исследований на отдельных этапах; принцип нисходящей иерархии анализа и восходящей иерархии синтеза при решении составных частных задач. При этом формализация системы осуществляется с помощью математической модели, отображающей связь между *выходными переменными* системы, ее *внутренними параметрами* и *входными переменными*, в том числе *управляющими* и *возмущающими воздействиями*.

Методология *математического моделирования* предусматривает тщательную отработку моделей. Обычно, начав с очень простой модели, постепенно продвигаются к более совершенной ее форме, отражающей сложную природу изучаемого объекта более точно. Искусство моделирования состоит в способности анализировать проблему, выделять из нее путем абстракции наиболее существенные черты, выбирать и должным образом модифицировать предположения, характеризующие объект (систему), а затем отрабатывать и совершенствовать модель до тех пор, пока она не станет давать полезные для практики результаты. Таким образом, разработка и применение компьютерных моделей все еще в большей степени искусство, нежели наука. Следовательно, как и в других видах искусства, успех или неудача определяется не столько методом, сколько тем, как он применяется.

Развитие прикладных биотехнологий, гибких автоматизированных производственных систем и устройств и других быстро развивающихся наукоемких отраслей привели к дальнейшему усложнению разрабатываемых и эксплуатируемых технических устройств, биотехнологических процессов, аппаратов и систем. Их экспериментальная отработка стала требовать все больших затрат времени и материальных ресурсов, а в ряде случаев ее проведение в полном объеме превратилось в проблему, не имеющую приемлемого решения. В этих условиях существенно увеличилось значение расчетно-теоретического анализа характеристик таких устройств, технологий и систем. Этому способствовал и прорыв в совершенствовании вычислительной техники и численных методов, приведший к появлению современных ЭВМ с феноменальными объемом памяти и скоростью выполнения арифметических операций. В результате возникла материальная база для становления и быстрого развития *компьютерного моделирования* (математического моделирования и вычислительного эксперимента) не только в качестве расчетно-теоретического сопровождения на стадии отработки технических устройств, технологических процессов, аппаратов и систем биотехнологии, но и при их проектировании, подборе и оптимизации их экс-

платационных режимов, анализе надежности и прогнозировании отказов и аварийных ситуаций, а также при оценке возможностей форсирования характеристик и модернизации технических устройств, технологических процессов, аппаратов и систем биотехнологии. Компьютерное моделирование биотехнологических систем опирается на методологию, технологию и алгоритмизацию разработки компьютерных моделей с учетом показателей информационной неопределенности; организацию проведения компьютерного эксперимента с моделью и мультимедийного представления результатов; развитие положений интеллектуального моделирования, включающего вопросы диагностики состояния и прогнозирования эволюции систем и компьютерного анализа причинно-следственных связей на микро- и макроуровнях; отслеживание динамики функционирования основных элементов биотехнологических систем, позволяющей принимать оптимальные решения в режиме оперативного управления.

Собственно *компьютерное моделирование* представляет собой процесс конструирования модели реального объекта (системы) и постановки вычислительных экспериментов на этой модели с целью либо понять (исследовать) поведение этой системы, либо оценить эффективность различных стратегий (алгоритмов) ее функционирования с помощью реализуемых на компьютерах вычислительно-логических алгоритмов. Таким образом, процесс *компьютерного моделирования* включает и конструирование модели, и ее применение для решения поставленной задачи: анализа, исследования, оптимизации или синтеза (проектирования) биотехнологических процессов, аппаратов и систем.

В настоящее время *компьютерное моделирование* стало составной частью общих подходов, характерных для современных информационных технологий. Принципиально важно то, что *компьютерное моделирование* позволило объединить формальное и неформальное мышление и естественным образом сочетать способность ЭВМ во много раз быстрее, точнее и лучше человека делать формальные арифметические операции, отслеживать логические цепочки с удивительными свойствами человеческого интеллекта – интуицией, способностью к ассоциациям и т.д. [3]. Не менее важно и то, что современные средства интерфейса дают возможность вести с ЭВМ диалог – анализировать альтернативы, проверять гипотезы, экспериментировать с математическими моделями.

Практическая реализация возможностей *компьютерного моделирования* существенно повышает эффективность инженерных разработок особенно при создании принципиально новых, не имеющих прототипов технологических машин и приборов, материалов и технологий, что позволяет сократить затраты времени и средств на использование в технике и технологиях передовых достижений физики, химии, механики и других фундаментальных наук. Отмеченные возможности *компьютерного моделирования* еще далеко не исчерпаны, представляются достаточно перспективными и поэтому заслуживают детального рассмотрения.

1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ И КОМПЬЮТЕРНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ

Изучая сложные технологические процессы, аппараты и физико-химические явления, мы не можем учесть все факторы: какие-то оказываются существенными, а какими-то можно пренебречь. При этом выдвигается система допущений (гипотез), которая тщательно обосновывается и позволяет выявить и учесть при математическом описании наиболее характерные черты исследуемого объекта. В результате формируется математическая модель исследуемого технологического объекта.

В процессе компьютерного моделирования исследователь имеет дело с тремя объектами: системой (реальной, проектируемой, воображаемой), математической моделью и программой ЭВМ, реализующей алгоритм решения уравнений модели. Традиционная схема компьютерного моделирования как единого процесса построения и исследования модели, имеющего соответствующую программную поддержку, может быть представлена в виде совокупности этапов. Исходя из того, что компьютерное моделирование применяется для исследования, оптимизации и проектирования реальных технологических объектов (систем), можно выделить следующие этапы этого процесса [4]:

- 1) определение объекта – установление границ, ограничений и измерителей эффективности функционирования объекта;
- 2) формализацию объекта (построение модели) – переход от реального объекта к некоторой логической схеме (абстрагирование);
- 3) определение объекта – установление границ, ограничений и измерителей эффективности функционирования объекта;

- 4) формализацию объекта (построение модели) – переход от реального объекта к некоторой логической схеме (абстрагирование);
- 5) подготовку данных – отбор данных, необходимых для построения модели, и представление их в соответствующей форме;
- 6) разработку моделирующего алгоритма и программы ЭВМ;
- 7) оценку адекватности – повышение до приемлемого уровня степени уверенности, с которой можно судить относительно корректности выводов о реальном объекте, полученных на основании обращения к модели;
- 8) стратегическое планирование – планирование вычислительного эксперимента, который должен дать необходимую информацию;
- 9) тактическое планирование – определение способа проведения каждой серии испытаний, предусмотренных планом эксперимента;
- 10) экспериментирование – процесс осуществления имитации с целью получения желаемых данных и анализа чувствительности;
- 11) интерпретацию – построение выводов по данным, полученным путем имитации;
- 12) реализацию – практическое использование модели и результатов моделирования;
- 13) документирование – регистрация хода осуществления процесса компьютерного моделирования и его результатов, а также документирование этого процесса.

Перечисленные этапы компьютерного моделирования определены в предположении, что сформулированная задача может быть решена наилучшим образом именно этим методом. Однако, это может быть не самый эффективный метод. В том случае, если задача может быть сведена к простой линейной модели и решена *аналитически*, нет никакой нужды в компьютерном моделировании. Следует изыскивать все возможные средства, подходящие для решения данной конкретной задачи, стремясь при этом к оптимальному сочетанию стоимости и желаемых результатов. Поэтому прежде чем приступить к оценке возможностей компьютерного моделирования, следует самому убедиться, что простая аналитическая модель для данного случая не пригодна.

Понятие *математической модели* (ММ), как и ряд других понятий, используемых в *математическом моделировании*, не имеет строгого формального определения. Тем не менее, в это понятие вкладывают вполне конкретное содержание, с которым, в частности, тесно связано применение математики в инженерной практике.

Этапы развития многих естественнонаучных направлений в познании законов природы и в совершенствовании техники и технологий – это построение последовательности все более точных и более полных ММ изучаемых процессов и явлений. Отвечающая реальности (адекватная) ММ является, как правило, большим научным достижением. Она позволяет провести детальное исследование изучаемого объекта и дать надежный прогноз его поведения в различных условиях. Но за адекватность ММ нередко приходится расплачиваться ее усложнением, что вызывает трудности при ее использовании. В этом случае на помощь математике и приходит современная вычислительная техника, существенно расширившая класс ММ, допускающих исчерпывающий количественный анализ.

Определение. Совокупность понятий и отношений, выраженных при помощи системы математических символов и обозначений и отражающих наиболее существенные (характерные) свойства изучаемого объекта, называют математической моделью этого объекта.

В данном случае математика выступает, по существу, в роли универсального языка науки. Его универсальность французский математик Анри Пуанкаре (1854–1912) определил всего одной фразой: «Математика – это искусство называть разные вещи одним и тем же именем».

В достаточно общем случае изучаемый технический или технологический объект (ТО) количественно можно охарактеризовать векторами $x \in R^m$, $a \in R^l$, $y \in R^n$ и $\xi \in R^k$ входных, внутренних, выходных и *неопределенных* (возмущающих) переменных (параметров) соответственно, (см. рис. 1.1).

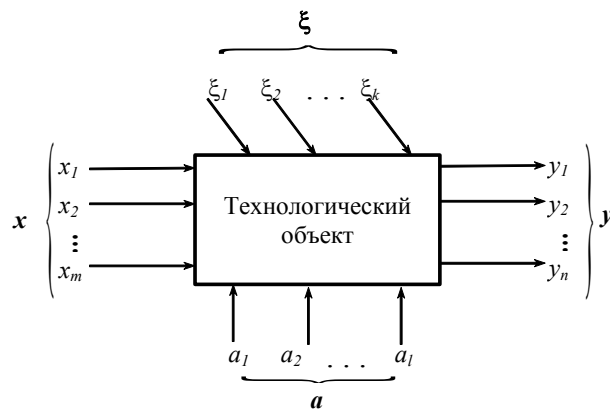


Рис. 1.1 Структурная схема технологического объекта

В этом случае математической моделью будем называть зависимость вектора выходных переменных y ТО от векторов входных переменных x , внутренних параметров a , возмущающих воздействий ξ и структуру математической модели можно представить в виде

$$F(y, x, a, \xi) = 0,$$

где $x = (x_1, x_2, \dots, x_m)$ – вектор входных переменных объекта (системы); $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ – вектор переменных состояния или выходных переменных объекта (системы); $a = (a_1, a_2, \dots, a_l)$ – вектор внутренних параметров объекта (системы); $\xi = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_k)$ – вектор *неопределенных* параметров (часть входных переменных и внутренних параметров объекта (системы), значения которых мы не знаем точно) и возмущающих воздействий (внешних параметров ТО).

Компонентами векторов x и y для биотехнологических объектов, как правило, являются расходы и составы потоков веществ, концентрации веществ, температура, давление в потоках и т.п. Кроме того, в состав выходных переменных y могут входить технико-экономические показатели исследуемого ТО, качественные показатели продукции, производимой в ТО, показатели экологической безопасности и т.д. Компонентами вектора a являются коэффициенты и параметры, характеризующие биохимические процессы в системе (константы скоростей биохимических реакций, коэффициенты тепло- и массообмена, диффузии и т.п.) и свойства перерабатываемых веществ, а также геометрические размеры и конструктивные особенности технологического оборудования.

Из сказанного ранее следует, что при изучении реально существующего или мыслимого ТО математические методы применяют к его ММ. Причем это применение будет эффективным, если свойства ММ удовлетворяют определенным требованиям. Рассмотрим основные из этих свойств.

Полнота ММ позволяет отразить в достаточной мере именно те характеристики и особенности ТО, которые интересуют нас с точки зрения поставленной цели проведения *компьютерного моделирования*. Например, модель может достаточно полно описывать протекающие в объекте процессы, но не отражать его габаритные, массовые или стоимостные показатели.

Причинно-следственную связь между нашими параметрами будем задавать с помощью множества функциональных связей $\{f\} = \Phi$ (схема на рис. 1.2), которая определена над множествами $\{x\} = X$, $\{a\} = A$, $\{\xi\} = \Xi$. Элементами множеств X, A, Y могут быть числа или функции, а элементами Φ – соответственно *функции* или *операторы*. Все множества конечны, однако число элементов в них достаточно велико.

Множество Φ , отображающее зависимости вектора выходных переменных Y технологического объекта от его входных переменных X , внутренних параметров A и возмущающих воздействий Ξ , будем называть математической моделью.

Очень часто множество Φ состоит из системы уравнений, поэтому определение математической модели объекта можно также сформулировать следующим образом: *математическая модель* – система уравнений, связывающая *выходные* параметры Y объекта с *входными* параметрами X , *внутренними* параметрами A при наличии влияния *возмущающих* параметров Ξ .

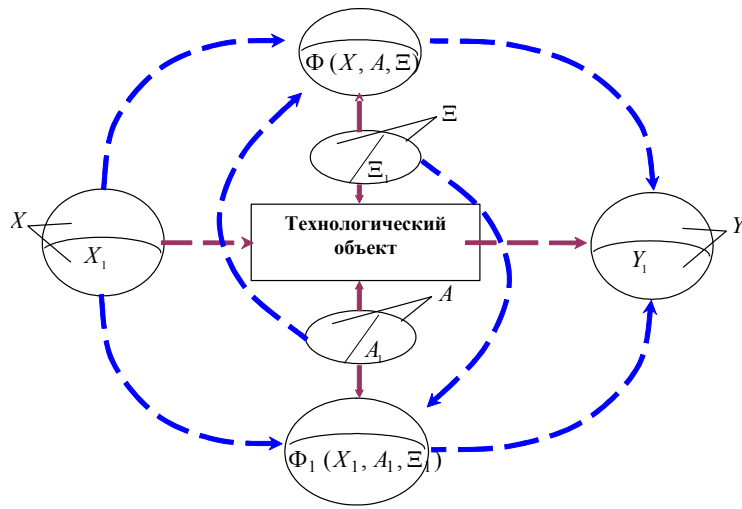


Рис. 1.2 К понятию ММ

Отсутствие однозначного правила формирования множеств X, A, Ξ (так как для каждой конкретной задачи мы должны принять свой уровень детализации описываемого явления, исходя из целей конкретной задачи) приводит к тому, что можно определить множество моделей, отражающих те или иные свойства объекта. Практические цели заставляют исследователя выделить в модели *существенные связи*, т.е. определить подмножество $\Phi_1 \subset \Phi$, что приводит к понятию полноты модели (рис. 1.2). Модель, определяемая оператором Φ , более полна, чем модель, определяемая Φ_1 .

Полнота модели определяется *допущениями*, которые мы приняли при составлении системы уравнений математической модели.

Допущения – явления, которыми мы пренебрегаем при построении ММ.

Точность ММ дает возможность обеспечить приемлемое совпадение реальных и найденных при помощи ММ значений выходных переменных ТО, составляющих вектор $y = (y_1, y_2, \dots, y_n) \in R^n$.

Пусть y_i^M и y_i^P – найденное при помощи ММ и реальное значение i выходной переменной. Тогда относительная погрешность ММ по отношению к этой переменной будет равна

$$\varepsilon_i = (y_i^M - y_i^P) / y_i^P, \quad i = \overline{1, n}.$$

В качестве скалярной оценки вектора $\varepsilon = (\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n)^T \in R^n$ можно принять какую-либо его норму, например,

$$\varepsilon = \sqrt{\sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2} \quad \text{или} \quad \varepsilon = \max_{i=1, n} |\varepsilon_i|.$$

Адекватность ММ – это способность ММ отображать выходные переменные ТО с относительной погрешностью не более некоторого заданного значения δ .

В общем смысле под адекватностью ММ понимают правильное качественное и достаточно точное количественное описание именно тех характеристик ТО, которые наиболее важны в данном конкретном случае.

В ряде прикладных областей, еще недостаточно подготовленных к применению количественных математических методов, ММ имеют, главным образом, качественный характер. Эта ситуация типична, например, для биологической и социальной сфер, в которых количественные закономерности не всегда поддаются строгой математической формализации. В таких случаях под адекватностью ММ естественно понимать лишь правильное качественное описание поведения изучаемых ТО.

Экономичность ММ оценивают затратами на вычислительные ресурсы (машинное время и память), необходимые для проведения вычислительного эксперимента с ММ на ЭВМ. Эти затраты зависят от числа арифметических операций при использовании модели, от размерности и пространства *фазовых переменных*, характеризующих состояние ТО, и других факторов.

Очевидно, что требования экономичности, высокой точности и адекватности ММ противоречивы и на практике могут быть удовлетворены лишь на основе разумного компромисса.

Робастность ММ характеризует ее устойчивость по отношению к погрешностям исходных данных, способность нивелировать эти погрешности и не допускать их чрезмерного влияния на результат вычислительного эксперимента.

Продуктивность ММ связана с возможностью располагать достаточно достоверными исходными данными. Если они являются результатом измерений, то точность их измерения должна быть не ниже, чем для тех переменных, которые получаются при использовании ММ. В противном случае ММ будет непродуктивной и ее применение для анализа конкретного ТО теряет смысл.

В зависимости от масштаба технологической системы и наших предположений о его свойствах ММ принимают конкретный вид. Можно говорить о ММ технологической машины или аппарата, технологического процесса, производства, предприятия и даже целой отрасли. Эти ММ отличаются одна от другой полнотой учета и глубиной описания различных процессов в системе, а также размерностями векторов y, x, a, ξ и вектор-функций F их связи $F(y, x, a, \xi) = 0$. Если, например, ММ аппарата содержит чаще всего не более 10 – 15 уравнений, то в модель производства, предприятия и тем более отрасли может входить несколько десятков или сотен уравнений.

При построении моделей технологических объектов обычно вводят *ограничения*, представляющие собой устанавливаемые пределы изменения значений переменных или ограничивающие условия распределения и расходования тех или иных ресурсов (энергии, материалов, запасов сырья, времени и т.п.). Они могут вводиться либо разработчиком (искусственные ограничения), либо самой системой вследствие присущих ей свойств (естественные ограничения).

Различие ММ обуславливается их предназначением, например, для исследования эффективности режимов функционирования технологических объектов; оптимизации установившихся (статических) и переходных (динамических) режимов их работы; оптимального проектирования технологических объектов и управления ими и т.п.

Поведение технологического объекта с сосредоточенными координатами y, x в статике и неизменными во времени t свойствами (стационарный объект) описывается уравнениями ММ вида

$$F [y, x, a, \xi] = 0, \quad \text{или} \quad y = f (x, a, \xi).$$

Математическая модель статики нестационарного объекта с сосредоточенными координатами (квазистационарная модель) представляет собой систему уравнений вида

$$F [y, x, a(t), \xi] \approx 0, \quad \frac{da}{dt} = f_1 (y, a, \xi).$$

Поведение технологического объекта с сосредоточенными координатами y, x в динамике и неизменными во времени t свойствами описывается уравнениями ММ вида

$$F \left[\frac{dy}{dt}, y(t), x(t), a, \xi \right] = 0, \quad \text{или} \quad \frac{dy}{dt} = f (y(t), x(t), a, \xi).$$

ММ динамики нестационарного объекта с сосредоточенными координатами представляет собой систему уравнений вида

$$F \left[\frac{dy}{dt}, x(t), a(t), \xi \right] \approx 0; \quad \frac{da}{dt} = f_1 (y(t), a, \xi).$$

Если координаты объекта x, y распределены по пространственной переменной l (длина, радиус, высота) и его свойства неизменны во времени t , то мы имеем дело со стационарными ММ статики или динамики технологического объекта с распределенными координатами, которые имеют вид, соответственно:

$$F \left[\frac{dy}{dl}, y(l), x(l), a(l), \xi \right] = 0; \quad F \left[\frac{\partial y}{\partial t}, \frac{\partial y}{\partial l}, y(t, l), x(l), a(l), \xi \right] = 0.$$

По структуре F ММ технологических объектов разделяются на линейные и нелинейные. Решение $y(x, a)$ системы уравнений ММ, линейной по y , удовлетворяет следующим условиям (принципу суперпозиции):

1) аддитивности $y(x_1 + x_2, a) = y(x_1, a) + y(x_2, a)$;

2) однородности $y(c \times x, a) = c \times y(x, a)$,

где x_1 и x_2 – произвольные функции t, l или некоторые числа; c – любое вещественное число.

Решение $y(x, a)$ называется линейным по a , если

$$y(x, a_1 + a_2) = y(x, a_1) + y(x, a_2) \quad \text{и} \quad y(x, c \times a) = c \times y(x, a),$$

где a_1, a_2 – произвольные параметры ММ.

Если для некоторой ММ не выполняется хотя бы одно из условий принципа суперпозиции, то она относится к классу нелинейных.

Математические модели биотехнологических объектов чаще всего описываются *нелинейными* уравнениями.

Один из существенных признаков классификации связан с отражением в ММ тех или иных особенностей ТО. Если ММ отображает устройство ТО и связи между составляющими его элементами, то ее называют *структурной математической моделью*. Если же ММ отражает происходящие в ТО биохимические, механические или информационные процессы, то ее относят к *функциональным математическим моделям*.

Структурные ММ делят на топологические и геометрические, составляющие два уровня *иерархии* ММ этого типа. Первые отображают состав ТО и связи между его элементами. *Топологическую* ММ целесообразно применять на начальной стадии исследования сложного по структуре ТО, состоящего из большого числа элементов, прежде всего для уяснения и уточнения их взаимосвязи. Такие ММ имеют форму графов, таблиц, матриц, списков и т.п.; ее построению обычно предшествует разработка структурной схемы ТО.

Геометрические ММ дополнительно к информации, представленной в *топологической* ММ, содержат сведения о форме и размерах ТО и его элементах, об их взаимном расположении. *Геометрические* модели находят применение при проектировании ТО, разработке технической документации и технологических процессов изготовления его элементов (например, на станках с числовым программным управлением).

При математическом моделировании достаточно сложного технологического объекта или системы описать их поведение одной ММ, как правило, не удается, а если такая ММ и была построена, то она оказалась бы слишком сложной для количественного анализа. Поэтому к таким ТО обычно применяют главенствующий принцип системного анализа – *принцип декомпозиции*. Он состоит в условном разбиении ТО на отдельные более простые блоки (подсистемы) и элементы, допускающие их независимое исследование с последующим учетом взаимного влияния блоков (подсистем) и элементов друг на друга. В таком случае возникает *иерархия* ММ связанных между собой блоков (подсистем) и элементов.

Иерархические уровни выделяют и для отдельных типов ММ. Например, среди *структурных моделей* ТО к более высокому уровню иерархии относят *топологические ММ*, а к более низкому уровню, характеризующемуся большей детализацией ТО, – *геометрические ММ*.

Среди *функциональных ММ* иерархические уровни отражают степень детализации описания процессов, протекающих в ТО, его блоках (подсистемах) и элементах. С этой точки зрения выделяют три основных уровня: *микро-, макро- и метауровень*.

Выше мы определили *компьютерное моделирование* как процесс создания модели реального технологического объекта и проведения с этой моделью вычислительных экспериментов с целью осмысления поведения объекта, оптимизации его режимов или оценки различных стратегий управления этим объектом. Согласно этому определению, модель должна быть связана с функционированием объекта, ориентирована на решение поставленной задачи (целеобусловлена) и построена так, чтобы служить подспорьем тем, кто проектирует химико-технологический объект или управляет режимами его функционирования. Функционирование объекта представляет собой совокупность координированных действий, необходимых для достижения заданной цели или решения определенной задачи. С этой точки зрения

биотехнологическим объектам, которыми мы интересуемся, свойственна целенаправленность. Это обстоятельство требует от нас при моделировании биотехнологического объекта обратить самое пристальное внимание на цели и задачи, которые должен решать данный биотехнологический объект.

Сформулируем теперь конкретные критерии, которым должна удовлетворять «хорошая» модель. Такая модель должна быть:

- 1) простой и понятной пользователю;
- 2) целенаправленной;
- 3) надежной в смысле гарантии от абсурдных ответов;
- 4) удобной в управлении и обращении;
- 5) полной с точки зрения возможностей решения поставленных задач;
- 6) адаптивной, т.е. позволяющей легко переходить к другим модификациям или обновлять данные;
- 7) допускающей постепенные изменения в том смысле, что будучи вначале простой, она может во взаимодействии с пользователем становиться все более сложной и точной.

2 МЕТОДОЛОГИЯ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В представленной на рис. 2.1 схеме организации процесса компьютерного моделирования (имитации) основная цепочка (реальный технологический объект система–математическая модель–моделирующий алгоритм–программа ЭВМ–вычислительный эксперимент) соответствует традиционной схеме, но во главу угла теперь ставится понятие триады: *модель–алгоритм–программа* (блоки 4, 5, 6), стратегическое и тактическое планирование вычислительного эксперимента (блок 7), интерпретация и документирование его результатов (блок 8).

На первом этапе (блок 4 на рис. 2.1) осуществляется неформальный переход от рассматриваемого (разрабатываемого или существующего) ТО к его *расчетной схеме* (содержательной или концептуальной модели). При этом в зависимости от направленности вычислительного эксперимента и его конечной цели акцентируют те свойства, условия работы и особенности ТО, которые вместе с характеризующими их параметрами должны найти отражение в *расчетной схеме* (содержательной или концептуальной модели), и, наоборот, аргументируют допущения (выдвигают гипотезы), позволяющие не учитывать при моделировании те качества ТО, влияние которых предполагают в рассматриваемом случае несущественным.

При разработке новых ТО успешное проведение первого этапа в значительной степени зависит от профессионального уровня инженера, его творческого потенциала и интуиции. Полнота и правильность учета в *расчетной схеме* свойств ТО, существенных с точки зрения поставленной цели исследования,

являются основной предпосылкой получения в дальнейшем достоверных результатов математического моделирования.

Содержание первого этапа состоит, по существу, в формальном математическом описании *расчетной схемы* ТО. Это описание в виде математических соотношений, устанавливающих связи между переменными, характеризующими *расчетную схему* ТО, и называют математической моделью. При построении ММ выбирается (или строится) «эквивалент» технологического объекта, отражающий в математической форме важнейшие его свойства – законы, которым он подчиняется, связи, присущие составляющим его элементам, и т.д. Математическая модель (или ее фрагменты) исследуется теоретическими методами, что позволяет получить важные предварительные знания об объекте.

Надо сказать, что для некоторых типовых *расчетных схем* (содержательных или концептуальных моделей) существуют банки ММ, что упрощает проведение первого этапа. Более того, одна и та же ММ может соответствовать *расчетным схемам* из различных предметных областей. Однако при разработке новых ТО часто не удается ограничиться применением типовых *расчетных схем* (содержательных или концептуальных моделей) и отвечающих им уже построенных ММ. Создание новых ММ или модификация существующих должны опираться на достаточно глубокую математическую подготовку и владение математикой как универсальным языком науки.

На этом же этапе проводят качественный и оценочный количественный анализ построенной ММ (блоки 1, 2, 3 на рис. 2.1). При этом могут быть выявлены противоречия, ликвидация которых потребует уточнения или пересмотра *расчетной схемы* ТО. Количественные оценки могут дать основания упростить модель, исключив из рассмотрения некоторые параметры, соотношения или их отдельные составляющие, несмотря на то, что влияние описываемых ими факторов учтено в *расчетной схеме* (содержательной или концептуальной модели). В большинстве случаев, принимая дополнительные по отношению к *расчетной схеме* допущения, полезно построить такой упрощенный вариант ММ, который позволял бы получить или привлечь известное точное решение. Это решение затем можно использовать для сравнения при тестировании результатов на последующих этапах.

Второй этап (блок 5 на рис. 2.1) связан с разработкой метода расчета сформулированной математической задачи, или, как говорят, вычислительного или моделирующего алгоритма. Фактически он представляет собой совокупности алгебраических формул, по которым ведутся вычисления, и логических условий, позволяющих установить нужную последовательность применения этих формул. Вычислительные алгоритмы должны не искажать основные свойства модели и, следовательно, исходного технологического объекта, быть экономичными и адаптирующимися к особенностям решаемых задач и используемых компьютеров.

Как правило, для одной и той же математической задачи можно предложить множество вычислительных алгоритмов. Однако, требуется построение эффективных вычислительных методов, которые позволяют получить решение поставленной задачи с заданной точностью за минимальное количество действий (арифметических, логических), то есть с минимальными затратами машинного времени. Эти вопросы весьма существенны и составляют предмет теории численных методов.

Вычислительный эксперимент имеет "многовариантный" характер. Действительно, решение любой прикладной задачи зависит от многочисленных входных переменных и параметров. Например, если рассчитывается биотехнологическая установка, то имеется множество различных режимных переменных и конструктивных параметров, среди которых нужно определить их оптимальный набор, обеспечивающий эффективное функционирование этой установки. Получить решение соответствующей математической задачи в виде формулы, содержащей явную зависимость от режимных переменных и конструктивных параметров, для реальных задач, как говорилось выше, не удастся. При проведении вычислительного эксперимента каждый конкретный расчет проводится при фиксированных значениях переменных и параметров. Проектируя оптимальную установку, то есть, определяя в пространстве переменных и параметров точку, соответствующую оптимальному режиму, приходится проводить большое число расчетов однотипных вариантов задачи, отличающихся значениями некоторых переменных или параметров. Поэтому очень важно опираться на эффективные численные методы.

Третий этап – создание программы для реализации разработанного моделирующего алгоритма на ЭВМ (создание компьютерной модели, блок 6 на рис. 2.1). Применение языков программирования СИ++, Паскаль и других порождает ряд проблем, из которых главными являются трудоемкость и недостаточная гибкость. В процессе исследования реальных систем часто приходится уточнять модели, что

влечет за собой перепрограммирование моделирующего алгоритма. Ясно, что процесс моделирования в этом случае не будет эффективным, если не обеспечить его гибкости. Для этой цели можно использовать формальные схемы, описывающие классы математических моделей из определенной предметной области, поскольку программировать тогда нужно функционирование данной схемы, а не описываемые ею частные модели.

Создав *триаду* «модель–алгоритм–программа», исследователь получает в руки универсальный, гибкий и сравнительно недорогой инструмент, который вначале отлаживается, тестируется в «пробных» вычислительных экспериментах. После того как *адекватность* триады исходному технологическому объекту удостоверена, с моделью можно проводить разнообразные «опыты», дающие все требуемые качественные и количественные свойства и характеристики объекта. Процесс компьютерного моделирования сопровождается улучшением и уточнением, по мере необходимости, всех звеньев триады.

Обратимся теперь к блоку 7. Вычислительный эксперимент – это собственно проведение расчетов на ЭВМ и получение информации, представляющей интерес для исследователя. Конечно, точность этой информации определяется достоверностью, прежде всего, модели, моделирующего алгоритма и программы ЭВМ. Именно по этой причине в серьезных прикладных исследованиях нигде не начинают вести полномасштабные расчеты сразу же по только что написанной программе. Им всегда предшествует период проведения тестовых расчетов. Они необходимы не только для того, чтобы "отладить" программу, то есть отыскать и исправить все ошибки и опечатки, допущенные как при создании алгоритма, так и при его программной реализации. В этих предварительных расчетах тестируется также сама математическая модель, выясняется ее адекватность исследуемому объекту. Для этого проводится расчет некоторых контрольных экспериментов, по которым имеются достаточно надежные измерения. Сопоставление этих данных с результатами расчетов позволяет уточнить математическую модель, обрести уверенность в правильности предсказаний, которые будут получены с ее помощью.

Только после проведения длительной кропотливой работы в вычислительном эксперименте наступает фаза прогноза (имитации) – с помощью компьютерной модели предсказывается поведение исследуемого объекта в условиях, где натурные эксперименты пока не проводились или где они вообще невозможны.

Важное место в вычислительном эксперименте занимает обработка результатов расчетов, их всесторонний анализ и, наконец, выводы. Эти выводы бывают в основном двух типов: или становится ясно необходимость уточнения модели, или результаты, пройдя проверку, передаются заказчику. При оптимизации или проектировании технологического объекта из-за сложности и высокой размерности математической модели проведение расчетов по описанной выше схеме может оказаться чересчур дорогим. И здесь идут на упрощение модели, на построение своего рода инженерных методик (формул), но опирающихся на сложные модели и расчеты и дающих возможность получить необходимую информацию значительно более дешевым способом. При этом проводится огромная предварительная работа по анализу сложных моделей, квинтэссенцией которой и являются простые на первый взгляд формулы.

При массовом использовании методов компьютерного моделирования в технических проектах следует добиваться резкого сокращения сроков разработки моделей, обеспечивающих различные этапы проектирования. Решение этой задачи возможно при соответствующем уровне развития технологии компьютерного моделирования.

Технология компьютерного моделирования является основой целенаправленной деятельности, смысл которой состоит в обеспечении возможности фактического эффективного выполнения на ЭВМ исследований функционирования сложных систем. С ее помощью организуются действия исследователя на всех этапах его работы с моделями, начиная от изучения предметной области и выделения моделируемой проблемной ситуации и кончая построением и реализацией компьютерных экспериментов для анализа поведения системы.

Говоря о технологии моделирования, следует отметить два важных аспекта:

- 1) методологическую составляющую технологии как науки, занимающейся выявлением закономерностей, применение которых на практике позволяет находить наиболее эффективные и экономичные приемы компьютерного моделирования биотехнологических объектов (систем) на ЭВМ;

- 2) прикладные цели и задачи технологии как искусства, мастерства, умения достигать в ходе компьютерного моделирования сложных биотехнологических объектов практически полезных результатов.

В процессе преобразования знаний о биотехнологической системе в ее математическую модель мы должны определить: назначение модели; какие компоненты системы должны быть включены в состав

модели; переменные и параметры, относящиеся к этим компонентам; функциональные соотношения F, f между компонентами, параметрами и переменными.

Побочным результатом этой фазы общей ориентировки явится определение точной цели компьютерного моделирования. Вычислительные эксперименты проводятся с весьма разнообразными целями, в числе которых могут быть: *оценка* – определение, на сколько хорошо технологическая система предлагаемой структуры будет соответствовать некоторым критериям; *сравнение* – сопоставление конкурирующих технологических систем; *прогноз* – оценка поведения системы при некотором предполагаемом сочетании рабочих условий; *анализ чувствительности* – выявление из большого числа действующих факторов тех, которые в наибольшей степени оказывают влияние на функционирование технологической системы; *оптимизация* – определение условий осуществления (режимов функционирования) технологических процессов в объекте или конструктивных параметров технологического объекта, при которых заданный критерий достигает экстремального значения.

Этот список никак нельзя считать исчерпывающим: в нем просто перечислены некоторые наиболее распространенные цели компьютерного моделирования технологических систем. Четкое определение назначения модели оказывает существенное влияние на весь процесс ее конструирования и экспериментальной проверки.

После того как мы определили (по меньшей мер качественно) конкретную цель, для которой понадобилось создание модели, наступает этап определения необходимого состава компонентов модели. После составления полного списка компонентов для каждого из них решается вопрос, следует ли включить его в состав модели. Но сделать это трудно, поскольку на данном этапе разработки модели не всегда ясно, насколько важен тот или иной компонент для достижения общей цели моделирования. При этом необходимо уточнить: следует ли включить данный компонент в состав модели или же в состав окружающей среды?

При решении вопроса о том, какие компоненты надо включить, а какие исключить, важным соображением является число переменных, которое необходимо включить в модель. Определить число выходных переменных, как правило, не трудно, если хорошо проработан вопрос о целях и назначении исследования. Трудности возникают при определении, какие входные переменные и переменные состояния вызывают наблюдаемые эффекты и какими из этих переменных можно управлять, чтобы получить желаемые эффекты. К тому же здесь мы сталкиваемся с противоречием: с одной стороны, мы стремимся сделать модель как можно проще, чтобы облегчить ее понимание, упростить задачу ее конструирования и повысить эффективность компьютерного моделирования; с другой стороны, мы хотим получить как можно более точную модель. Следовательно, реальную биотехнологическую систему необходимо упрощать до тех пор, пока это не приводит к потере точности.

Коль скоро решено, какие компоненты и переменные мы включаем в нашу модель, необходимо далее определить функциональные связи между ними, а также значения используемых параметров. Здесь перед нами снова встают труднопреодолимые проблемы. Во-первых, может быть трудно (а то и просто невозможно) количественно определить или измерить некоторые переменные, важные для поведения технологической системы. Во-вторых, соотношения между компонентами и переменными могут быть неопределенными. В-третьих, необходимая нам информация и числовые данные могут либо отсутствовать, либо быть в непригодном для использования виде. Все эти обстоятельства более подробно мы рассмотрим в следующих разделах пособия.

По методу составления уравнений (функциональных зависимостей F, f) ММ их можно подразделить на формальные (эмпирические, регрессионные) и неформальные (аналитические). При построении эмпирических (регрессионных) ММ структура функциональных зависимостей F, f задается на основе некоторых формальных соображений, не имеющих связи с типом технологического объекта, его конструктивными особенностями, механизмами протекающих процессов. Задание F, f в формальных ММ производится с учетом удобства последующего использования уравнений или простоты определения вектора a по экспериментальным данным. Под удобством использования ММ понимается возможность получения аналитического решения $y(x, a)$ или экономичного нахождения приближенного решения на ЭВМ.

Следует отметить, что формальные ММ применяют для описания стационарных и нестационарных объектов только с сосредоточенными координатами. При этом модели динамики всегда выбираются линейными, а уравнения статики задаются в таком виде, чтобы решение $y(x, a)$ было линейным по a .

Для составления таких моделей не требуется глубокого изучения объектов; необходимая точность описания достигается увеличением размерности вектора a .

При построении неформальных (аналитических) ММ функции F, f выводятся на основе теоретического анализа физико-химических процессов, происходящих в технологическом объекте.

При выводе уравнений ММ технологических объектов учитывают: гидродинамические режимы перемещения веществ; скорости химических превращений, диффузии, передачи тепла, хемосорбции и т.д.; уравнения материального и энергетического (теплового) баланса; уравнения фазовых превращений и др. В функции F, f входят (в явной или косвенной форме) основные конструктивные размеры аппарата (поверхность теплообмена, диаметры и длины труб реакторов, объемы и число реакторов смешения и т.п.). Чем детальнее и полнее неформальная ММ, тем сложнее структура F, f и выше размерность вектора a , компонентами которого являются параметры уравнений кинетики (константы скоростей, энергии активации, коэффициенты тепло- и массоотдачи, диффузии и т.п.) и характеристики веществ (теплоемкости, плотности и т.д.).

В процессе вывода уравнений ММ приходится применять ряд допущений, например, об (не)учете некоторых биохимических процессов, протекающих в технологическом объекте. Вследствие этого составлению ММ предшествует трудоемкий этап экспериментального исследования этих процессов на лабораторных установках с целью определения уравнений кинетики и оценки значимости скоростей этих процессов. В зависимости от принимаемых допущений ММ одного и того же технологического объекта могут иметь существенно различный вид. Тем более, могут различаться структуры функций F, f аналитических ММ объектов разного типа.

Аналитические ММ технологических объектов, как правило, нелинейны, нахождение их приближенных решений $y(x, a, \xi)$ обычно осуществляется численными методами на ЭВМ. Решения $y(x, a, \xi)$ чаще всего нелинейны по a , что значительно затрудняет определение параметра по экспериментальным данным. Эти обстоятельства, а также большая трудоемкость лабораторных исследований процессов и вывода уравнений, сдерживают использование неформальных ММ.

Аналитические ММ технологических объектов содержат разнообразную и обширную информацию о конструкциях объектов, механизмах и скоростях протекающих в них биохимических процессов. Это позволяет использовать аналитические ММ для исследования на ЭВМ биотехнологических объектов, оптимизации режимов их работы, оптимального проектирования объектов, оптимального управления ими.

В зависимости от способа построения F, f и определения вектора параметров a можно указать три метода построения ММ биотехнологических объектов (рис. 2.2): экспериментальный, аналитический и комбинированный [5].

При экспериментальном методе построения формальных ММ параметры a определяются по опытными данным y^3, x^3 , полученным на действующем объекте.

Построенные этим методом ММ (будем называть их экспериментальными) не нуждаются в проверке на адекватность, но они справедливы только для того объекта, на котором проводились опыты.

Аналитический метод построения ММ заключается в теоретическом расчете или определении параметра a неформальных уравнений статики и динамики по опытными данным y^3, x^3 , которые получены при исследовании отдельных физико-химических процессов, происходящих в объекте, на лабораторных установках. В аналитических ММ параметр a имеет отчетливую физическую трактовку и представляет собой самостоятельную ценность, так как может быть использован в других задачах. Поэтому к задаче определения вектора параметра a предъявляют следующие требования: единственности a , устойчивости a к ошибкам измерения y^3 и расчета; адекватности ММ объекту.

Комбинированный (экспериментально-аналитический) метод построения ММ заключается в нахождении параметра a неформальных уравнений статики и динамики по сигналам y^3, x^3 , полученным на действующем объекте. Модели, полученные таким методом, назовем комбинированными. Параметр a в таких ММ имеет физическую трактовку, поэтому к задаче определения вектора a предъявляют те же требования, что и при аналитическом методе.

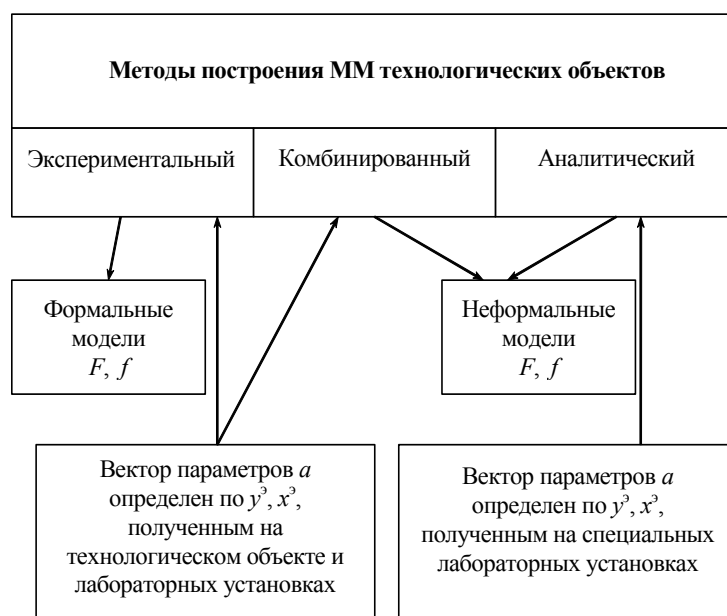


Рис. 2.2 Схема классификации методов построения ММ

Математические модели, построенные экспериментальным и комбинированным методами, используются в основном для оптимизации статических режимов действующего объекта и расчета систем автоматического регулирования. Аналитические модели имеют более широкий диапазон действия, их с успехом применяют при проектировании химико-технологических объектов и систем автоматического управления режимами их функционирования.

3 МАТЕМАТИЧЕСКИЕ И КИНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Осуществление отдельных этапов *компьютерного моделирования* требует определенных знаний, навыков и практической подготовки в области технологических объектов подвергаемых математическому моделированию.

Основным понятием в области биотехнологических процессов и систем является понятие биотехнологии. *Биотехнология* – это целенаправленное получение ценных для народного хозяйства и различных областей человеческой деятельности продуктов, в процессе которых используется биохимическая деятельность микроорганизмов, изолированных клеток или их компонентов [8].

Основываясь на вышесказанном, математическое моделирование любого биотехнологического процесса, аппарата или системы сводится к оценке скорости протекания биохимических процессов, которая определяется скоростью биохимической деятельности (роста) микрообъектов в зависимости от одного или нескольких параметров среды, обеспечивающей протекание метаболических процессов.

В качестве основных видов биохимической деятельности микрообъектов, используемых в биотехнологии, как правило, выступают следующие:

1 *Рост клеточной массы биореагентов*, которые и представляют собой продукт. К данному классу процессов относится получение пекарских дрожжей в пищевой промышленности, кормовых дрожжей в сельском хозяйстве, вакцин в медицине.

2 *Образование* (биосинтез) в процессе роста и развития клеток ценных биохимических продуктов – некоторые из которых выделяются в среду (внеклеточные продукты), некоторые накапливаются в биомассе (внутриклеточные продукты). В этих случаях производство существует ради получения таких продуктов, а не самой биомассы, которая часто является балластом.

3 *Биотрансформация* – процесс, в результате которого под воздействием биологической деятельности микроорганизмов или ферментов происходит изменение химического состава исходного химического вещества. Примером процесса биотрансформации является превращение глюкозы во фруктозу под воздействием фермента глюкоизомеразы или глицерина в диоксиацетон под воздействием глюконобактерий.

4 *Потребление микроорганизмами из жидких сред различных веществ*, которые являются загрязнителями. В ходе данных процессов биомасса микроорганизмов является промежуточным агентом. Такие процессы применяют при биохимической очистке сточных вод.

5 *Выщелачивание с помощью микроорганизмов*, т.е. перевод в растворенное состояние некоторых веществ, находящихся в твердых телах. Примером данных процессов является микробиологическое выщелачивание металлов из руд в добывающей и металлургической промышленности.

6 *Использование биохимической деятельности микроорганизмов с целью образования газов* и за счет этого создания, например, пористых материалов. Данные процессы широко используются в пищевой промышленности при приготовлении хлеба, пива или шампанского.

При математическом описании перечисленных процессов основная задача сводится к оценке реакции микрореагентов на различные возмущающие факторы среды. При этом микрореагенты представляют собой весьма сложные объекты, математическое описание которых с традиционных представлений применяемых для описания технологических объектов оказывается затруднительным и возможно только на основе обширной системы допущений. В виду этого в последние десятилетия особой популярностью пользуется *синергетический подход*, разработанный Г. Никольсом и И. Пригожиным для неравновесных систем в химии и биологии [6]. Другим распространенным методом описания биотехнологических микрореагентов является применение геометрических моделей, называемых *клеточными автоматами*.

Клеточные автоматы были впервые рассмотрены фон Нейманом и Уламом в 1948 г. и позднее популяризированы Д. Конвеем в 1970 г. в виде игры «Жизнь». Особенностью клеточных автоматов является то, что они представляют собой математическую идеализацию биологических систем, в которых пространство и время дискретны, а физические параметры среды принимают конечное множество дискретных значений [7].

Указанные математические модели широко используются для описания сложных биологических процессов и систем, примерами которых могут являться: процессы мутации штаммов микроорганизмов, сложные биохимические процессы (например, гликолиз), процессы эволюции экосистем и многие другие.

Однако в большинстве случаев математическое описание биотехнологических процессов может быть решено посредством применения ряда упрощенных моделей. Наиболее часто используемыми являются математические модели кинетики биотехнологических процессов, построенные по принципу так называемых моделей «черного ящика» (рис. 3.1) [8].

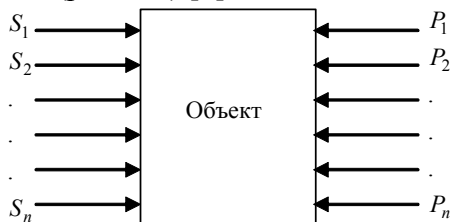


Рис. 3.1 Схематическое изображение модели объекта в виде «черного ящика»

В соответствии с этой моделью на входе в объект, который принципиально не рассматривался иначе как линейные или нелинейные регрессионные уравнения или еще как аддитивно-решетчатые, задают значения уровней входных факторов (начальных концентраций компонентов среды), на выходе – непосредственно значение параметра оптимизации.

Между тем в ходе процесса имеет место закономерное изменение кинетических характеристик роста, биосинтеза продукта метаболизма, потребления субстрата. Все эти изменения подчиняются некоторым кинетическим зависимостям, которые являются по существу основой теории процесса культивирования микроорганизмов и биосинтеза продуктов метаболизма и являются объектами исследования кинетики биотехнологических процессов.

Кинетика биотехнологических процессов изучает закономерности изменения скорости роста микроорганизмов и биосинтеза продуктов метаболизма в зависимости от *текущих* концентраций субстратов, биомассы, продуктов метаболизма, температуры и рН среды. Рассмотрим кинетические закономерности биотехнологических процессов более подробно.

Наиболее распространены уравнения, описывающие кинетику в зависимости от концентрации лишь одного субстрата, который называют *лимитирующим*; другие субстраты при этом полагаются находящимися в избытке и не влияющими на скорость роста.

Простейшая кинетическая модель вытекает из самого определения удельной скорости роста биореагентов (μ) и имеет вид

$$\frac{dC}{dt} = \mu C. \quad (3.1)$$

В данной модели неявно предполагается, что величина μ здесь постоянна, однако это не так, – она строго зависит от концентрации субстрата. Задача как раз в том и состоит, чтобы найти эту зависимость.

В зависимости от штамма и вида микроорганизма, а также и субстрата связь $\mu(S)$ может иметь самый различный характер.

Далее рассмотрим варианты этой связи.

Модель Кобозева. Эта простейшая модель дает аналогию с химической кинетикой

$$\frac{dC}{dt} = KSC, \quad (3.2)$$

где K – константа скорости, или

$$\mu = KC. \quad (3.3)$$

Графически эта модель представлена на рис. 3.2.

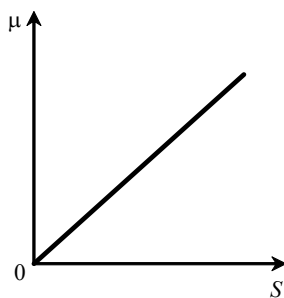


Рис. 3.2 Зависимость удельной скорости роста микроорганизмов от концентрации субстрата, подчиняющаяся химической кинетике (модель Кобозева)

Модель Блэкмана при малых концентрациях дает то же уравнение, однако при достижении величиной S некоторого критического уровня S^* скорость роста прекращает увеличиваться:

$$\frac{dC}{dt} = \begin{cases} KSC & \text{при } S < S^* \\ KS^*C & \text{при } S \geq S^* \end{cases} \quad (3.4)$$

или

$$\mu = \begin{cases} KS & \text{при } S < S^* \\ KS^* & \text{при } S \geq S^* \end{cases} \quad (3.5)$$

Графически модель Блэкмана представлена на рис. 3.3.

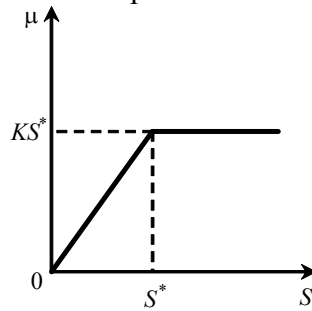


Рис. 3.3 Зависимость удельной скорости роста микроорганизмов от концентрации субстрата по модели Блэкмана

Модель Моно основана на ферментативной кинетике протекающих в клетках биохимических превращений и наиболее широко известна:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_S + S} C, \quad (3.6)$$

или

$$\mu = \frac{\mu_m S}{K_S + S}, \quad (3.7)$$

где μ_m и K_S — константы.

Графически модель Моно представлена на рис. 3.4.

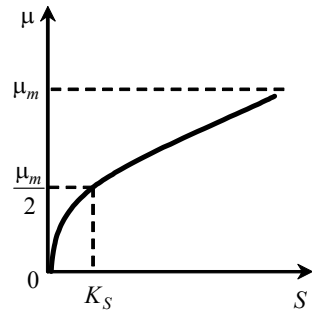


Рис. 3.4 Зависимость удельной скорости роста от концентрации субстрата по модели Моно

Модель Мозера учитывает сигмоидальный характер зависимости $\mu(S)$, представленной на рис. 3.5,

$$\mu = \mu_m \frac{S^K}{K_S + S^K}. \quad (3.8)$$

Здесь K — новый, по сравнению с уравнением Моно, параметр, причем $K > 1$.

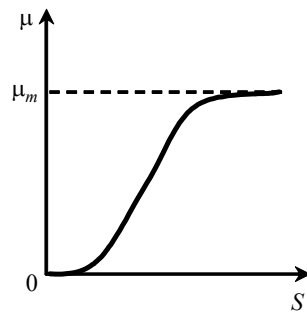


Рис. 3.5 Зависимость $\mu(S)$ по уравнению Мозера

Модель Перта учитывает зависимость $\mu(S)$ не для лимитирующего, а для «стимулирующего» субстрата (рис. 3.6) и описывается уравнением вида

$$\mu = \mu_m \frac{S^K}{K_S + S^K} \quad (3.9)$$

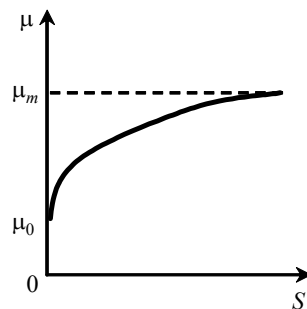


Рис. 3.6 Зависимость по уравнению Перта

Модель Андрюса учитывает ингибирование повышенными концентрациями субстрата (рис. 3.7) и описывается уравнением

$$\mu = \mu_m \frac{S}{K_S + S + S^2 / K_i} \quad (3.10)$$

Это уравнение отличается от уравнения Моно наличием в знаменателе квадратичного члена S^2 с новым кинетическим параметром K_i .

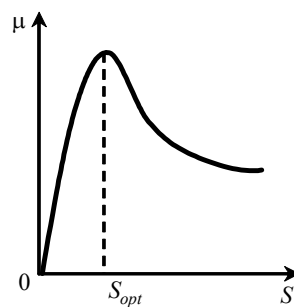


Рис. 3.7 Зависимость $\mu(S)$ ингибированием повышенными концентрациями субстрата по модели Андрюса

Рост микроорганизмов зависит не только от концентрации субстрата S , но так же и от концентрации продуктов метаболизма P . Причем чаще всего накопление продуктов снижает (ингибирует) скорость роста. Это ингибирование учитывается различными моделями.

Модель Хиншельвуда. Наиболее простым является уравнение, предложенное Хиншельвудом,

$$\mu = \mu_m - KP \quad (3.11)$$

Графическое выражение этого уравнения дано на рис. 3.8.

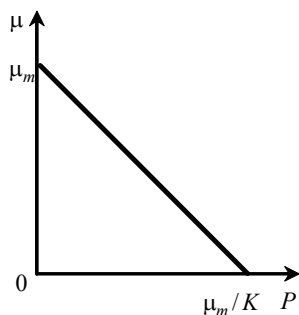


Рис. 3.8 Ингибирование удельной скорости роста микроорганизмов продуктом метаболизма по модели Хиншельвуда

Модель Иерусалимского, подобно модели Моно, базируется на ферментативной кинетике и описывается уравнением

$$\mu = \frac{\mu_m}{1 + P/K_p} \quad (3.12)$$

или

$$\mu = \frac{\mu_m K_p}{P + K_p}, \quad (3.13)$$

где K_p – константа ингибирования; μ_m – максимальная удельная скорость роста.

Графическое выражение зависимости дано на рис. 3.9.

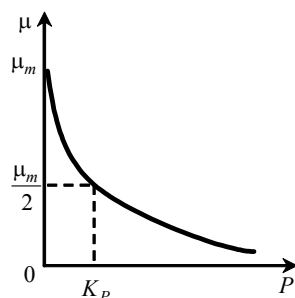


Рис. 3.9 Зависимость $\mu(P)$ по модели Иерусалимского

Модель Бергера учитывает сигмоидальный характер зависимости $\mu(P)$, отражающей ингибирование удельной скорости роста микроорганизмов продуктом метаболизма (рис. 3.10),

$$\mu = \mu_m \frac{1}{1 + P^K / K_p^K}, \quad (3.14)$$

где $K > 1$.

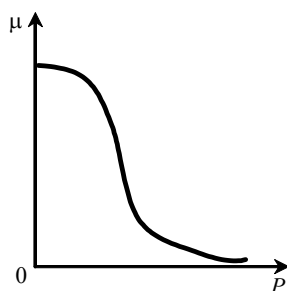


Рис. 3.10 Зависимость $\mu(P)$ по модели Бергера

Модель частично ингибирующего продукта. Бывают ситуации, когда продукт как бы частично ингибирует скорость роста микроорганизмов (не до нуля). Эта ситуация графически выражена на рис. 3.11 и может быть описана уравнением, подобным уравнению Перта для стимулирующего субстрата,

$$\mu = \mu_0 + \frac{\mu_1}{1 + P/K_p} \quad (3.15)$$

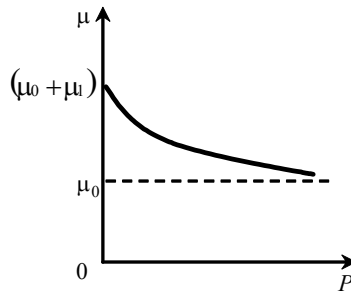


Рис. 3.11 Влияние частично ингибирующего продукта на удельную скорость роста микроорганизмов

Модель стимулирующего продукта. Изредка встречается процесс, в котором выделяемый клетками продукт метаболизма не ингибирует, а стимулирует рост культуры. Эта ситуация отражена на рис. 3.12 и может быть описана уравнением Перта (3.9) для стимулирующего субстрата, каковым, по существу, и является такой продукт:

$$\mu = \mu_0 + \frac{\mu_1 P}{K_p + P}. \quad (3.16)$$

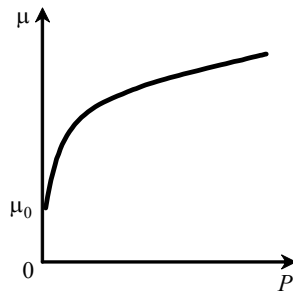


Рис. 3.12 Влияние стимулирующего рост продукта метаболизма на удельную скорость роста микроорганизмов

До сих пор мы рассматривали кинетические уравнения, в которых на скорость роста влиял один фактор-субстрат (только один), продукт или биомасса.

Но в реальности часто на процесс влияет не один, а несколько факторов. Многофакторные зависимости существуют и, прежде всего, – многосубстратные.

«Многосубстратные» уравнения. Чаще всего приходится учитывать влияние двух субстратов (например, углеродного и азотного, углеродного и кислородного). Такие уравнения бывают четырех основных типов

1 *Мультипликативные уравнения* – функция является произведением однофакторных зависимостей:

$$\mu = f_1(S_1)f_2(S_2). \quad (3.17)$$

В данном уравнении каждый фактор автономен и может иметь свою собственную зависимость. Например, один субстрат имеет зависимость по Моно, а второй – с ингибированием по Андрюсу:

$$\mu = \mu_m \frac{S_1}{K_1 + S_1} \frac{S_2}{K_2 + S_2 + S_2^2 / K_{22}}. \quad (3.18)$$

Чаще всего встречаются мультипликативные зависимости типа Моно-Моно

$$\mu = \mu_m \frac{S_1}{K_1 + S_1} \frac{S_2}{K_2 + S_2}. \quad (3.19)$$

2 *Аддитивные уравнения* – многофакторная функция является суммой однофакторных. Такие зависимости встречаются довольно редко, чаще для двух субстратов одного назначения (например, два углеродных субстрата: глюкоза и лактоза, глюкоза и крахмал и т.д.):

$$\mu = \frac{\mu_1 S_1}{K_1 + S_1} \frac{\mu_2 S_2}{K_2 + S_2}. \quad (3.20)$$

3 *Альтернативные уравнения* – многофакторная зависимость подчиняется принципу кинетического минимума:

$$\mu = \min_{i=1}^k [\mu(S_i)]. \quad (3.21)$$

Это уравнение показывает, что для каждого субстрата существует зависимость $\mu(S_i)$, когда лимитирующим фактором является только этот субстрат. Реально же микроорганизм растет со скоростью, которая является наименьшей из всех возможных $\mu(S_i)$.

4 *Уравнения с неразделяющимися переменными*. Все три рассмотренных варианта, несмотря на кажущееся различие, сходны в одном – они формируются из однофакторных зависимостей. Однако возможны и более сложные случаи, когда многофакторную зависимость трудно разбить на однофакторные. Например, существует уравнение конкурентного торможения вторым субстратом

$$\mu = \mu_m \frac{S_1}{K_S + S_1 + S_2 / K_i}. \quad (3.22)$$

Многофакторные уравнения со смешанными факторами. До сих пор мы рассматривали многофакторные уравнения с факторами одного типа (двухсубстратные). Однако едва ли не чаще встречаются неоднородные многофакторные уравнения, в которых участвуют, например, такие пары, как субстрат и продукт, субстрат и биомасса.

Среди них наиболее распространены уравнение типа Моно-Иерусалимского

$$\mu = \mu_m \frac{S}{K_S + S} \frac{1}{1 + P / K_P}; \quad (3.23)$$

или уравнение конкурентного торможения продуктом метаболизма

$$\mu = \mu_m \frac{S}{K_S + S + P / K_P}. \quad (3.24)$$

Особый интерес представляет уравнение Контуа, учитывающее влияние концентрации биомассы на вид зависимости удельной скорости роста от концентрации субстрата,

$$\mu = \mu_m \frac{S}{K_C + S}. \quad (3.25)$$

Все рассмотренные ранее математические зависимости, даже и многофакторные, касались собственно роста микроорганизмов. Однако существует представление о том, что в процессе роста микроорганизмов, и особенно при замедлении роста и в стационарной фазе, одновременно с ростом происходит диссимиляция, т.е. отмирание микроорганизмов. Данные представления хорошо согласуются с экспериментальными данными:

$$\frac{dC}{dt} = \underset{\text{рост}}{\mu C} - \underset{\text{отмирание}}{\hat{\mu} C} . \quad (3.26)$$

В этом уравнении $\hat{\mu}$ – удельная скорость отмирания биомассы в биотехнологическом процессе. При этом общая скорость отмирания обозначается $\hat{Q}_C = \hat{\mu} C$.

Существует несколько уравнений, описывающих величину $\hat{\mu}$.

Отсутствие отмирания:

$$\hat{\mu} = 0 . \quad (3.27)$$

Уравнение Герберта. В этом уравнении принято, что удельная скорость отмирания биомассы является величиной постоянной:

$$\hat{\mu} = K, \text{ или } \hat{Q}_C = KC . \quad (3.28)$$

Уравнение Ферхюльста. В нем удельная скорость отмирания биомассы принята пропорциональной концентрации биомассы, а общая скорость отмирания \hat{Q}_C – пропорциональной квадрату концентрации биомассы:

$$\hat{\mu} = KC, \text{ или } \hat{Q}_C = KC^2 . \quad (3.29)$$

Уравнение Рамкришны. Рамкришна принимал удельную скорость диссимилиации биомассы пропорциональной концентрации ингибирующих продуктов метаболизма P :

$$\hat{\mu} = KP, \text{ или } \hat{Q}_C = KCP . \quad (3.30)$$

Это как бы отражает химическую кинетику взаимодействия продукта и биомассы микроорганизмов.

Уравнение Колтикова связывает удельную скорость диссимилиации с концентрацией субстрата S :

$$\hat{\mu} = \hat{\mu}_m \frac{1}{1 + S/K_d}, \text{ или } \hat{Q}_C = C \frac{\hat{\mu}}{1 + S/K_d}, \quad (3.31)$$

где $\hat{\mu}_m$ – максимальная удельная скорость диссимилиации при нулевой концентрации субстрата; K_d – константа субстратного ингибирования процесса диссимилиации.

Это уравнение дает переменную скорость отмирания в ходе процесса. Пока субстрата много, идет рост, а отмирания или нет, или почти нет. С уменьшением концентрации субстрата скорость отмирания биомассы плавно повышается. Такая картина вполне правдоподобна.

Помимо указанных факторов на кинетику роста микроорганизмов влияет и температура процесса. Как и в любой кинетике, температура оказывает влияние на константы скорости кинетических уравнений роста микроорганизмов. В принципе любая из констант в той или иной мере может быть подвержена влиянию температуры.

Однако в кинетических уравнениях для роста чаще всего полагают, что температура влияет на максимальную удельную скорость роста μ_m , а на величины K_S , K_i и т.д. – в меньшей степени.

По аналогии с химической кинетикой температурное влияние часто пытаются описывать законом Аррениуса:

$$\mu_m = \mu_{m0} e^{-\frac{E}{RT}}, \quad (3.32)$$

где μ_{m0} – предэкспоненциальный множитель; E – энергия активации; R – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура.

Проблема состоит в том, что данное уравнение описывает только увеличение скорости роста и совсем не учитывает того обстоятельства, что реально зависимость роста микроорганизмов от температуры имеет характер кривой с экстремумом (рис. 3.13).

Это можно объяснить все той же теорией об одновременно протекающих в клетке процессах синтеза и распада клеточного материала. При этом зависимость «объединенной» константы μ_m от температуры отображает разность двух сопряженных процессов, каждый из которых подчиняется закону Аррениуса, что можно описать уравнением

$$\mu_m = \mu_1 e^{-\frac{E_1}{RT}} - \mu_2 e^{-\frac{E_2}{RT}}, \quad (3.33)$$

где μ_1 и μ_2 – соответственно предэкспоненциальные множители для синтеза и распада биомассы; E_1 и E_2 – энергии активации этих процессов.

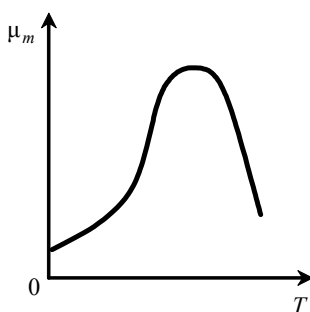


Рис. 3.13 Типичный характер зависимости удельной скорости роста микроорганизмов μ_m от температуры T

Часто для этой цели используют более простые эмпирические зависимости

$$\mu_m = \mu_0 + \mu_1 T + \mu_2 T^2, \quad (3.34)$$

где μ_0 , μ_1 , μ_2 – коэффициенты, найденные путем обработки экспериментальных данных.

Аналогичного вида зависимость используется и для оценки зависимости скорости роста микроорганизмов от pH среды.

Одновременно с ростом микроорганизмов или несколько сдвинуто во времени, но в одном и том же процессе ферментации происходит также биосинтез продуктов метаболизма. Закономерности этого процесса также требуют своего математического описания.

Казалось бы, искусственно выведенный математический параметр – удельная скорость роста μ – послужил основой составления многих математических моделей биосинтеза продуктов метаболизма. Собственно говоря, процессы биосинтеза продуктов издавна делили на два больших класса – *связанные с ростом* и *не связанные с ростом микроорганизмов*. В качестве примера процессов первого класса можно назвать биосинтез конститутивных ферментов клетки, а второго класса – биосинтез многих антибиотиков, интенсивный синтез которых происходит после прекращения роста микроорганизмов.

Удельная скорость биосинтеза *продуктов, связанных с ростом микроорганизмов*, может быть выражена простым соотношением

$$q_P = K\mu, \quad (3.35)$$

или

$$Q_P = KQ_C \quad (K = Y_{KP}). \quad (3.36)$$

Более сложное выражение было предложено Людекингом и Пайри:

$$q_P = q_{P0} + K\mu, \quad (3.37)$$

или

$$Q_P = q_{P0}C + K \frac{dC}{dt}. \quad (3.38)$$

В этом случае часть продукта образуется непрерывно, независимо от роста микроорганизмов, а часть – пропорционально росту.

Есть ряд уравнений, учитывающих нелинейный характер связи q_P и μ ,

$$q_P = \frac{a\mu}{b + \mu} \quad (3.39)$$

или

$$q_P = \frac{a\mu}{b - \mu}, \quad (3.40)$$

где a и b – константы.

Эти уравнения дают выпуклую и вогнутую кривые, выходящие из начала координат (рис. 3.14).

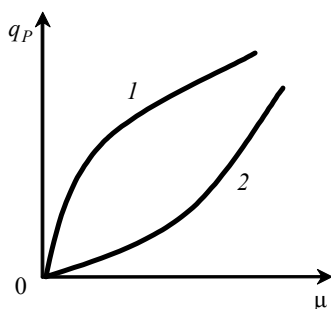


Рис. 3.14 Зависимости q_P (μ) по уравнениям (3.39) и (3.40) – кривые 1 и 2 соответственно

Как и рост микроорганизмов, биосинтез продукта может описываться *однофакторными* или *многофакторными* уравнениями. Более того, и сами виды зависимости q_P от S , P , температуры и величины pH практически такие же, как и уравнения для удельной скорости роста микроорганизмов: Моно, Анджуса, Перта, Мозера, Бергтера, Хиншельвуда и т.д.

Многофакторные зависимости здесь чаще бывают *мультипликативными*, чем *альтернативными* или *аддитивными*.

Используют также уравнения с неразделяющимися эффектами факторов типа Контуа или неконкурентного торможения продуктом, например:

$$q_P = \frac{q_{P_m} S}{K_C + S} \quad (3.41)$$

или

$$q_P = \frac{q_{P_m} S}{K_S + S + P / K_P}. \quad (3.42)$$

Для биосинтеза продуктов метаболизма часто бывает недостаточно также и «внешних» факторов среды. Ведь в биосинтезе участвуют внутриклеточные ферменты микроорганизмов, промежуточные продукты, содержание которых в клетке зависит от предыстории развития культуры.

Однако и учитывать эти внутриклеточные компоненты при моделировании опасно – их трудно измерять и, соответственно, находить кинетические коэффициенты. Вместо этого предложены некоторые феноменологические подходы к оценке физиологического состояния микробной биомассы. Эти подходы основывают на оценке *возрастного состояния популяции клеток*.

Достаточно часто влияние возрастного состояния популяции клеток на кинетику биосинтеза продуктов метаболизма имеет возрастающий характер с насыщением (рис. 3.15), в этом случае ее удобно выразить в форме, похожей на уравнение Моно:

$$q_P = \frac{q_m \bar{\theta}}{K_P + \bar{\theta}} \quad (3.43)$$

или

$$q_P = q_0 + \frac{q_m \bar{\theta}}{K_P + \bar{\theta}}, \quad (3.44)$$

где $\bar{\theta}$ – средний возраст популяции.

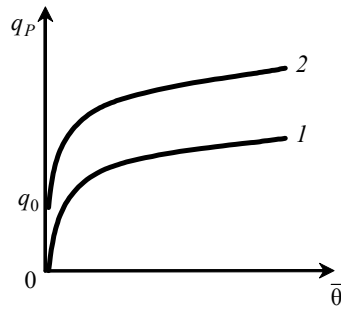


Рис. 3.15 Варианты зависимости $q_P(\bar{\theta})$ с насыщением:

1 – по уравнению (3.43); 2 – по уравнению (3.44)

Если, наоборот, она убывает с возрастом (рис. 3.16), то лучше подходит выражение, подобное уравнению Иерусалимского:

$$q_P = \frac{q_m}{1 + \bar{\theta} / K_P} \quad (3.45)$$

или

$$q_P = q_0 + \frac{q_m}{1 + \bar{\theta} / K_P}. \quad (3.46)$$

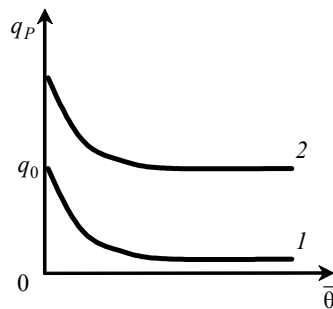


Рис. 3.16 Варианты зависимости $q_P(\bar{\theta})$ с насыщением:

1 – по уравнению (3.45); 2 – по уравнению (3.46)

Часто используется полиномиальная форма зависимости, учитывающая наличие экстремума,

$$q_P = q_0 + q_1 \bar{\theta} + q_2 \bar{\theta}^2. \quad (3.47)$$

Хорошо подходит для многих процессов кусочно-линейная аппроксимация (рис. 3.17) зависимости $q_P(\bar{\theta})$

$$q_P = \begin{cases} K_1 \bar{\theta} \\ K_1 \bar{\theta}_1 \\ K_1 \bar{\theta}_1 - K_2 (\bar{\theta} - \bar{\theta}_2) \end{cases} \quad \text{при} \quad \begin{cases} \bar{\theta} \leq \bar{\theta}_1; \\ \bar{\theta}_1 \leq \bar{\theta} \leq \bar{\theta}_2; \\ \bar{\theta} \geq \bar{\theta}_2. \end{cases} \quad (3.48)$$

Возможны и другие зависимости в соответствии с характером кривой $q_P(\bar{\theta})$.

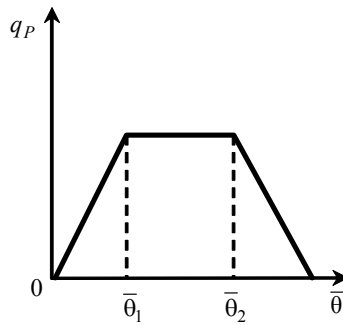


Рис. 3.17 Кусочно-линейная форма зависимости $q_p(\bar{t})$ по уравнению (3.48)

В ряде случаев складывается ситуация, когда синтезированные продукты метаболизма не всегда остаются устойчивыми; часто они настолько лабильны, что разрушаются уже в процессе самой ферментации. Поэтому, описывая материальный баланс по продукту метаболизма, необходимо учитывать кинетику его инактивации

$$\frac{dP}{dt} = q_p C - \bar{Q}_p. \quad (3.49)$$

где \bar{Q}_p – общая скорость деградации продукта метаболизма.

В данном случае правильно брать именно общую скорость, так как причиной разложения продукта совсем не обязательно должна быть биомасса. В этой связи рассмотрим варианты моделирования кинетики деградации:

– деградация отсутствует:

$$\bar{Q}_p = 0; \quad (3.50)$$

– деградация идет с постоянной скоростью:

$$\bar{Q}_p = K; \quad (3.51)$$

– нормальная реакция разложения первого порядка:

$$\bar{Q}_p = KP. \quad (3.52)$$

Реакция разложения идет по уравнению химической кинетики с показателем степени n (больше или меньше 1)

$$\bar{Q}_p = KP^n. \quad (3.53)$$

Реакция разложения зависит не только от концентрации продукта, но и от концентрации биомассы:

$$\bar{Q}_p = KPC. \quad (3.54)$$

Скорость реакции разложения зависит от концентрации биомассы и возрастает с концентрацией продукта до какого-то предела:

$$\bar{Q}_p = \frac{Q_m CP}{K_p + P}. \quad (3.55)$$

На рис. 3.18 для сравнения представлено графическое выражение различных зависимостей от концентрации продукта метаболизма.

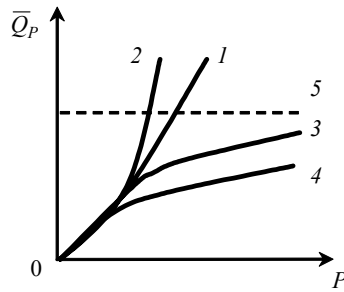


Рис. 3.18 Варианты зависимости $\bar{Q}_P(P)$:

1 – по уравнениям (3.52) и (3.54); 2 – по уравнению (3.53) при $n > 1$;
3 – по уравнению (3.53) при $n < 1$; 4 – по уравнению (3.55); 5 – по уравнению (3.51)

Мы рассмотрели варианты различных уравнений роста биомассы (и ее деградации) и биосинтеза продукта (и его инактивации).

Чтобы «замкнуть» материальный баланс, в котором почти во всех уравнениях участвует концентрация субстрата, необходимо дополнить его уравнением кинетики потребления субстрата.

Это уравнение в общем виде может быть представлено как аддитивное, в правой части которого фигурируют затраты на собственно рост микроорганизмов (Q_1), на образование продукта метаболизма (Q_2) и на поддержание жизнедеятельности (Q_3):

$$-\frac{dS}{dt} = Q_1 + Q_2 + Q_3. \quad (3.56)$$

Два первых члена уравнения связаны с соответствующими скоростями роста биомассы Q_C продукта метаболизма Q_P выходными коэффициентами Y_{CS} и Y_{PS} :

$$Q_1 = Q_C / Y_{CS}; \quad (3.57)$$

$$Q_2 = Q_P / Y_{PS}, \quad (3.58)$$

Q_3 можно выразить как величину, пропорциональную концентрации микроорганизмов,

$$Q_3 = m_S C, \quad (3.59)$$

где m_S – коэффициент поддержания жизнедеятельности, или удельная скорость расходования субстрата на поддержание жизнедеятельности микроорганизмов.

С учетом соотношений (3.57) – (3.59) уравнение (3.56) можно записать следующим образом:

$$Q_S = -\frac{dS}{dt} = \frac{1}{Y_{CS}} Q_C + \frac{1}{Y_{PS}} Q_P + m_S C. \quad (3.60)$$

Исходя из всего вышеописанного, математическая модель биотехнологического процесса в общем случае должна содержать систему уравнений, совместное решение которых позволяет при заданных начальных условиях найти изменение во времени всех основных параметров биотехнологического процесса (в данном случае концентрации субстрата, биомассы микроорганизмов и продуктов метаболизма).

В общем виде такая система уравнений может быть представлена системой – совокупностью уравнений материального баланса биомассы, продукта метаболизма и субстрата, в которых не раскрыты функции для основных кинетических параметров – μ , $\hat{\mu}$, q_P , \hat{Q}_P , m_S :

$$\frac{dC}{dt} = (\mu - \hat{\mu})C; \quad (3.61)$$

$$\frac{dP}{dt} = q_P C - \hat{Q}_P; \quad (3.62)$$

$$-\frac{dS}{dt} = \frac{1}{Y_{CS}}\mu C + \frac{1}{Y_{PS}}q_P C + m_S C. \quad (3.63)$$

Кинетические параметры μ , $\hat{\mu}$, q_P , \hat{Q}_P и m_S в системе уравнений (3.61) – (3.62) зависят от текущих значений параметров состояния C , P , S . Эти зависимости разные и многовариантные даже для каждого кинетического параметра. Создание модели требует выбора конкретной формы зависимости для каждого параметра. Совокупность зависимостей дает модель, вернее структуру модели, потому что необходимо найти еще точные значения входящих в уравнения коэффициентов. Кроме того рассмотренные кинетические зависимости должны быть дополнены математическими моделями массообмена, макро- и микросмешения, теплообмена, гидродинамики и другими моделями процессов протекающих в ходе биотехнологического процесса [9 – 11].

4 ПРИМЕРЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОСТЕЙШИХ ТИПОВЫХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И СИСТЕМ

Выше мы рассматривали математические закономерности, описывающие кинетику биотехнологических процессов. Обычно это довольно непростая задача, и для нахождения точных кинетических закономерностей необходимо проводить не только экспериментальные исследования, но и использовать методы компьютерного моделирования. В этой связи в данном разделе мы рассмотрим несколько математических моделей и примеры их решения для наиболее характерных случаев организации биотехнологических процессов из различных областей науки и техники.

4.1 Математическое моделирование процессов периодического культивирования микроорганизмов

Микробиологический синтез (биосинтез) – это процесс, который протекает с участием микроорганизмов и сопровождается образованием биомассы. Целевым продуктом биосинтеза является либо сама биомасса, либо различные вещества, продуцируемые микроорганизмами в процессе их жизнедеятельности. Основные стадии процесса биосинтеза – рост микроорганизмов и накопление биомассы – происходит в ферментаторах, работающих чаще всего периодически. В них загружают питательную среду и засевную дозу микроорганизмов. Образовавшуюся культуральную жидкость интенсивно перемешивают. Однако, несмотря на перемешивание, культуральная жидкость не является однородной. Во-первых, клетки микроорганизмов могут объединяться, образуя агломераты; во-вторых, неоднородной является сама питательная среда: в ней могут содержаться диспергированные капли плохо растворимых углеводов и пузырьки газа. Кроме того, неодинаковыми могут быть и размеры клеток.

При моделировании периодического процесса биосинтеза при неоднородной биомассе полагают, что лимитирующий субстрат находится в питательной среде в растворенном виде, а биомасса, загружаемая в аппарат, представляет собой совокупность отдельных агломератов различной массы. Кинетика роста агломерата описывается уравнением

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_1 c_y}{k_2 + c_y} S = \frac{k_1 c_y}{k_2 + c_y} \chi m^{2/3}, \quad (4.1)$$

а скорость потребления субстрата агломератом клеток массы m равна

$$f_1[S(m), c_y] = \frac{k_3 c_y S}{k_2 + c_y} = \frac{k_3 c_y \chi m^{2/3}}{k_2 + c_y}. \quad (4.2)$$

Исходные данные: ненормированная плотность распределения массы $\hat{P}(m_0)$ агломератов клеток в момент $t = 0$; объем среды V_y (предполагается, что в ходе процесса он не изменяется); начальная концентрация субстрата $C_y(0)$, константы k_1, k_2, k_3 ; коэффициент формы частиц χ .

Требуется построить модель и рассчитать зависимости, описывающие изменение во времени концентрации $C_y(t)$ субстрата и общей массы $M(t)$ микроорганизмов.

Аналитическое решение уравнения (4.1) при начальных условиях $m(0) = m_0$ имеет вид

$$m(t) = \left[m_0^{1/3} + \frac{1}{3} \chi k_1 \int_0^t \frac{c_y(t_1)}{k_2 + c_y(t_1)} dt_1 \right]^3.$$

При сделанных предположениях скорость потребления субстрата агломератом клеток начальной массой m_0 равна

$$F_1(m_0, c_y) = f_1[m(m_0, t), c_y] = \frac{k_3 c_y \chi}{k_2 + c_y} \left[m_0^{1/3} + \frac{1}{3} \chi k_1 \int_0^t \frac{c_y(t_1)}{k_2 + c_y(t_1)} dt_1 \right]^2.$$

Кинетика состояния среды описывается в этом случае уравнением материального баланса по лимитирующему субстрату

$$V_y \frac{dc_y}{dt} = \int_{(m_0)} \hat{P}_0(m_0) F_1(m_0, c_y) dm_0 = - \frac{k_3 c_y \chi}{k_2 + c_y} \int_{(m_0)} \hat{P}_0(m_0) \left[m_0^{1/3} + \frac{1}{3} \chi k_1 \int_0^t \frac{c_y(t_1)}{k_2 + c_y(t_1)} dt_1 \right]^2 dm_0. \quad (4.3)$$

Изменение общей массы микроорганизмов можно найти с учетом того, что при сделанных допущениях рост массы клеток пропорционален уменьшению массы субстрата $V_y \frac{dc_y}{dt} = - \frac{k_3}{k_1} \frac{dM(t)}{dt}$, откуда

$$M(t) = M_0 - (k_3 / k_1) V_y [c_y(t) - c_y(0)]. \quad (4.4)$$

Уравнения (4.1) – (4.4) представляют собой математическое описание процесса биосинтеза для рассматриваемого случая. Расчет по модели сводится к решению нелинейного дифференциального уравнения (4.3), которое может быть получено численно, например, методом Рунге-Кутты четвертого порядка точности. Численные значения интегралов находят, например, по формулам прямоугольников или Симпсона.

Приведенная модель процесса биосинтеза (4.1) – (4.4) относится к классу динамических нелинейных моделей с сосредоточенными координатами.

4.2 Математическое моделирование процессов непрерывного культивирования микроорганизмов

Есть две разновидности непрерывных процессов культивирования микроорганизмов: процессы полного вытеснения, или *тубулярные*, и процессы полного перемешивания, или *хемостатные*. Рассмотрим тубулярный процесс культивирования.

В ходе данного процесса питательная среда и посевной материал непрерывно поступают в аппарат, в котором нет обратного смешения. Аппарат выполняется в виде длинной трубы большого диаметра (рис. 4.1).

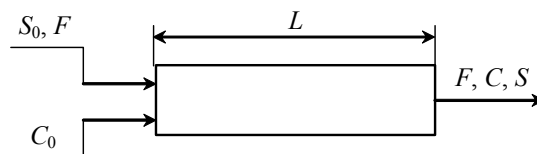


Рис. 4.1 Схема тубулярного непрерывного процесса культивирования микроорганизмов

Жидкость на входе в аппарат смешивается с посевным материалом. По мере их продвижения в аппарате одновременно осуществляется рост биомассы и процесс ферментации. В данном случае время движения жидкости t_i от входа в аппарат до любого сечения по длине потока l можно рассчитать как

$$t_i = lA / F, \quad (4.5)$$

где A – площадь сечения потока; F – объемный расход жидкости.

На выходе из аппарата (при $l = L$) время пребывания жидкости составляет

$$t_L = LA / F. \quad (4.6)$$

Кривая изменения концентрации субстрата S , биомассы X и продукта P по длине аппарата аналогична кривой изменения во времени в периодическом процессе – с учетом связи t и l .

Таким образом, тубулярный процесс с учетом закономерностей протекания процесса ферментации полностью подобен периодическому.

Общие математические закономерности для данного процесса могут быть описаны системой следующих уравнений:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - w_S \frac{\partial S}{\partial x} - \frac{1}{Y_{CS}} \mu C - \frac{1}{Y_{PS}} q_P C - m_S C; \quad (4.7)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_C \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - w_C \frac{\partial C}{\partial x} + (\mu - \hat{\mu}) SC; \quad (4.8)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - w_P \frac{\partial P}{\partial x} + q_P C. \quad (4.9)$$

где D_S , D_C и D_P – коэффициенты диффузии субстрата, микроорганизмов и продукта метаболизма, соответственно; $w_S = w_C = w_P$ – скорость движения потока.

Данная система уравнений должна быть дополнена граничными и начальными условиями:

– начальные условия при $t = 0$ и $0 \leq x \leq L$:

$$S(0, x) = 0; \quad (4.10)$$

$$C(0, x) = 0; \quad (4.11)$$

$$P(0, x) = 0; \quad (4.12)$$

– граничные условия при $t > 0$:

при $x = 0$

$$S(t, 0) = S_0; \quad (4.13)$$

$$C(t, 0) = C_0; \quad (4.14)$$

$$P(t, 0) = 0; \quad (4.15)$$

при $x = L$

$$S(t, L) = D_S \frac{\partial S}{\partial x} + w_S S; \quad (4.16)$$

$$C(t, L) = D_C \frac{\partial C}{\partial x} + w_C C; \quad (4.17)$$

$$P(t, L) = D_P \frac{\partial P}{\partial x} + w_P P. \quad (4.18)$$

Приведенная система уравнений (4.7) – (4.9) вместе с граничными (4.10) – (4.12) и начальными (4.13) – (4.18) условиями формирует замкнутую математическую модель непрерывного культивирования микроорганизмов в тубулярном реакторе. Данная математическая модель может быть решена средствами MatLab (PDE Toolbox) [12, 13].

На рисунках 4.2 и 4.3 представлены результаты решения данной математической модели в предположении о наличии модели Моно для кинетики роста микроорганизмов и модели Герберта для кинетики отмирания биомассы.

Как уже упоминалось выше, ферментационная среда представляет собой сложную многофазную систему, состояние которой зависит от природы микроорганизмов, их морфологических и физиологиче-

ских особенностей, концентрации субстратов, степени и интенсивности аэрации, перемешивания и пр. Таким образом, в общем виде упрощенная математическая модель ферментатора включает в свой состав помимо ранее описанных кинетических зависимостей еще и модели гидродинамики и теплообмена (рис. 4.4).

Рассмотрим более подробно некоторые математические представления о структуре гидравлических потоков и теплопереносе.

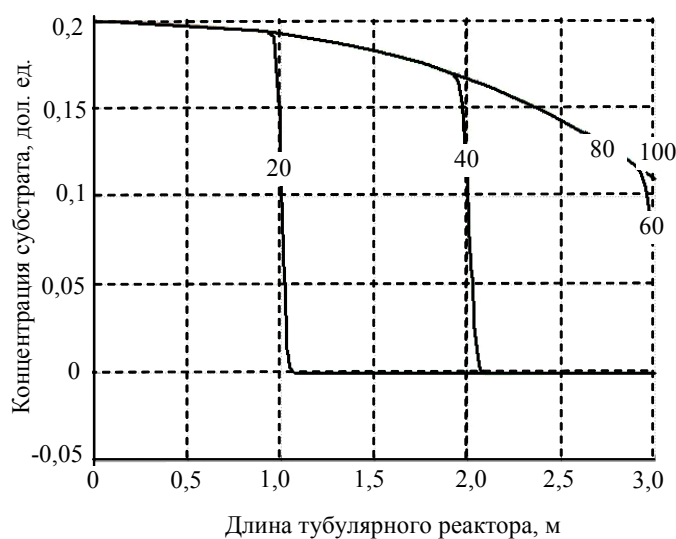


Рис. 4.2 Изменение концентрации субстрата по длине тубулярного реактора в различные периоды времени

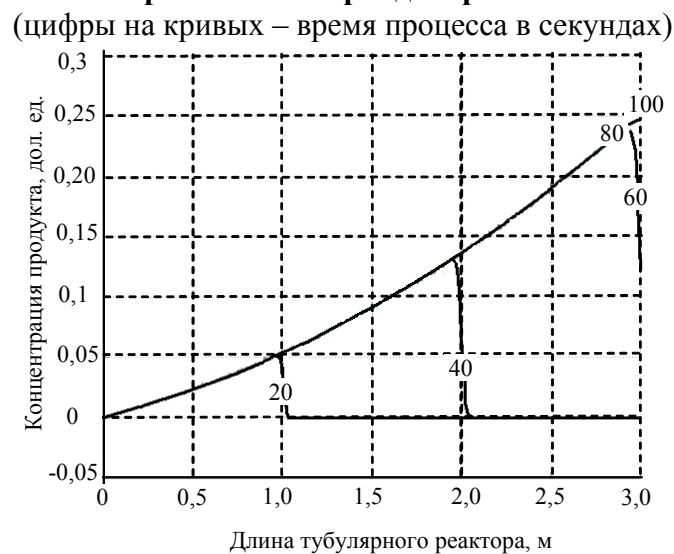


Рис. 4.3 Изменение концентрации продукта метаболизма по длине тубулярного реактора в различные периоды времени (цифры на кривых – время процесса в секундах)

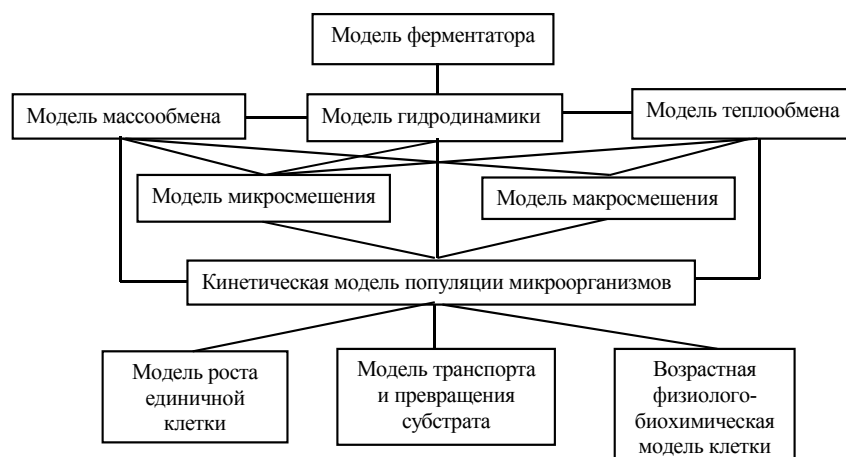


Рис. 4.4 Структурная схема математической модели ферментатора

В потоках газов или жидкостей перенос вещества осуществляется как за счет непосредственного соприкосновения молекул и их взаимодействия (молекулярный перенос, определяемый законами микрокинетики), так и за счет переноса вещества частицами жидкости – конгломератами молекул, – перемещающимися от одной точки данной среды в другую (вихревой перенос, определяемый законами макрокинетики).

Преимущественно влияние того или иного механизма определяется гидродинамической обстановкой процесса. Механизм переноса в пределах каждой фазы непосредственно связан с гидродинамикой однофазного потока, механизм же переноса через поверхность раздела фаз – с гидродинамикой двухфазного потока. Поэтому при макропереносе вещества важное значение приобретает вихревое движение жидкости, так как вихри являются переносчиками энергии и вещества в потоке.

В процессе движения жидкости происходит изменение некоторых физических величин, по которым можно оценивать сам процесс движения. Изменение физической величины в общем случае может происходить как в данной точке со временем (локальное изменение), так и при переходе от одной точки пространства к другой (конвективное изменение). Если в качестве изменяющейся физической величины взять линейную скорость жидкости и рассматривать ее в направлении оси x , то локальное изменение скорости за промежуток времени $d\tau$ выразится как $\frac{\partial w_x}{\partial \tau} d\tau$, а конвективное – при переходе расстояния

dx как $\frac{\partial w_x}{\partial x} dx$. Производная этой физической величины по времени, которая одновременно учитывает как локальное изменение по времени, так и конвективное по времени, называется *полной* или *субстанциональной производной* данной величины. Из ее определения следует и форма записи

$$\frac{Dw_x}{d\tau} = \frac{\partial w_x}{\partial \tau} \frac{d\tau}{d\tau} + \frac{\partial w_x}{\partial x} \frac{dx}{d\tau} + \frac{\partial w_x}{\partial y} \frac{dy}{d\tau} + \frac{\partial w_x}{\partial z} \frac{dz}{d\tau}, \quad (4.19)$$

или после преобразований, учитывая что

$$\frac{dx}{d\tau} = w_x; \quad \frac{dy}{d\tau} = w_y; \quad \frac{dz}{d\tau} = w_z, \quad (4.20)$$

получим

$$\frac{Dw_x}{d\tau} = \frac{\partial w_x}{\partial \tau} + w_x \frac{\partial w_x}{\partial x} + w_y \frac{\partial w_x}{\partial y} + w_z \frac{\partial w_x}{\partial z}. \quad (4.21)$$

Первое слагаемое правой части последнего уравнения представляет локальную производную скорости, взятую относительно оси x , сумма остальных трех выражает конвективную производную скорости. Уравнения, аналогичные последнему уравнению, могут быть выписаны для других осей координат (y и z). Так, например, если в потоке жидкости происходит изменение концентрации вещества, то соответственно выражение для полной производной концентрации примет вид

$$\frac{Dc}{d\tau} = \frac{\partial c}{\partial \tau} + w_x \frac{\partial c}{\partial x} + w_y \frac{\partial c}{\partial y} + w_z \frac{\partial c}{\partial z}. \quad (4.22)$$

Из понятия полной производной непосредственно следует определение установившегося и неустановившегося движения. Установившееся движение можно охарактеризовать равенством

$$\frac{\partial w}{\partial \tau} = 0. \quad (4.23)$$

Если $\frac{\partial w}{\partial \tau} \neq 0$, то движение будет неустановившимся и фактор времени будет одним из определяющих параметров процесса. При движении жидкостей искомыми величинами являются скорость течения и давление или соответственно распределение скоростей и давлений в потоке. При установившемся движении скорость и давление для любой точки жидкости будут лишь функциями координат точки, т.е.

$$w = w(x, y, z); \quad P = P(x, y, z). \quad (4.24)$$

При неустановившемся движении скорость и давление в любой точке зависят не только от координат, но и от времени.

Зависимость между силами, действующими в жидкости, устанавливается в форме уравнений движения жидкости. Сначала установим эту связь для жидкости, движущейся без трения (идеальная жидкость) и находящейся под действием сил тяжести и давления. Для осей x, y, z можно записать следующие уравнения:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial p_x}{\partial x} &= \rho \left(\frac{\partial w_x}{\partial \tau} + w_x \frac{\partial w_x}{\partial x} + w_y \frac{\partial w_x}{\partial y} + w_z \frac{\partial w_x}{\partial z} \right); \\ -\frac{\partial p_y}{\partial y} &= \rho \left(\frac{\partial w_y}{\partial \tau} + w_x \frac{\partial w_y}{\partial x} + w_y \frac{\partial w_y}{\partial y} + w_z \frac{\partial w_y}{\partial z} \right); \\ -\gamma - \frac{\partial p_z}{\partial z} &= \rho \left(\frac{\partial w_z}{\partial \tau} + w_x \frac{\partial w_z}{\partial x} + w_y \frac{\partial w_z}{\partial y} + w_z \frac{\partial w_z}{\partial z} \right). \end{aligned} \quad (4.25)$$

Данная система дифференциальных уравнений называется *дифференциальными уравнениями движения Эйлера*. Для установившегося режима движения жидкости при условии, что компоненты скорости изменяются в направлении соответствующих осей, уравнения движения будут иметь вид:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial p_x}{\partial x} &= \rho w_x \frac{\partial w_x}{\partial x}; \\ -\frac{\partial p_y}{\partial y} &= \rho w_y \frac{\partial w_y}{\partial y}; \\ -\gamma - \frac{\partial p_z}{\partial z} &= \rho w_z \frac{\partial w_z}{\partial z}. \end{aligned} \quad (4.26)$$

Они выражают действие сил в точке движущейся жидкости. Чтобы выразить действие сил по всей длине граней параллелепипеда, необходимо левые и правые части уравнений умножить на длину соответствующих граней, тогда получим:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial p_x}{\partial x} dx &= \rho w_x \frac{\partial w_x}{\partial x} dx; \\ -\frac{\partial p_y}{\partial y} dy &= \rho w_y \frac{\partial w_y}{\partial y} dy; \\ -\gamma dz - \frac{\partial p_z}{\partial z} dz &= \rho w_z \frac{\partial w_z}{\partial z} dz. \end{aligned} \quad (4.27)$$

Полное изменение действия сил во всем объеме элементарного параллелепипеда получим, сложив эти уравнения:

$$\begin{aligned} \gamma dz + \left(\frac{\partial p_x}{\partial x} dx + \frac{\partial p_y}{\partial y} dy + \frac{\partial p_z}{\partial z} dz \right) + \\ + \rho \left(w_x \frac{\partial w_x}{\partial x} dx + w_y \frac{\partial w_y}{\partial y} dy + w_z \frac{\partial w_z}{\partial z} dz \right) = 0. \end{aligned} \quad (4.28)$$

Выражения, стоящие в скобках, представляют полные дифференциалы давления dP и квадрата скорости, так как в последнем случае любое слагаемое можно представить как

$$w_x \frac{\partial w_x}{\partial x} dx = d \left(\frac{w_x^2}{2} \right). \quad (4.29)$$

С учетом последнего полное изменение действия сил во всем объеме параллелепипеда можно записать в форме суммы полных дифференциалов:

$$\gamma dz + dP + \rho d \left(\frac{w^2}{2} \right) = 0. \quad (4.30)$$

Интегралом последнего уравнения соответственно будет

$$\gamma z + P + \rho \left(\frac{w^2}{2} \right) = \text{const}, \quad (4.31)$$

или

$$z + \frac{P}{\gamma} + \frac{w^2}{2g} = \text{const}, \quad (4.32)$$

где z – положение рассматриваемой точки в текущей жидкости относительно уровня сравнения, м; P/γ – статический напор в рассматриваемой точке, м; $w^2/2g$ – скоростной или динамический напор в рассматриваемой точке, м.

Последнее уравнение представляет собой уравнение движения в конечном виде или уравнение *Бернулли*.

Согласно уравнению *Бернулли*, закон движения жидкости можно интерпретировать:

1) при установившемся движении идеальной жидкости для любой точки потока сумма статического и динамического напоров остается величиной постоянной;

2) при установившемся движении идеальной жидкости в той точке потока, где скорость больше, давление меньше;

3) при установившемся движении идеальной жидкости сумма потенциальной ($z + P/\gamma$) и кинетической энергии ($w^2/2g$) остается величиной постоянной.

Хотя уравнение *Бернулли* получено для ограниченных условий (установившееся движение, жидкость без трения), тем не менее оно позволяет решать основные задачи движения жидкостей, связывая скорость и давление в потоке.

При учете сил трения в дифференциальное уравнение движения жидкости *Эйлера* необходимо ввести дополнительное слагаемое, которое получаем из уравнения *Ньютона*. Силу внутреннего трения τ_0 при одномерном движении жидкости на единицу поверхности выражается, по *Ньютону*, как

$$\tau_0 = \mu \frac{\partial w_x}{\partial z},$$

где μ – вязкость жидкости.

Для силы трения относительно оси z получим выражение

$$-\tau_0 dx dy + \left(\tau_0 + \frac{\partial \tau_0}{\partial z} dz \right) dx dy. \quad (4.33)$$

В этом случае дифференциальные уравнения неустановившегося движения вязкой жидкости при изменении компонентов скоростей по всем направлениям получим в виде

$$\begin{aligned} -\frac{\partial p_x}{\partial x} + \mu \left(\frac{\partial^2 w_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w_x}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w_x}{\partial z^2} \right) &= \rho \frac{Dw_x}{Dt}; \\ -\frac{\partial p_y}{\partial y} + \mu \left(\frac{\partial^2 w_y}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w_y}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w_y}{\partial z^2} \right) &= \rho \frac{Dw_y}{Dt}; \\ -\gamma - \frac{\partial p_z}{\partial z} + \mu \left(\frac{\partial^2 w_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w_z}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w_z}{\partial z^2} \right) &= \rho \frac{Dw_z}{Dt}. \end{aligned} \quad (4.34)$$

Полученные уравнения называются уравнениями *Навье-Стокса* для несжимаемой жидкости. В общем виде уравнения *Навье-Стокса* не могут быть решены аналитически, так как невозможно определить граничные условия для неустановившегося движения вязкой жидкости. В то же время эти уравнения математически выражают целый класс движения жидкостей и являются математической моделью этого движения.

В качестве иллюстрации численного решения уравнения *Навье-Стокса* при математическом моделировании тубулярного реактора и влияния структуры потока на процесс ферментации ниже нами приведены распределения концентраций субстрата, продукта метаболизма и микроорганизмов по длине реактора (рис. 4.5 – 4.7) для различных временных интервалов.

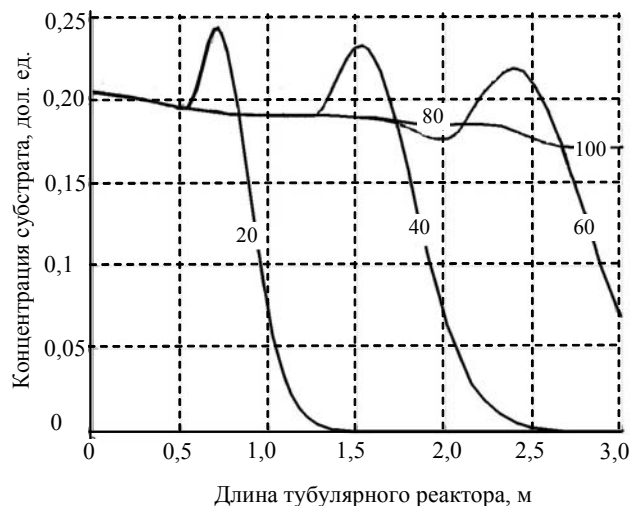


Рис. 4.5 Изменение концентрации субстрата по длине тубулярного реактора в различные периоды времени

(цифры на кривых – время процесса в секундах)

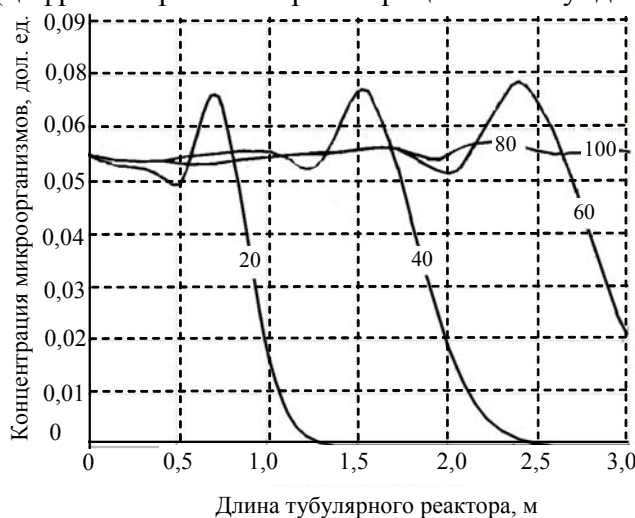


Рис. 4.6 Изменение концентрации микроорганизмов по длине тубулярного реактора в различные периоды времени

(цифры на кривых – время процесса в секундах)

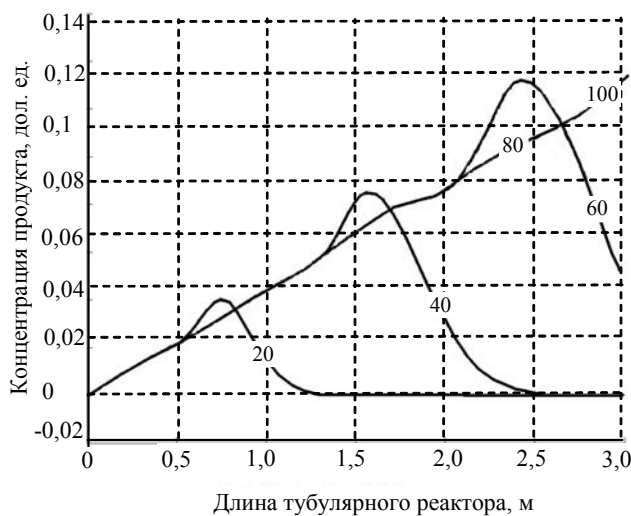


Рис. 4.7 Изменение концентрации продукта метаболизма по длине тубулярного реактора в различные периоды времени

(цифры на кривых – время процесса в секундах)

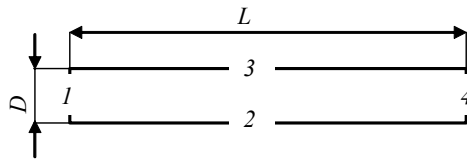


Рис. 4.8 Схема расчетной области и нумерация границ

В рассматриваемой задаче расчетная область принималась в виде (рис. 4.8). Граничные условия задавались следующим образом:

Граница 1:

$$w_x = w_0, \quad (4.35)$$

где $w_0 = \frac{G}{\pi D^2 / 4}$; G – объемный расход.

Граница 2 и 3:

$$w_x = w_y = 0 \quad (4.36)$$

Граница 4:

$$\begin{aligned} t(w_x, w_y) &= 0; \\ p &= 0. \end{aligned} \quad (4.37)$$

При этом полагали, что вязкость и плотность раствора, движущегося по реактору, зависит от концентрации субстрата, продукта реакции и содержания микроорганизмов.

Помимо гидродинамики на процесс ферментации значительное влияние оказывает теплообмен. Теплообменом называется любой процесс переноса теплоты, в котором она в соответствии со вторым началом термодинамики самопроизвольно переходит от более нагретой среды к менее нагретой. Движущей силой процесса переноса теплоты является разность температур.

Перенос теплоты возможен тремя различными способами: теплопроводностью, конвекцией и излучением.

Теплопроводностью называется перенос теплоты при непосредственном соприкосновении тел (или частей одного тела) с различными температурами. Этот процесс можно представить себе как распространение теплоты от частицы к частице при отсутствии их перемещения. В чистом виде теплопроводность наблюдается в твердых телах, а в капельных жидкостях и газах – лишь при отсутствии в них конвективных токов.

Конвективный перенос теплоты, возможный только в жидкостях и газах, совершается в результате перемещения их частиц в объеме. В зависимости от причины, вызывающей перемещение частиц жидкости или газа, различают конвективный теплообмен при *свободной* конвекции и при *вынужденной* конвекции. Свободная конвекция предполагает перемещение частиц, вызванное исключительно разностью плотностей жидкости или газа в различных частях занимаемого ими объема вследствие различия температур. Конвекция называется вынужденной, когда перемещение частиц жидкости или газа происходит под действием внешних сил (нагнетание насосами, компрессорами и т.п.).

Лучистым теплообменом называется процесс переноса теплоты в виде электромагнитных волн, сопровождающихся превращением тепловой энергии в лучистую и обратно лучистой в тепловую.

В технике рассмотренные способы теплообмена редко встречаются в обособленном виде: чаще всего приходится иметь дело с сочетанием двух или даже всех трех способов при их последовательном или одновременном действии. Особое место занимает теплообмен, сопровождающийся изменением агрегатного состояния тел, участвующих в этом процессе (испарение жидкости, конденсация паров). Различают два случая теплообмена: теплоотдачу и теплопередачу. Теплоотдачей называется процесс теплообмена между твердым телом (например, стенкой аппарата) и соприкасающейся с ней жидкостью или газом. Теплообмен между жидкостями, газами, жидкостью и газом, разделенными стенкой называется теплопередачей.

Сформулируем физические закономерности, определяющие процессы, связанные с распространением тепла.

1 *Закон Фурье*: количество тепла dQ , переданного посредством теплопроводности через площадь сечением S изотермической поверхностью тела за время $d\tau$ выражается основным уравнением теплопроводности

$$dQ = -\lambda S \frac{dT}{dn} dt, \text{ Дж.} \quad (4.38)$$

Отрицательный знак в правой части уравнения является следствием падения температуры в направлении переноса теплоты. Коэффициент пропорциональности λ в уравнении называется коэффициентом теплопроводности, λ [Вт/м·град]. Он выражается количеством теплоты, переданного за 1 с через 1 м² поверхности тела при градиенте температуры в 1 °С на 1 м длины нормали к изотермической поверхности. Величина λ зависит от природы вещества, являясь его индивидуальным свойством. Численные значения λ определяются опытным путем. Величина λ для различных веществ сильно различается, а для одного и того же вещества зависит от температуры, плотности, структуры, влажности и других факторов.

2 Уравнение Ньютона: тепловой поток $dQ/d\tau$ при конвективном теплообмене пропорционален разности температур $(T_c - T)$, поверхности S твердого тела и соприкасающейся с ним среды.

$$\frac{dQ}{d\tau} = \alpha(T_c - T)S, \quad (4.39)$$

где T_c, T – температура поверхности твердого тела и потока соответственно; α – коэффициент теплоотдачи, Вт/м²·град.

Коэффициент теплоотдачи α выражает количество тепла, отданного единицей поверхности $S = 1$ м² в единицу времени $\tau = 1$ с при разности температур $(T_c - T) = 1$ град. Заметим, что α не является постоянной величиной, а зависит от многих параметров и прежде всего от гидродинамической обстановки вблизи теплоотдающей поверхности.

Количество теплоты, которое необходимо сообщить однородному телу, чтобы повысить его температуру на величину ΔT равно

$$Q = c_p m \Delta T = c_p \rho V \Delta T, \quad (4.40)$$

где c_p – удельная теплоемкость, Дж/кг·град; m – масса тела, кг; ρ – плотность тела, кг/м³; V – объем тела, м³.

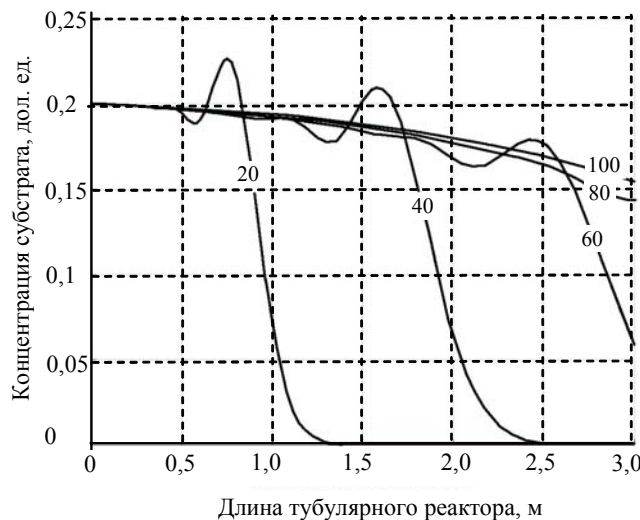


Рис. 4.9 Изменение концентрации субстрата по длине тубулярного реактора в различные периоды времени (цифры на кривых – время процесса в секундах)

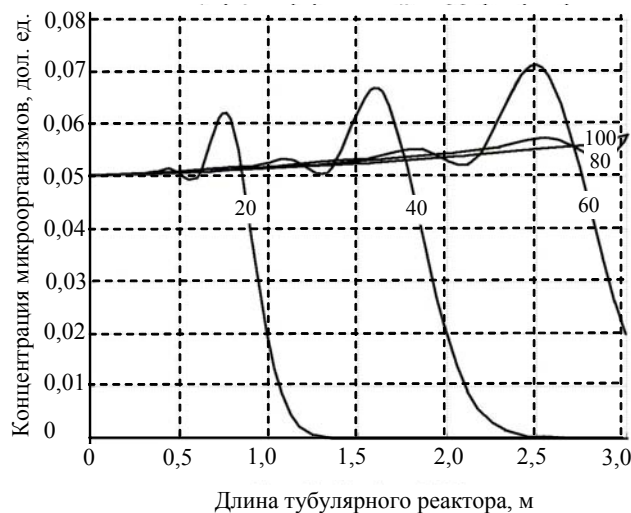


Рис. 4.10 Изменение концентрации микроорганизмов по длине тубулярного реактора в различные периоды времени (цифры на кривых – время процесса в секундах)

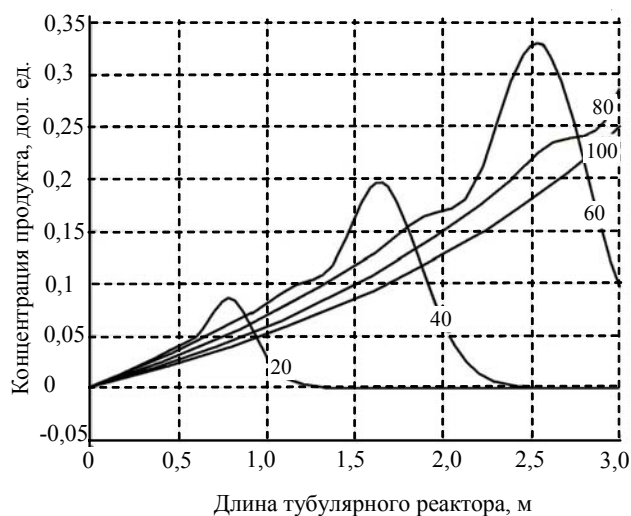


Рис. 4.11 Изменение концентрации продукта метаболизма по длине тубулярного реактора в различные периоды времени (цифры на кривых – время процесса в секундах)

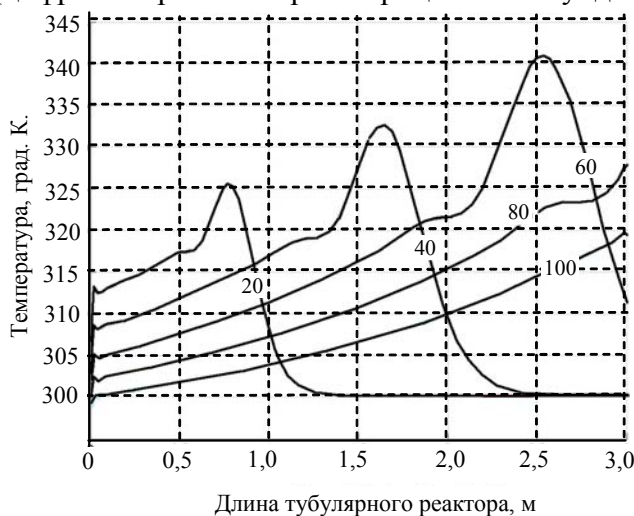


Рис. 4.12 Изменение температуры по длине тубулярного реактора в различные периоды времени (цифры на кривых – время процесса в секундах)

В качестве иллюстрации численного решения уравнения Ньютона при математическом моделировании тубулярного реактора с одновременным учетом влияния структуры потока на процесс фермента-

ции ниже нами приведены распределения концентраций субстрата, продукта метаболизма и микроорганизмов по длине реактора (рис. 4.9 – 4.12) для различных временных интервалов.

4.3 Математическое моделирование процессов биотрансформации и биокатализа

Биокатализ и *биотрансформация* являются процессами химического превращения одного или более веществ, протекающими под действием катализаторов-ферментов, применяемых в очищенном виде или в составе клеток микроорганизмов либо изолированных животных или растительных клеток.

При этом *биотрансформация* – это относительно неглубокое химическое превращение уже в основном сформированного химического соединения под влиянием ферментов. При *биокатализе* же возможен синтез нового вещества из различных по структуре реагентов или разложение сложного вещества под воздействием ферментов.

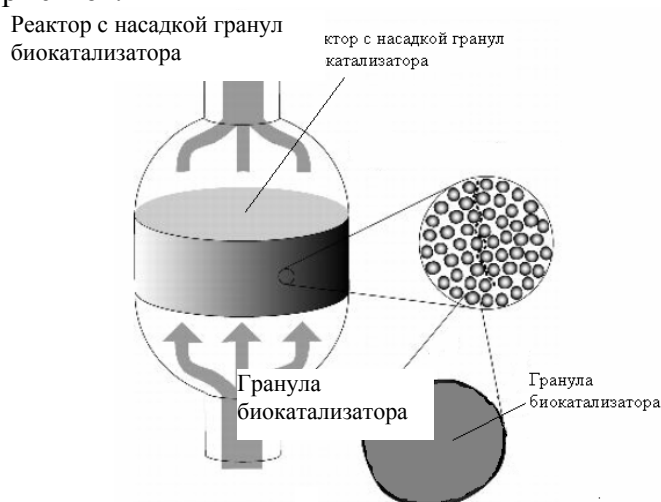


Рис. 4.13 Схема биореактора с неподвижной насадкой гранул биокатализатора

Обычно в процессе биотрансформации, даже если они осуществляются живыми клетками микроорганизмов, целевым продуктом является не биомасса, а *продукт* биотрансформации.

Наилучшим способом при этом является непрерывный процесс, в котором через аппарат протекает жидкость, а пространство аппарата заполнено иммобилизованным катализатором, который остается в аппарате в течение довольно продолжительного времени.

Наиболее традиционная схема аппаратурной реализации процесса биотрансформации представлена на рис. 4.13.

Особенность решения данной задачи заключается в том, что в рассматриваемом реакторе имеется две независимых пористых структуры. Первая из них является макропористой структурой, поры которой имеют характерный размер, измеряемый от нескольких миллиметров до долей миллиметров, и образованна эта структура пустотами между гранулами биокатализатора. Вторая структура является микропористой, поры ее имеют характерный размер от нескольких десятков микрон до нескольких ангстрем. Формирование этой структуры обусловлено строением самих гранул биокатализатора.

Материальный баланс для макроструктуры с учетом протекающего процесса биотрансформации может быть представлен простым уравнением, включающим в себя диффузионный и конвективный перенос и расход – приток вещества за счет реакции биотрансформации:

$$\frac{\partial S}{\partial \tau} = D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - w_S \frac{\partial S}{\partial x} - R_S ; \quad (4.41)$$

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = D_C \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - w_C \frac{\partial C}{\partial x} + R_C . \quad (4.42)$$

На первый взгляд, эти уравнения являются достаточно простыми для решения. Однако в обоих уравнениях присутствует скорость реакции биотрансформации, которая зависит не только от химической кинетики протекающих ферментативных реакций, но и от массопроводности по микропористой структуре гранулы биокатализатора. Таким образом, это подразумевает формулировку уравнений массового баланса для микроструктуры гранул биокатализатора в виде

$$-D_S^* \frac{\partial^2 S}{\partial r^2} + R_S^* = 0; \quad (4.43)$$

$$-D_C^* \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} - R_C^* = 0. \quad (4.44)$$

Осложнение в решении этой системы уравнений состоит в том, что макро- и микробаланс определены в различных системах координат. Эта проблема является общей при решении многих задач в биотехнологии, и часто решаются, используя аналитические приближения решения микробаланса. Однако средства MatLab позволяют произвести формулировку задачи в единой системе координат. Порядок решения данной задачи иллюстрирует программный код (листинг 1).

Листинг 1

```
% Сначала устанавливаем параметры решаемой задачи и геометрию области решения.
clear xfem fem1 fem2 appl1 appl2 appl3 elem
fem1.geom=rect2;
fem1.sdim={'x' 'r'};
fem1.mesh=meshinit(fem1,'hmax',{0.2,[],[3 0.01]});
fem2.geom=solid1([0 1]);
fem2.sdim='x';
fem2.mesh=meshinit(fem2,'hmax',0.02);
appl1.mode=flchedi2d;
appl1.dim='c1';
appl1.elemdefault='Lag2';
appl2.mode=flpdewc2d;
appl2.dim='lambda';
appl2.elemdefault='Lag2';
appl3.mode=flchecd1d;
appl3.dim='C';
appl3.elemdefault='Lag2';
% Задаем константы и переменные:
xfem.const={'gamma', 1.5,...
    'D1', 1e-07,...
    'D', 1e-06,...
    'C0', 3,...
    'k', 100,...
    'epsil', 0.6,...
    'Ap', 1000,...
    'rp', 0.001,...
    'u', 0.4};
elem{1}.elem=elcplextr;
elem{1}.src.g=2;
elem{1}.src.equ.meshp={{'x'}};
elem{1}.src.equ.var={'C_x',{'C'}};
elem{1}.src.equ.ind={1};
elem{1}.dst.g=1;
elem{1}.dst.bnd.ep={{'x'}};
elem{1}.dst.bnd.ind={3};
elem{2}.elem=elcplextr;
elem{2}.src.g=1;
elem{2}.src.bnd.meshp={{'x'}};
elem{2}.src.bnd.var={'Ndotn_x',{'D1*c1r/rp'}};
elem{2}.src.bnd.ind={3};
elem{2}.dst.g=2;
```

```

elem{2}.dst.equ.ep={{'x'}};
elem{2}.dst.equ.ind={1};
% Задаем решаемые уравнения, граничные и начальные условия.
appl1.equ.Ditype='aniso';
appl1.equ.Ditensor={{'0','0','0','D1*(r/rp)^2'}};
appl1.equ.Ri='-k*r^2*c1^gamma';
appl1.bnd.type={'No' 'c'};
appl1.bnd.c={[] 'epsil*C_x'};
appl1.bnd.ind=[1 1 2 1];
appl2.bnd.dim='c1';
appl2.bnd.constrtype='coeff';
appl2.bnd.ind=[0 0 1 0];
appl3.equ.u='u';
appl3.equ.Di='D';
appl3.equ.Ri='-Ap*Ndotn_x';
appl3.bnd.type={'c' 'Nc'};
appl3.bnd.c={'C0' []};
% Объединяем области решения и решаем их.
fem1.appl={appl1 appl2};
fem2.appl={appl3};
xfem.fem={fem1 fem2};
xfem=multiphysics(xfem,'outform','weak');
xfem.xmesh=meshextend(xfem,'elem',elem);
xfem.sol=femlin(xfem,'report','on');
% Задаем параметры вывода результатов расчета
figure(1)
postplot(xfem,'geomnum',2,'lindata','C','liny','C',...
'title','Распределение концентрации субстрата по длине реактора')

```

Результат решения задачи (4.41) – (4.44) иллюстрирует рис. 4.14.

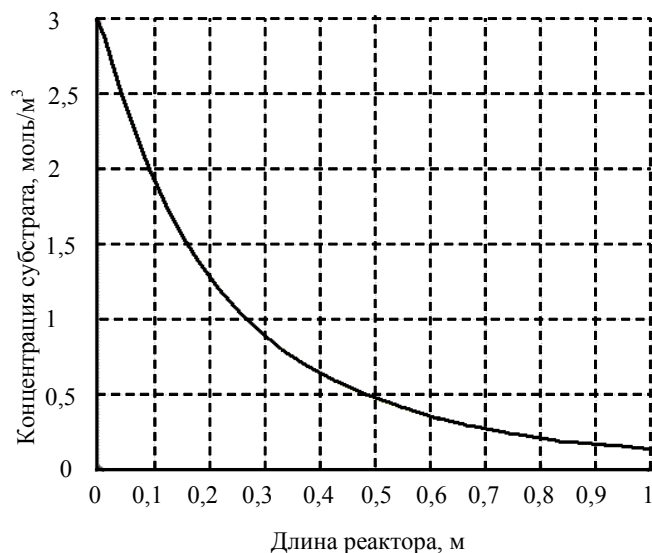


Рис. 4.14 Распределение концентрации субстрата (моль/л) по длине реактора
4.4 Математическое моделирование мембранных процессов в биотехнологии

Мембранные методы используются в биотехнологии для выделения, очистки и концентрирования продуктов. Все они внешне похожи на фильтрацию (поскольку схема процесса включает в себя полупроницаемую перегородку), но предназначены для разделения частиц разного размера и несколько отличаются по движущей силе процесса и аппаратному оформлению. Так, например, для отделения микроорганизмов и взвешенных частиц используется *микрофильтрация*. В процессе выделения и очи-

стки продукта чаще используются мембранные методы другого типа: *диализ, ультрафильтрация и обратный осмос*, которые позволяют отделять уже не только твердую фазу, но и просто растворенные в жидкости молекулы, причем не обязательно очень большие по размеру. *Ультрафильтрация* проводится обычно при размерах частиц или молекул от 10 нм до 10 мкм, *обратный осмос* и *диализ* – при размерах от 0,5 нм до 0,5 мкм.

Рассмотрим более подробно диализ. В этом процессе раствор, содержащий высокомолекулярные соединения, отделен полупроницаемой мембраной от камеры, содержащей чистый растворитель (обычно воду или водные растворы солей).

Содержащиеся в растворе низкомолекулярные вещества за счет диффузии через поры мембраны проходят в камеру *пермеата*, через которую непрерывно протекает вода. Высокомолекулярные вещества остаются в растворе, и таким образом происходит их очистка от низкомолекулярных. Так, например, происходит обессоливание растворов ферментов или вакцин.

Мембраны для диализа изготавливают из пергаменты, целлофана и других материалов. Новое поколение диализующих мембран представляет собой кассеты из большого количества микротрубок, заделываемых в так называемый модуль с общим входом и общим выходом (рис. 4.15).

Каждая микротрубка мембранного модуля представляет собой шестигранную полую трубку, которая для упрощения рассматриваемой задачи может быть представлена в виде цилиндрического полого элемента (рис. 4.16).

Процессы, происходящие в мембранном модуле, идентичны процессам, происходящим в единичной микротрубке. Поэтому в качестве моделируемой области может быть выбрано произвольное сечение микротрубки вдоль продольной оси (рис. 4.17). Исходя из приведенной схемы процесса, моделируемая область состоит из трех подобластей. При этом в первой области (диализата) транспорт осуществляется диффузией и конвекцией. В мембране (вторая область) транспорт вещества осуществляется посредством только диффузии. В третьей области (пермеата) транспорт массы веществ осуществляется посредством диффузии и конвекции.

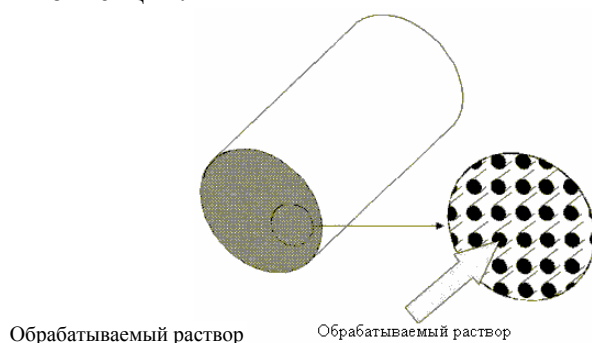


Рис. 4.15 Схема мембранного модуля диализной установки

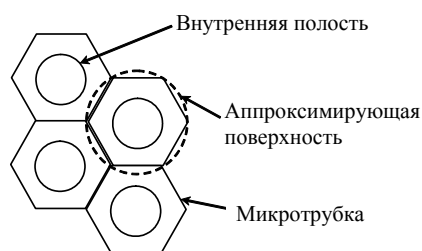


Рис. 4.16 Схематичное изображение микротрубок диализной установки

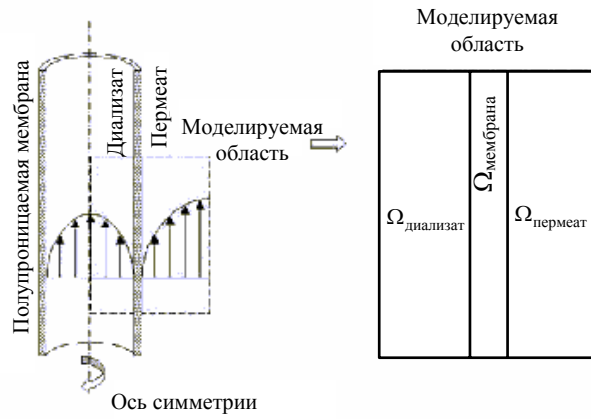


Рис. 4.17 Физическая модель микротрубки диализной установки и схема моделируемой области

Отсюда массовые балансы для каждой из подобластей могут быть записаны следующим образом:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(-D \frac{\partial C_1}{\partial x} + C_1 w \right) = 0 \text{ для } \Omega_{\text{диализата}} ; \quad (4.45)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(-D_m \frac{\partial C_2}{\partial x} \right) = 0 \text{ для } \Omega_{\text{мембраны}} ; \quad (4.46)$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(-D \frac{\partial C_3}{\partial x} + C_3 w \right) = 0 \text{ для } \Omega_{\text{пермеата}} , \quad (4.47)$$

где C_1 – концентрация загрязнителя; D – коэффициент диффузии в жидкой фазе диализата (пермеата); D_m – коэффициент диффузии в мембране; w – скорость жидкой фазы диализата (пермеата).

При дальнейшем рассмотрении задачи мы должны учесть, что длина микротрубки значительно превышает ее диаметр. Поэтому необходимо ввести новую величину координаты z , согласно уравнению

$$\tilde{z} = \frac{z}{k_z} \quad (4.48)$$

и

$$\partial z = k_z \cdot \partial \tilde{z} , \quad (4.49)$$

где k_z – масштабный коэффициент.

С учетом вновь введенной координаты коэффициент диффузии по каждой из подобластей может быть представлен как анизотропная величина

$$D = \begin{bmatrix} D & 0 \\ 0 & \frac{D}{k_z^2} \end{bmatrix} . \quad (4.50)$$

В рассматриваемой задаче скоростной вектор жидкой фазы может быть задан в аналитическом виде:

$$w_{\text{диализат}} = w_{\text{max}} \left[1 - \left(\frac{x}{x_1} \right)^2 \right] \quad (4.51)$$

и

$$w_{\text{пермеат}} = \frac{P_0 - P_L}{4\mu L k_z} \left[x^2 - x_2^2 - 2x_3^2 \ln \left(\frac{x}{x_2} \right) \right] . \quad (4.52)$$

Схематично распределение концентрации в моделируемой области может быть отображено следующим образом (рис. 4.18).

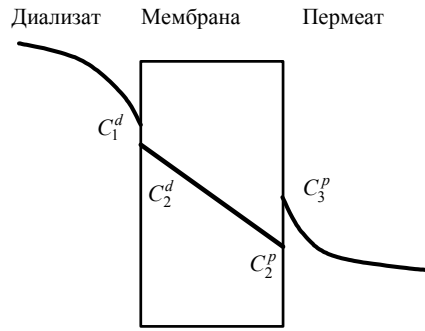


Рис. 4.18 Схема распределения концентрации в моделируемой области

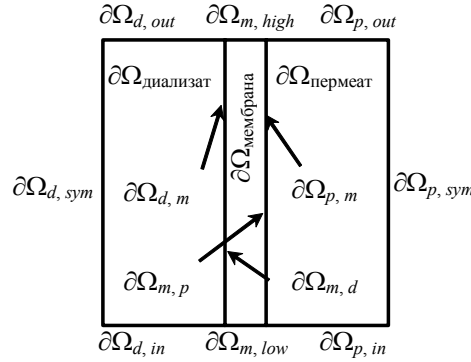


Рис. 4.19 Схема установления граничных условий

Для замыкания математической модели необходимо ввести граничные и начальные условия. Граничные условия определяются в соответствие со схемой, представленной на рис. 4.19.

Граничные условия для входных границ определяются следующим образом:

$$C_1 = C_0 \text{ для } \partial\Omega_{d,in}; \quad (4.53)$$

$$C_3 = 0 \text{ для } \partial\Omega_{p,in}. \quad (4.54)$$

На выходе из расчетной области граничные условия принимают вид:

$$\left(-D \frac{\partial C_i}{\partial x} + C_i w\right) n = C_i w n \text{ для } \partial\Omega_{d,out} \text{ и } \partial\Omega_{p,out}; \quad (4.55)$$

$$\left(-D \frac{\partial C_i}{\partial x} + C_i w\right) n = 0 \text{ для } \partial\Omega_{d,sym} \text{ и } \partial\Omega_{p,sym}; \quad (4.56)$$

$$\left(-D_m \frac{\partial C_2}{\partial x}\right) n = 0 \text{ для } \partial\Omega_{m,high} \text{ и } \partial\Omega_{m,low}, \quad (4.57)$$

где n – нормальный вектор к поверхности.

Граничные условия на поверхностях раздела жидкость–твердое тело задаются в виде

$$\left(-D \frac{\partial C_1}{\partial x} + C_1 w\right) n = M(C_2 - KC_1) \text{ для } \partial\Omega_{d/m}; \quad (4.58)$$

$$\left(-D_m \frac{\partial C_2}{\partial x}\right) n = M(KC_1 - C_2) \text{ для } \partial\Omega_{m/d}; \quad (4.59)$$

$$\left(-D_m \frac{\partial C_2}{\partial x}\right) n = M(KC_3 - C_2) \text{ для } \partial\Omega_{m/p}; \quad (4.60)$$

$$\left(-D \frac{\partial C_3}{\partial x} + C_3 v\right) n = M(C_2 - KC_3) \text{ для } \partial\Omega_{p/m}, \quad (4.61)$$

где $K = \frac{C_2^d}{C_1^d} = \frac{C_2^p}{C_3^p}$.

Результаты решения поставленной задачи иллюстрируют рисунки 4.20 и 4.21.

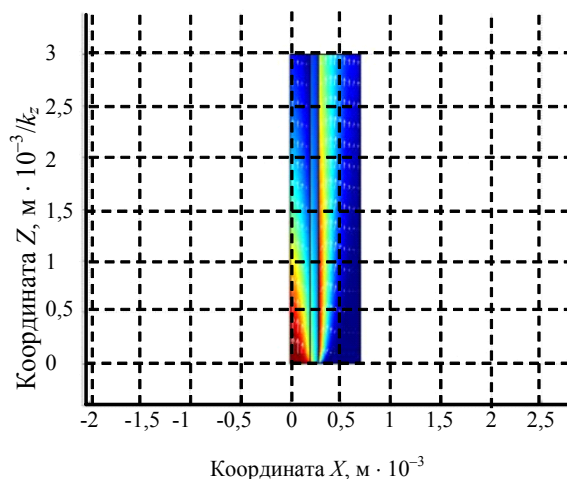


Рис. 4.20 Распределение концентрации и скоростных векторов в жидкой фазе

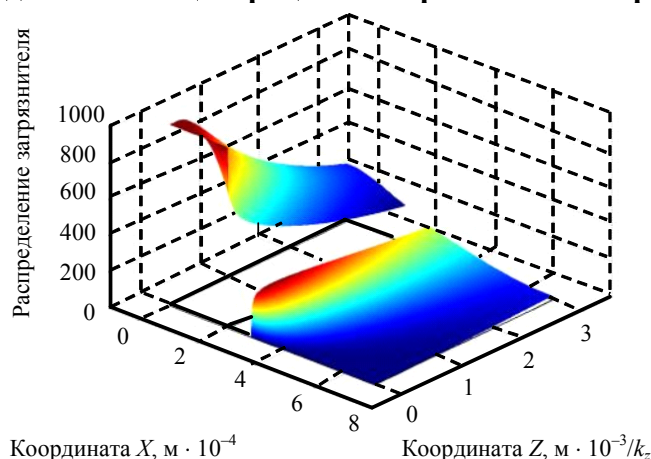
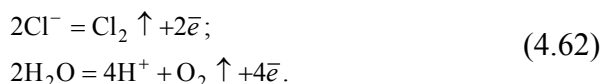


Рис. 4.21 Распределение концентрации загрязнителя в диализате и мембране

4.5 Математическое моделирование биотехнологических процессов в медицине

В настоящее время биотехнология активно используется в медицине для получения вакцин, антибиотиков, витаминов, иммуномодуляторов, инсулина, иммунодепрессантов, кровезаменителей, моноклональных антител. Приведенные примеры, конечно, не исчерпывают всех перспектив биотехнологии в медицине, но они демонстрируют первостепенную важность биотехнологии для этого вида человеческой деятельности.

В качестве одного из примеров биотехнологического процесса, применяемого в медицине, рассмотрим процесс противораковой операции. В качестве объекта противораковой операции выступает печень. Мероприятие заключается в подключении металлических электродов к пораженному участку органа (рис. 4.22). При этом под воздействием электрического тока на аноде происходят следующие химические превращения:



В результате этих реакций рН среды в области анода подкисляется, что приводит к разрушению гемоглобина и в конечном итоге к деструкции опухоли.

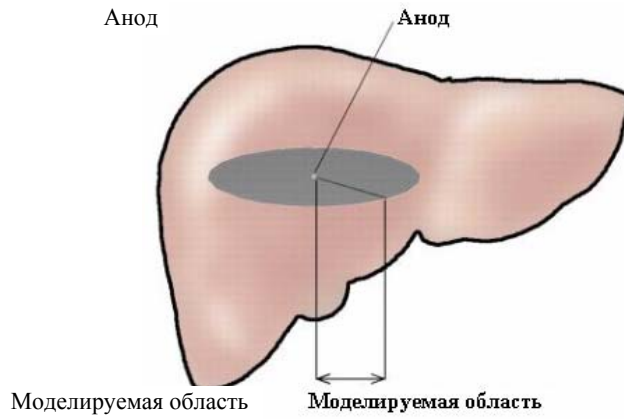


Рис. 4.22 Общая схема процесса

Рассматриваемая математическая модель сводится к рассмотрению диффузии компонентов протекающих химических реакций. В этом случае материальный баланс можно записать в виде

$$\frac{\partial C_i}{\partial \tau} = D_i \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} + z_i v_i F \frac{\partial}{\partial x} \left(C_i \frac{\partial V}{\partial x} \right) + R_i, \quad (4.63)$$

где C_i – концентрация компонента; R_i – скорость реакции; z_i – заряд ионов i -го компонента; $v_i = \frac{D_i}{RT}$ – подвижность; V – напряжение; F – константа Фарадея.

Распределение электромагнитного поля описывается уравнением вида

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\sum_{i=1}^n z_i^2 F u_i C_i \frac{\partial V}{\partial x} \right) + \sum_{i=1}^n z_i D_i \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} = 0. \quad (4.64)$$

Плотность потоков вещества для первой и второй реакции может быть выражена соответственно:

$$j_I = j_{0,I} \left\{ e^{-\frac{F(V+E_{q,(q,I)})}{2RT}} - (P_{O_2})^{1/4} C_H e^{-\frac{F(V+E_{q,(q,I)})}{2RT}} \right\}; \quad (4.65)$$

$$j_{II} = j_{0,II} \left\{ C_{Cl^-} e^{-\frac{F(V+E_{q,(q,I)})}{2RT}} - (P_{Cl_2})^{1/2} e^{-\frac{F(V+E_{q,(q,I)})}{2RT}} \right\}. \quad (4.66)$$

Начальная концентрация может быть принята равной $C_i = C_{i0}$. Начальное распределение потенциала может быть описано уравнением вида

$$V = V_{0,ra} + \frac{j_{0,ra} r_a}{k_0} (\ln r_a - \ln r), \quad (4.67)$$

где r_a – радиус анода; k_0 – проводимость среды при $t = 0$.

Результаты решения поставленной задачи иллюстрируют рисунки 4.23 – 4.25.

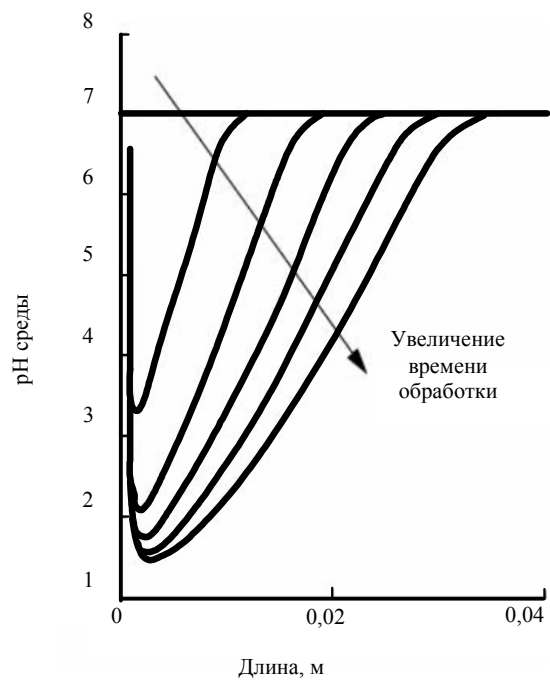


Рис. 4.23 Распределение pH среды в различные периоды времени обработки

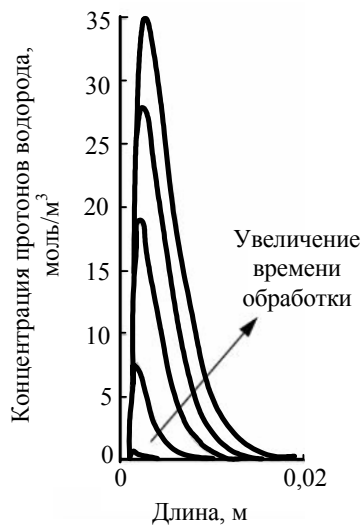


Рис. 4.24 Распределение концентрации протонов водорода в различные периоды обработки

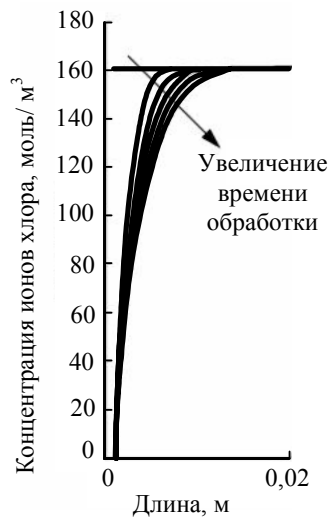


Рис. 4.25 Распределение концентрации ионов хлора в различные периоды обработки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В пособии рассмотрены основные аспекты математического моделирования биотехнологических процессов и систем. Дана строгая классификация математических моделей их структура, свойства и основные определения, позволяющие четко определить цели и задачи компьютерного моделирования и ее роли в исследовании сложных биотехнологических систем. Приведены четкие представления об основных этапах компьютерного моделирования.

Исходя из классификации биотехнологических процессов, сформулированы основные их особенности и отличия от химико-технологических процессов. Особое внимание обращено на фундаментальные модели роста микроорганизмов, накопления продуктов метаболизма и изменение концентрации субстрата в ходе биотехнологических процессов. Оценено влияние различных факторов окружающей среды на кинетику этих процессов. Рассмотрены и проиллюстрированы типичные задачи, возникающие при синтезе и анализе различных нелинейных биотехнологических процессов и систем.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Самарский А.А., Михайлов А.П. Математическое моделирование: Идеи. Методы. Примеры. М.: Физматлит, 2001. 320 с.
- 2 Кафаров В.В., Дорохов И.Н. Системный анализ процессов химической технологии. М.: Наука, 1976. 500 с.
- 3 Моисеев Н.Н. Математика ставит эксперимент. М.: Наука, 1979. 224 с.
- 4 Дворецкий С.И., Егоров А.Ф., Дворецкий Д.С. Компьютерное моделирование и оптимизация технологических процессов и оборудования: Учеб. пособие. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2003. 224 с.
- 5 Дудников Е.Г. и др. Построение математических моделей химико-технологических объектов. М.: Химия, 1970. 312 с.
- 6 Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации: Пер. с англ. М.: Мир, 1979. 512 с.
- 7 Гулд Х., Тобочник Я. Компьютерное моделирование в физике: В 2 ч. Пер. с англ. М.: Мир, 1990. Ч. 2. 400 с.
- 8 Бирюков В.В. Основы промышленной биотехнологии. М.: Колосс, 2004. 296 с.
- 9 Протопопов И.И., Пашенко Ф.Ф. Компьютерное моделирование биотехнологических систем: Учеб. пособие. М.: МГУПБ, 2003. Ч. 1. 116 с.
- 10 Протопопов И.И., Пашенко Ф.Ф., Дургарян И.С. Компьютерное моделирование биотехнологических систем: Учеб. пособие. М.: МГУПБ, 2004. Ч. 2. 68 с.
- 11 Бортников И.И., Босенко А.М. Машины и аппараты микробиологических производств. Мн.: Высш. шк., 1982. 288 с.
- 12 Егоренков Д.Л., Фрадков А.Л., Харламов В.Ю. Основы математического моделирования. Построение и анализ моделей с примерами на языке MatLab. М., 1998. 189 с.
- 13 Дьяконов В., Круглов В. Математические пакеты расширения MatLab. Специальный справочник. М., 1998. 488 с.

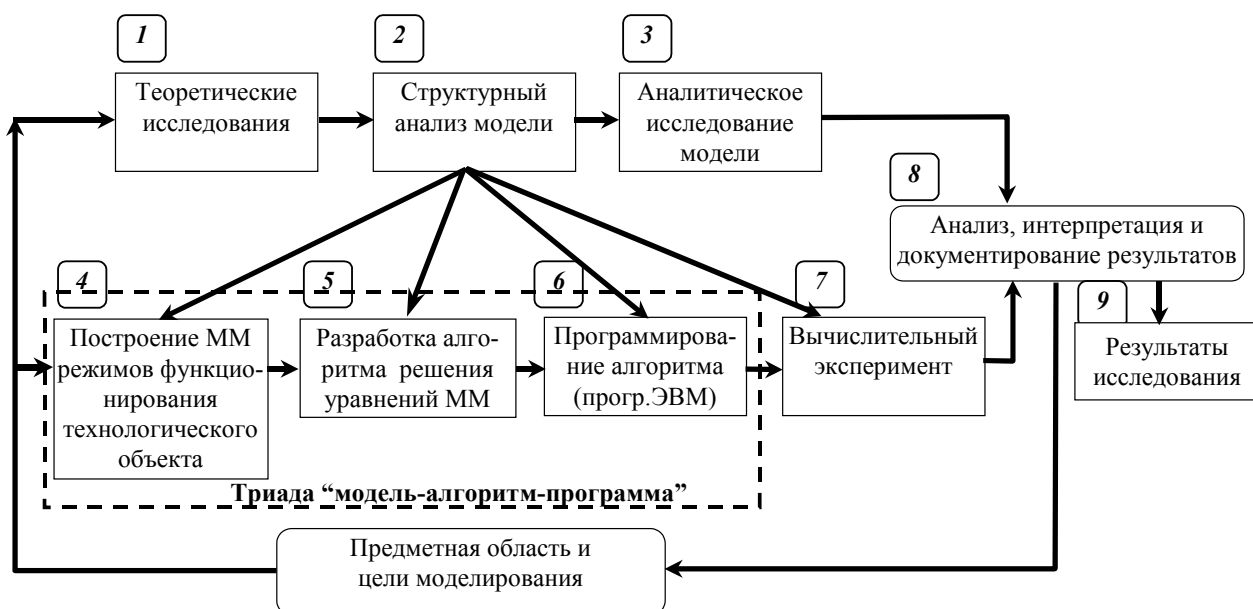


Рис. 2.1 Схема организации процесса компьютерного моделирования