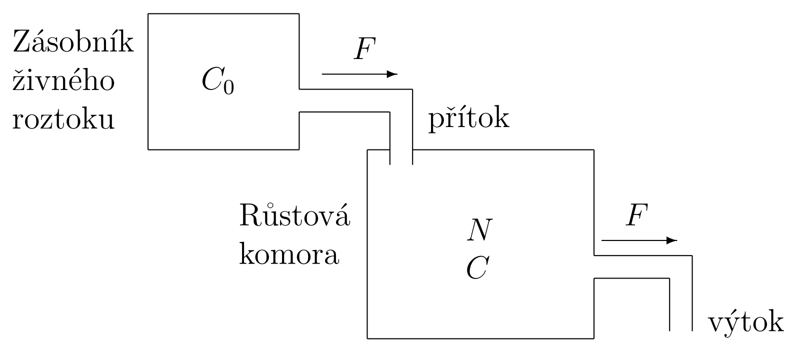
Model bakteriálního růstu v chemostatu

1. Formulace modelu

1.1. Cíle modelu

Uvažujme populaci bakterií, které jsou schopny okamžitého rozmnožování. Zařízení, které zaručuje stálý a rovnoměrný přísun živného roztoku, se nazývá chemostat. Hlavními částmi chemostatu jsou růstová komora a zásobník živného roztoku (viz obrázek).

Schéma chemostatu



Předpokládáme, že v zásobníku je dostatečné množství živného roztoku, který má konstantní koncentraci $C_0[\mathrm{g\,l^{-1}}]$. Zásobník čerpá živiny konstantní rychlostí do růstové komory, kde jsou bakterie kultivovány. Výtokový ventil umožňuje konstantní objem kultury. Naším úkolem je navrhnout systém tak, aby

1. průtok nebyl tak velký, že by způsobil vyplavení celé kultury a její eliminaci

2. přísun živin byl dostatečně rychlý, aby kultura pokračovala v normálním růstu.

V tomto příkladu bude dvojí účel modelu. Za prvé, matematický model zlepší naše chápání chemostatu. Za druhé, model sám nám při vytváření vhodných možností umožní najít vhodné parametry systému, jako jsou průtok, zásobní koncentrace živin, velikost růstové komory a podobně.

1.2. Hypotéza a matematický model

Zvolíme parametry chemostatu, jejich symboly a dimenze.

Parametry chemostatu	Symbol	Rozměr
Koncentrace živného roztoku v růstové komoře	$C = C(t)$	$\mathrm{g\,l^{-1}}$
Koncentrace živného roztoku v zásobníku	C_0	$\mathrm{g\,l^{-1}}$
Hustota populace bakterií	$N = N(t)$	$\mathrm{l^{-1}}$
Množství živného roztoku potřebného k produkci jednotky populace	α	$\mathrm{g\,l^{-1}}$
Objem růstové komory	V	l
Rychlost přítoku/výtoku	F	$\mathrm{l\,s^{-1}}$
Rychlost růstu populace připadající v průměru na jednu bakterii	K	$\mathrm{s^{-1}}$

Předpoklady modelu:

1. Růstová komora je dobře míchána, takže nedochází k prostorovým změnám v koncentraci živin nebo bakterií. Využijeme růstový model
$$x' = (b(t,x) - d(t,x))\,x\,.$$
Zvolíme-li:
$x = NV$ - počet bakterií v růstové komoře
$b = K$ - rychlost růstu bakterií v růstové komoře připadající na jednu bakterii
$d = \frac{F}{V}$ - rychlost, s jakou jsou bakterie vypouštěny z jednotky objemu.
Dostaneme tedy rovnici:
$$(N\,V)' = \left(K - \frac{F}{V}\right) N\,V\,.$$
Protože objem V je konstantní, platí
$$N' = \left(K - \frac{F}{V}\right) N\,.$$

2. Ačkoliv výživný roztok může obsahovat více složek, můžeme se zaměřit pouze na tu složku, která určuje rychlost růstu kultury.

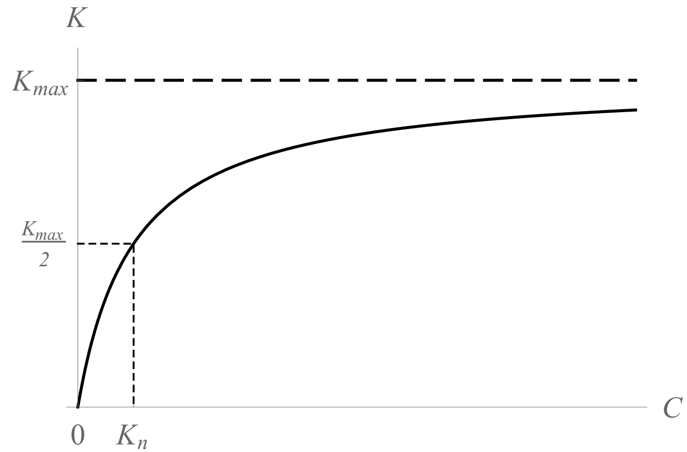
3. Reprodukční rychlost bakterií K závisí na dostupnosti živin, tj. $K = K(C)$.

4. Rychlost změny množství živné látky v růstové komoře $(C\,V)'$ se rovná rychlosti přibývání živné látky $F\,C_0$ mínus rychlost úbytku živné látky $F\,C$ mínus rychlost spotřeby živné látky k zabezpečení růstu populace $\alpha\,K(C)\,N\,V$. Dostáváme tak druhou rovnici:
$$(C\,V)' = F\,C_0 - F\,C - \alpha\,K(C)\,N\,V\,,$$
tj.
$$C' = \frac{F}{V}\,C_0 - \frac{F}{V}\,C - \alpha\,K(C)\,N\,.$$

5. Rychlost růstu bakterií $K(C)$ roste při rostoucím C pouze do jisté limitní hodnoty $K_{\max}$. Jeden z možných mechanismů zahrnující tento předpoklad je Michaelisova-Mentenova kinetika

$$K(C) \;=\; \frac{K_{\max} C}{K_n + C}\,,$$

kde K_n je kladná konstanta, pro kterou platí $K(K_n) = \frac{1}{2} K_{\max}$. Michaelisova-Mentenova kinetika je zobrazena na následujícím obrázku



Dostáváme tedy matematický model

$$\begin{aligned} N' &= \left(\frac{K_{\max} C}{K_n + C} - \frac{F}{V}\right) N \\ C' &= \frac{F}{V} C_0 - \frac{F}{V} C - \alpha \frac{K_{\max} C}{K_n + C} N \end{aligned} \tag{1}$$

Dimensionální analýza a snížení počtu parametrů
Zapišme proměnné modelu následovně

$$\begin{aligned} N &= N^* \hat{N} \\ C &= C^* \hat{C} \\ t &= t^* \tau, \end{aligned}$$

kde N^*, C^*, t^* jsou skalární násobky (bezrozměrné veličiny) a $\hat{N}$, $\hat{C}$, τ jsou na čase t^*. Dosazením do (1) dostáváme

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}(N^* \hat{N})}{\mathrm{d}(t^* \tau)} &= \left(\frac{K_{\max}(C^* \hat{C})}{K_n + (C^* \hat{C})} - \frac{F}{V} \right) (N^* \hat{N}) \\ \frac{\mathrm{d}(C^* \hat{C})}{\mathrm{d}(t^* \tau)} &= \frac{F}{V} C_0 - \frac{F}{V} (C^* \hat{C}) - \alpha \frac{K_{\max}(C^* \hat{C})}{K_n + (C^* \hat{C})} (N^* \hat{N}). \end{aligned} \tag{2}$$

Po úpravě dostáváme

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}N^*}{\mathrm{d}t^*} &= \tau K_{\max} \left(\frac{C^*}{\frac{K_n}{\hat{C}} + C^*} \right) N^* - \tau \frac{F}{V} N^* \\ \frac{\mathrm{d}C^*}{\mathrm{d}t^*} &= \tau \frac{F}{V \hat{C}} C_0 - \tau \frac{F}{V} C^* - \left(\frac{\alpha \tau K_{\max} \hat{N}}{\hat{C}} \right) \left(\frac{C^*}{\frac{K_n}{\hat{C}} + C^*} \right) N^*. \end{aligned} \tag{3}$$

Zvolíme-li

$$\tau = \frac{V}{F}, \qquad \hat{C} = K_n, \qquad \hat{N} = \frac{K_n}{\alpha\,\tau\,K_{\max}},$$

dostaneme bezrozměrný model s menším počtem parametrů (* už nebudeme psát)

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} &= \alpha_1 \left(\frac{C}{1+C}\right) N - N \\ \frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}t} &= \alpha_2 - C - \left(\frac{C}{1+C}\right) N\,, \end{aligned} \tag{4}$$

kde

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= \tau\,K_{\max} = \frac{V\,K_{\max}}{F} \\ \alpha_2 &= \frac{\tau\,F\,C_0}{V\,\hat{C}} = \frac{C_0}{K_n}\,. \end{aligned}$$

2. Kvalitativní analýza modelu

Vzhledem k tomu, že soustavu obyčejných diferenciálních rovnic (SODR) (4) neumíme řešit analyticky, provedeme kvalitativní analýzu soustavy.

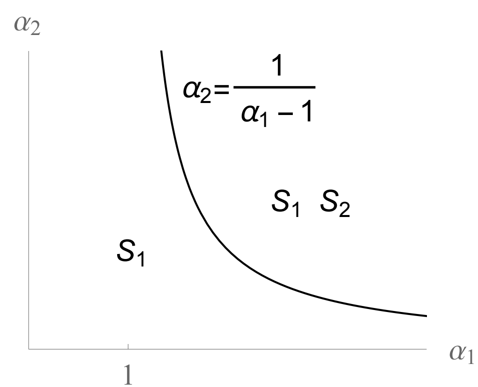
2.1. Stacionární řešení

Najdeme nejdříve rovnovážné stavy $S = (N, C)$ soustavy (4), tj singulání body soustavy

$$\alpha_1 \left(\frac{C}{1+C}\right) N - N = 0 \qquad \alpha_2 - C - \left(\frac{C}{1+C}\right) N = 0\,.$$

Dostaneme dva rovnovážné stavy: $S_1 = [0, \alpha_2]$ a $S_2 = \left[\alpha_1 \left(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1}\right), \frac{1}{\alpha_1 - 1}\right]$.

Protože předpokládáme $S_1, S_2 \in \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}_0^+$, rovnovážný stav S_1 existuje pro všechna $\alpha_1, \alpha_2 > 0$, rovnovážný stav S_2 existuje pro $\alpha_1 > 1$ a $\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1}$. Oblasti, v kterých existují rovnovážné stavy S_1, S_2, jsou na násladujícím obrázku.



Rovnovážné stavy dávají stacionární řešení:

S_1 :

$$\begin{aligned} N(t) &= 0 \\ C(t) &= \alpha_2 \end{aligned}$$

S_2 :

$$\begin{aligned} N(t) &= \alpha_1 \left(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} \right) \\ C(t) &= \frac{1}{\alpha_1 - 1}. \end{aligned}$$

2.1.1. Stabilita stacionárních řešení

Nejdříve si vypočteme Jacobiho matici zobrazení

$$\begin{aligned} f(N,C) &= \alpha_1 \left(\frac{C}{1+C} \right) N - N \\ g(N,C) &= \alpha_2 - C - \left(\frac{C}{1+C} \right) N \end{aligned}$$

tj.

$$J(N,C) = \begin{bmatrix} \alpha_1 \frac{C}{1+C} - 1 & \frac{\alpha_1}{(C+1)^2} N \\ -\frac{C}{1+C} & -1 - \frac{1}{(C+1)^2} N \end{bmatrix}.$$

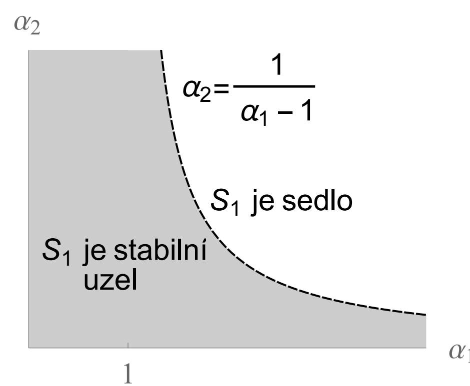
Dále vyšetříme stacionární řešení odpovídající rovnovážnému stavu S_1. Odpovídající Jacobiho matice je

$$J_1 \;=\; J(S_1) \;=\; \begin{bmatrix} \alpha_1 \frac{\alpha_2}{1+\alpha_2} - 1 & 0 \\ -\frac{\alpha_2}{1+\alpha_2} & -1 \end{bmatrix}.$$

Vlastní čísla λ_1, λ_2 matice J_1 jsou řešením charakteristické rovnice

$$\lambda^2 - \left(\alpha_1 \frac{\alpha_2}{1+\alpha_2} - 2\right)\lambda + \left(1 - \alpha_1 \frac{\alpha_2}{1+\alpha_2}\right) \;=\; 0\,.$$

Dostáváme $\lambda_1 = \alpha_1 \frac{\alpha_2}{1+\alpha_2} - 1$ a $\lambda_2 = -1$. Aby bylo stacionární řešení stabilní, musí být vlastní čísla záporná. Protože α_1, $\alpha_2 > 0$, je $\lambda_1 < 0$ jestliže, $(\alpha_1 - 1)\alpha_2 < 1$. To je splněno jestliže, $0 < \alpha_2 < \frac{1}{\alpha_1 - 1}$ nebo pro $0 < \alpha_1 \leq 1$. Oblast stability stacionárního řešení odpovídající rovnovážnému stavu S_1 je znázorněna na obrázku.



Rovnovážný stav S_1 není pro nás zajímavý, protože představuje systém s nulovou hustotou populace bakterií.

Nyní vyšetříme stacionární řešení odpovídající rovnovážnému stavu S_2. Odpovídající Jacobiho matice je

$$J_2 = J(S_2) = \begin{bmatrix} 0 & (\alpha_1 - 1)(\alpha_2(\alpha_1 - 1) - 1) \\ -\frac{1}{\alpha_1} & -1 - \frac{(\alpha_1 - 1)}{\alpha_1}(\alpha_2(\alpha_1 - 1) - 1) \end{bmatrix}.$$

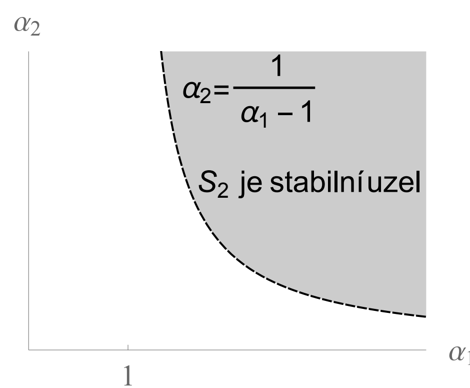
Vlastní čísla λ_1, λ_2 matice J_2 jsou řešením charakteristické rovnice

$$\lambda^2 + (1 + A)\lambda + A = 0\,,$$

kde

$$A = \frac{(\alpha_1 - 1)}{\alpha_1}(\alpha_2(\alpha_1 - 1) - 1)\,.$$

Protože S_2 existuje jen pro $\alpha_1 > 1$ a $\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1}$, dostáváme $\lambda_1 = -A$ a $\lambda_2 = -1$, a pro příslušná α_1, α_2 platí $A > 0$. Stacionární řešení odpovídající rovnovážnému stavu S_2 je vždy stabilní. Oblast stability je znázorněna na obrázku.



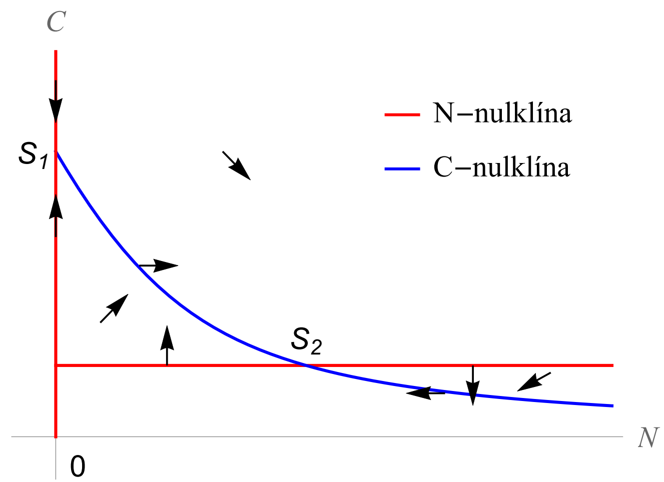
Nakreslíme si vektorové pole našeho systému. Křivku splňující rovnici $f(N,C)=0$ nazveme N-nulklína, křivku splňující rovnici $g(N,C)=0$ C-nulklína. Dostaneme dvě N-nulklíny

$$N \;=\; 0\,, \qquad\qquad C \;=\; \frac{1}{\alpha_1 - 1}$$

a jednu C-nulklínu

$$N \;=\; (\alpha_2 - C)\frac{C+1}{C}\,.$$

Na následujícím obrázku je znázorněno vektorové pole.



Nyní se pokusíme najít invariantní množinu našeho systému. Platí

$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} + \alpha_1 \frac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}t} \;=\; -N - \alpha_1\, C + \alpha_1\, \alpha_2.$$

Označme

$$w(t) \;=\; N(t) + \alpha_1\, C(t) - \alpha_1\, \alpha_2\,,$$

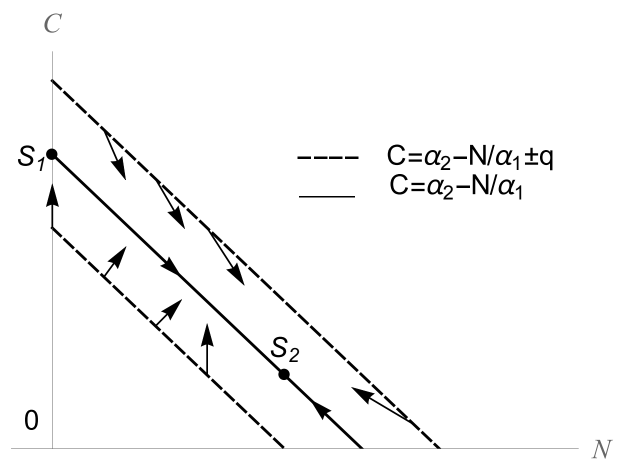
potom

$$w'(t) \;=\; -w(t)$$

a tedy $w(t) = k\,\mathrm{e}^{-t}$, kde k je libovolná konstanta. Zvolíme-li $k = 0$, dostaneme invariantní množinu splňující rovnici

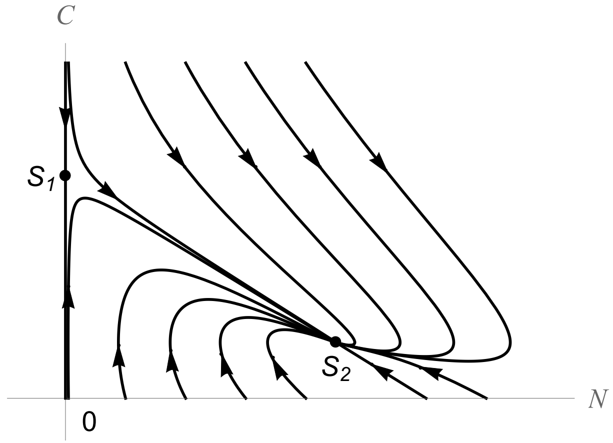
$$N + \alpha_1\, C - \alpha_1\, \alpha_2 \;=\; 0$$

Nakreslíme si vektorové pole v okolí invariantní množiny:

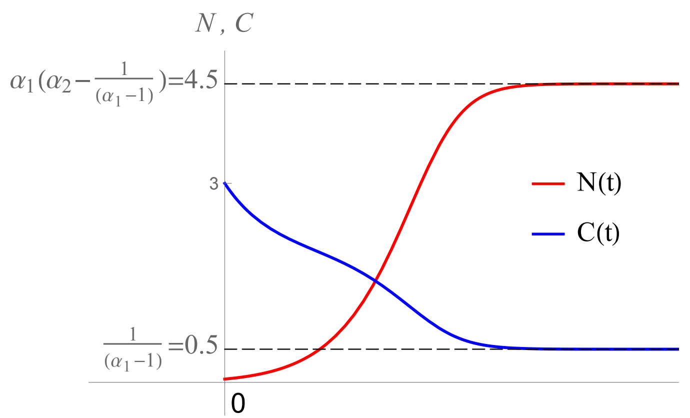


Z obrázku vyplývá, že každá trajektorie soustavy (4) začínající v prvním kvandrantu pro $t \to \infty$ neopustí první kvadrant a skončí v rovnovážném stavu S_2 nebo S_1 (v případě, že trajektorie začíná na ose $N = 0$).

Fázový portrét naší soustavy (4) pro $\alpha_1 = 3$ a $\alpha_2 = 2$ je na následujícím obrázku:



Na následujícím obrázku jsou zobrazeny funkce $N(t)$, $C(t)$ pro $N(0) = 0.05$ a $C(0) = 3$



Protože $\alpha_1 > 1 \;\Rightarrow\; K_{\max} > \frac{F}{V}$ a $\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1+1} \;\Rightarrow\; C_0 > \frac{K_n F}{V\,K_{\max}-F}$, můžeme sepsat následující závěr.

Závěr:

1. Pro

$$K_{\max} \le \frac{F}{V}$$

nebo pro

$$K_{\max} > \frac{F}{V} \quad \text{a} \quad C_0 \le \frac{K_n F}{V\,K_{\max} - F}$$

existuje stacionární řešení

$$\begin{aligned} N(t) &= 0 \\ C(t) &= \frac{C_0}{K_n} \quad \text{pro } t \ge 0\,, \end{aligned}$$

které je stabilní. Je to situace, kdy je nulová hustota bakterií.
Pro

$$C_0 > \frac{K_n F}{V\,K_{\max} - F}$$

je toto stacionární řešení nestabilní.

2. Pro

$$K_{\max} > \frac{F}{V} \ \text{ a } \ C_0 > \frac{K_n F}{V\,K_{\max} - F}$$

existuje stacionární řešení

$$\begin{aligned} N(t) &= \frac{V\,K_{\max}}{F}\left(\frac{C_0}{K_n} - \frac{F}{V\,K_{\max} - F}\right) \\ C(t) &= \frac{F}{V\,K_{\max} - F} \quad \text{pro } t \geq 0\,, \end{aligned}$$

které je stabilní. Všechny trajektorie začínající v $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ končí v rovnovážném stavu

$$S_2 = \left(\frac{V\,K_{\max}}{F}\left(\frac{C_0}{K_n} - \frac{F}{V\,K_{\max} - F}\right), \frac{F}{V\,K_{\max} - F}\right).$$