

微生物培养与数学模型专栏

由微分方程所描述的微生物连续培养动力系统 (I)*

付桂芳^{1,2**} 马万彪¹

(北京科技大学应用科学学院数力系 北京 100083)¹

(内蒙古科技大学理学院数学系 包头 014010)²

摘要: 陆续介绍微生物连续培养 (Chemostat) 的基本原理, 以单种微生物连续培养模型为基础, 较详细地介绍几类由微分方程所描述的微生物连续培养动力系统模型, 涉及的问题有解的稳定性, 系统的持久性, 周期解和 Hopf 分支等.

关键词: 恒化器 (Chemostat), 微分方程, 时滞, 稳定性, 持久性, Hopf 分支, 周期解

中图分类号: O129, Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2004) 05-0136-04

Chemostat Dynamics Models Described by Differential Equations

FU Gui-Fang^{1,2**} MA Wan-Biao¹

(Department of Mathematics and Mechanics, Applied Science College, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083)¹

(Department of Mathematics, University of Science and Technology Inner Mongolia, Baotou 014010)²

Abstract: The chemostat is an important laboratory apparatus used to culture microorganism and a complete mathematical theory on it has been developed recently. This paper gives a detailed introduction on how to establish chemostat dynamics models and recently results on stability, persistence and Hopf bifurcation of the chemostat dynamics models described by ordinary differential equations and delayed differential equations.

Key words: Chemostat, Differential equation, Time delay, Stability, Persistence, Hopf Bifurcation, Periodic Solutions

1 微生物连续培养的基本原理

基于微分方程的定性 与稳定性理论对微生物的连续培养模型的研究在近 20 年取得了丰富的研究成果, 出版的主要专著有文献 [1]。国内, 专著 [2] 对微生物的连续培养模型早期的一些研究成果进行了总结与介绍。文献 [3] 对近 10 年来国外有关微生物的连续培养模型 (包括具有时滞的模型) 进行了综述。近年来, 包括我国一些学者在内的研究者对微生物的连续培养模型作了进一步的深入研究, 并获得了许多新的成果。本文将分 3 部分对微生物的连续培养模型的近期工作予以介绍。

首先, 为了方便起见, 简要地重复一些有关微生物连续培养的基本概念^[1-3]。微生物的连续培养通常可分为单种微生物的培养、多种微生物的培养与食物链微生物的培

* 国家教育部留学回国基金与国家自然科学基金资助课题 (No.10371123)

** 联系人 Tel: 82385718, E-mail: hannahfu@163.com

收稿日期: 2004-03-22, 修回日期: 2004-07-23

养。恒化器(英文为 Chemostat)是一个用于连续培养微生物的实验装置,由一个固定容积的培养器皿、饲养瓶和收集器3部分组成,其中培养器皿装有营养液和微生物,并有搅动装置和供氧装置;饲养瓶内装有微生物生长所需的营养;收集器内装有从培养器皿中溢流出的微生物和营养,既保持培养器皿体积不变又可以测量还不影响微生物的内部动态行为。饲养瓶中的营养物以常速泵到培养皿中,培养皿中的营养、部分微生物及代谢产物以同样的常速泵到收集器中^[1,2],如图1。

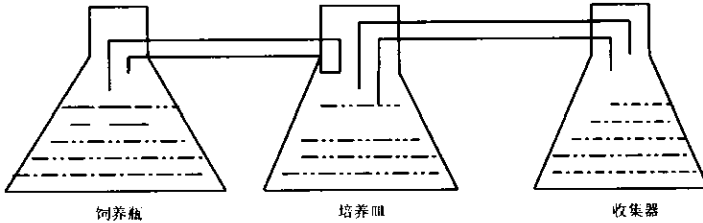


图1 连续培养微生物的实验装置

标准的微生物连续培养数学模型是在1940到1950年期间发展起来的,它由两个微分方程组成:一个描述微生物浓度的改变;另一个描述培养基浓度的改变。通常假设在培养皿内有良好的搅动设备,使得培养器皿内营养浓度均匀。基于浓度均匀的假设,微生物的浓度可视为培养时间的函数。例如只考虑培养单种微生物,设其在 t 时刻的浓度为 $X(t)$,用 $S(t)$ 代表 t 时刻培养皿中的营养浓度。由于任何一个环境不可能容纳数目无穷的微生物,Monod(1950)最早提出微生物增长率是一个与培养基浓度有关的函数 $\mu(S) = \mu_m S / (K_m + S)$,其中 μ_m 是最大增长率, K_m 是单位浓度的半饱和常数,反应一个细胞在低浓度下的活跃程度。 K_m 与 μ_m 可以用实验控制。设 V 代表培养皿的容积, F 代表体积流速, S^0 为输入的初始营养浓度,且诸如温度、光照等影响增长的因素都设为常数,则 F/V 代表流出率,用 D 记。用 δ 表示营养的消耗率,即 $\delta =$ 形成的微生物/使用的底质,因而有 $X'(t) = -\delta \cdot S'(t)$,即营养降低率与微生物增长率成比例。依照生物原理,利用上述参数可以得到以下最基本的连续培养模型^[1-3]:

$$\begin{aligned} X'(t) &= [\mu_m S(t) / (K_m + S(t)) - D] X(t) \\ S'(t) &= [S^0 - S(t)] D - [\mu_m S(t) / (K_m + S(t))] S(t) X(t) / \delta \end{aligned} \quad (1.1)$$

其中初始条件为 $S(0) = S_0 \geq 0$, $X(0) = X_0 \geq 0$ 。通过对(1.1)进行定性分析可以得到:当溢流速小于微生物的最大增长率时,才有可能使微生物的培养成功。

近年来,随着研究的不断深入,人们发现许多微生物种群在连续培养过程中会出现滞后、多态振荡、混沌等非线性现象。为了更加准确地描述这些现象,主要可归纳为从以下几个方面对基本模型(1.1)加以改进:

(i) 引入新的增长函数^[2,4-7]; (ii) 引入多于一种的营养^[8]; (iii) 引入更多的竞争者^[1,2,9-12]; (iv) 引入阻碍生长的因素^[13]; (v) 放弃营养搅拌均匀的条件,提出营养梯度^[9]; (vi) 放弃营养消耗率 δ 为常数的假设^[9,14,15-18]; (vii) 讨论营养再生或营养浓度、死亡率随时间季节性变化的情形^[2,8,19]; (viii) 考虑细胞的大小及过滤因素^[1]; (ix) 限定营养的数量^[20]; (x) 引入时间滞后^[1,3]。考虑到文献[2,3]中已有的综述,本文主要分以下几个方面予以介绍。

2 由常微分方程所描述的微生物连续培养模型

2.1 放弃营养消耗率为常数的假设 (1.1)中设消耗率为常数,但在有些情况下,营养基浓度越大,消耗率就越低。因此, $\delta(S)$ 可能为营养基浓度 S 的非减函数。文献 [15~18] 研究了 $\delta(S) = A + BS$ 、 $\mu(S)$ 为 Monod 函数时的情形,给出在一定条件下系统存在 Hopf 分支周期解。文献 [9] 研究了 $\delta(S) = A + BS^2$, $\mu(S) = \mu_m S / (K_m + S) - L$ 的情形,利用 Friedrich 方法得到该系统存在 Hopf 分支,并判定了周期解的稳定性。文献 [14] 中研究如下模型:

$$\begin{aligned} X'(t) &= [\mu(S) - D]X(t) \\ S'(t) &= [S^0 - S(t)]D - \mu(S)X(t)[1/\delta(S)] \end{aligned} \tag{2.1}$$

其中 $\delta(S)$ 是正的 C^1 类函数,且 $\delta(0) = 1$ 。对 $\mu(S)$ 的要求放宽到 $\mu(0) = 0$, $\mu'(S) > 0$,证明了分支可以是次临界的,这意味着当存在一个渐近稳定的平衡点时,一定有多个极限环围绕它。特别地例证了当 $\delta(S)$ 是关于 S 的线性函数时,超临界扰动发生,这证实了文献 [15, 16] 的结论,也证实了函数 $\delta(S)$ 的变化或许会导致一些微生物种群共存。

2.2 引入更多的竞争者 竞争模型是数学生态学中最具挑战性的课题之一。然而,种群之间竞争方式形形色色,很难有一个共同适用的准则。关于竞争模型,已证明:对于常数消耗率的情形,竞争排斥发生^[1,2]。营养基的函数或流入的营养基的浓度随时间变化时,可能出现竞争共存。最简单的竞争是 Exploit Competition,即两种群竞争同一个营养,而这两种群之间没有直接的关系,所以可用如下的非线性常微分方程来描述^[1-3]:

$$\begin{aligned} X_1'(t) &= [\mu_1(S) - D]X_1(t), X_2'(t) = [\mu_2(S) - D]X_2(t) \\ S'(t) &= D[S_0 - S(t)] - X_1(t)\mu_1(S)(1/\delta_1) - X_2(t)\mu_2(S)(1/\delta_2) \end{aligned} \tag{2.2}$$

其中 $\mu_1(S)$, $\mu_2(S)$ 为 Monod 函数。已知的结论是:当半饱和和常数相对于内禀增长率为小之竞争者赢得竞争,每种竞争者开始时数量的多寡及消耗食物的能力对竞争结果并无多大影响。文献 [10] 通过离散化的方法研究了 (2.2) 的尽可能逼近精确解的解析解。文献 [9] 在 (2.2) 的基础上,同时改变消耗函数和功能反应函数,研究 $\delta_1(S) = A + BS^2$, $\mu_1(S) = m_1 S / (a_1 + S) - L$, δ_2 , μ_2 仍不变的模型,分析了平衡点的稳定性及平衡点附近极限环的存在性和唯一性,证明了系统存在正向不变集。文献 [11] 研究了具有质粒和不具有质粒的微生物之间的竞争,特别地该文还考虑到了在限定养分的前提下,由于微生物死亡发酵或沉淀可以再生为养分的因素。文献 [12] 分别就种内竞争阻碍和种群间竞争阻碍进行了详细分析。文献 [6] 研究某些微生物之间作为食物链相互依存的最简单的单食物链模型,即 x 以 s 为食物, y 又以 s 为食物, y 和 s 之间没有直接关系。文中取增长函数为 $\mu(S) = \mu_m S / (K_m + S) - L$,得到了在一定条件下,第一象限内部存在正平衡点,且给出了该正平衡点外围有周期解存在的条件和系统关于该正平衡点全局渐近稳定的条件。非单链的模型见文献 [1]。

2.3 营养再生或营养浓度、死亡率随时间季节性变化 在微生物的连续培养中,营养液的输入与消耗周期性的变化^[1,3]。文献 [19] 研究了营养浓度是时间 t 的连续函数的以下模型:

$$X'(t) = [\mu(S) - b]X(t), S'(t) = [q(t) - S(t)]D - \mu(S)X(t) \quad (2.3)$$

其中 b 表示微生物的移动率, $q(t)$ 表示 t 时刻输入的营养浓度, 且是由 $[0, +\infty]$ 到 $[0, +\infty]$ 的非负有界连续函数, 并且 $\mu(S)$ 满足 $\mu(0) = 0, \mu'(S) > 0$ 。文中分别获得了种群持久存在的充分和必要条件, 并且表明该系统的所有解在无穷大时间以后, 呈现出依赖于初始条件的相同性状。文献[8]研究了供应两种营养并且均可以再生的情形, 给出了该模型灭绝平衡点和幸存平衡点全局稳定的充分条件。

2.4 引入新的功能增长函数 完全类似于种群动力系统, 微生物连续培养模型中微生物增长函数 $\mu(S)$ 可以有多种选取形式^[2]。文献[4]研究了增长函数为 $\mu(S) = \alpha \text{Sexp}(-\beta S)$ 时的以下模型:

$$\begin{aligned} X'(t) &= [\mu \alpha S(t) \exp(-\beta S(t)) - D]X(t) \\ S'(t) &= rS(t)[1 - S(t)/K] - \alpha S(t)X(t) \exp(-\beta S(t)) \end{aligned} \quad (2.4)$$

并讨论了分支问题, 包括鞍-结点分支, 超临界 Hopf 分支, 同宿分支。对于不同的参数值, 该系统可能会有一个极限环, 或一个同宿环, 或出现所谓的“丰富矛盾”现象。文献[17]在(2.2)的基础上, 将微生物具有的内在代谢考虑在内, 把功能反应函数由 Monod 函数改进为 $\mu(S) = \mu_m S / (K_m + S) - L$ 。文献[5]研究了功能反应函数为 $\mu(S) = 1 - \exp(-\alpha S)$ 的情形, 得到了平衡点全局稳定的条件, 证明了竞争排斥现象发生。文献[7]研究了增长函数为 $\mu(S) = \mu_m S \exp(-S/K_i) / (K_m + S)$ 时的模型:

$$\begin{aligned} X'(t) &= [\mu_m S(t) / (K_m + S(t)) \exp(-S/K_i) - D]X(t) \\ S'(t) &= [S^0 - S(t)]D - [\mu_m S(t) / (K_m + S(t))] \exp(-S/K_i) X(t) \cdot (1/\delta) \end{aligned} \quad (2.5)$$

对(2.5)的平衡点予以完整的分类, 并分析了奇点的局部与全局定性性质。

参考文献

- [1] Smith H L, Waltman P. The Theory of the Chemostat. Cambridge University Press, 1994.
- [2] 陈兰荪. 非线性动力系统. 北京: 科学出版社, 1993.
- [3] 阮士贵. 华中师范大学学报, 1997, 31(4): 377~397.
- [4] Xiao D, Ruan S. J Bifurcation and Chaos, 2001, 11: 2123~2131.
- [5] Feng J, Chen S. J Appl Math, 2000, 13(4): 85~88.
- [6] 朱荣升, 宋国华, 李秀琴. 生物数学学报, 1996, 11(4): 27~30; 1997, 12(5): 424~428.
- [7] Fu G, Ma W, Ruan S, et al. Solitons and Fractals, 2004.
- [8] 王开发, 樊爱军. 西南师范大学学报, 2002, 27(6): 23~28; 2003, 28(2): 187~193.
- [9] 刘婧, 郑斯宁. 生物数学学报, 2002, 17(3): 263~272; 2002, 17(4): 399~405.
- [10] Zhang F, Fu S. J Biomath, 2000, 15(1): 70~74.
- [11] 陆志奇. 河南师范大学学报, 1996, 24(4): 1~4.
- [12] Wolkowicz G S K, Lu Z. J Biomath, 1998, 13(3): 282~291.
- [13] 马永峰, 孙丽华, 修志龙. 工程数学学报, 2003, 20(1): 34~36.
- [14] Pilyugin S S, Waltman P. J Math Biosci, 2003, 182: 151~166.
- [15] Crooke P S, Tanner B D. J Engng Sci, 1982, 20: 439~443.
- [16] Crooke P S, Wei C J, Tanner R D. J Chem Eng Commun, 1980, 6: 333~339.
- [17] 宋国华, 李秀琴, 宴家维, 等. 系统科学与数学, 2001, 21(4): 486~490.
- [18] 郭瑞海. 应用数学和力学, 2000, 21(7): 34~36.
- [19] Ellermeier S F, Pilyugin S S. J Differential Equations, 2001, 17: 132~147.
- [20] Hsu S B. J Appl Math, 1978, 34: 760~763.