

以比生长速率时间曲线为基础的生物群体生长数学模型*

宋 健¹ 林建群^{1**} 金 燕¹ 沈 红¹ 林慧彬² 林建强¹ 曲音波¹

(山东大学微生物技术国家重点实验室 济南 250100) (山东省中医药研究院 济南 250014)

摘要 构建了一个描述限制性环境条件下生物群体生长规律的数学模型。模型中比生长速率(μ)是时间(t)的函数。模型可以很好地拟合多种生物或生物细胞群体生长的延迟期、指数期和稳定期。该模型参数少,模型参数生物学意义明确,计算简单。

关键词 数学模型 群体生长 比生长速率

中图分类号:Q93 文献标识码:A 文章编号:0253-2654(2007)05-0836-03

A New Population Growth Model Based on the Time Dependent Changes of the Specific Growth Rate*

SONG Jian¹ LIN Jian-Qun^{1**} JIN Yan¹ SHEN Hong¹ LIN Hui-Bin² LIN Jian-Qiang¹ QU Yin-Bo¹

(State Key Lab of Microbiology, School of Life Science, Shandong University, Jinan 250100)

(Shandong Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

Abstract A mathematical model, describing the population growth under limited conditions, was developed based on the time dependent changes of the specific growth rate. This model could simulate the lag growth phase, the exponential growth phase and the stationary growth phase of the population growth of many kinds of biology or their organs or cells. This model had less parameters, and all the parameters had clear physiological meanings and were easy to be calculated.

Key words Mathematical model, Population growth, Specific growth rate

生物群体生长数学模型在理论研究和生产实践上都具有重要意义。在微生物工程学领域,由于细胞生长与目的代谢产物生产相互关联,因此生物群体生长数学模型被广泛应用于微生物发酵和动植物细胞培养的过程预测、解析和过程控制^[1~6]。

为了充分描述复杂环境因素对生物群体生长规律的影响,有些作者使用大量的限制性条件和模型参数以构建更复杂的广义生长模型^[7],然而复杂的广义生长模型因其参数的增加而给模型的求解和试验设计带来很大的困难。有些作者则使用多项式来拟合实验数据,但是多项式拟合方法其模型参数往往不具有明确的生物学意义。因此,上述两种建模方法都很少被采用^[8]。

目前,被广泛接受的描述生物群体在限制性条

件下生长的数学模型是 Monod 方程和 Logistic 方程。自然界里生物群体的生长受到环境条件(如营养、空间)的限制,生物群体的生长速率在利用有限资源的过程中随着限制性条件或限制程度的变化而持续的变化,其生长规律表现为“S型”曲线^[9]。Monod 方程以限制性营养物质浓度作为限制性因素,缺点是方程不适用于培养的延迟期(lag phase)和稳定期(stationary phase)。Logistic 方程以一定环境条件下所能达到的最大群体密度作为限制性因素,缺点是方程不适用于培养的延迟期^[8,10]。

本文的目标是构建一个可以描述生物群体生长的延迟期、指数生长期(exponential phase)和稳定期的群体生长模型,并且模型简单,参数少,参数的生物学意义明确,以便于实际应用。

* 高等学校博士学科点专项科研基金(No.20040422062) 国家重点基础研究发展规划 973 项目(No.2004CB619202, No.2003CB716006, No.2004CB719702) 山东省优秀青年科学家基金(No.03BS143)

** 通讯作者 E-mail: jianqunlin@sdu.edu.cn

收稿日期:2006-12-08, 修回日期:2007-03-15

1 建模原理

在限制性条件下群体生长的特点是培养初期生长受抑制或生长速度较慢,之后生长加快,当比生长速率达到最大值之后会逐渐降低以至停止生长^[11],即 μ 由小变大,再由大变小,呈现一个“钟”形曲线^[1]。用方程(1)描述 μ 随时间的这种变化规律:

$$\mu = \mu_{\max} \times e^{-\frac{(t-t_{\max})^2}{2 \cdot t_L^2}} \quad (1)$$

其中, μ_{\max} 为最大比生长速率, t_{\max} 为 μ 达到 μ_{\max} 的时间, t_L 为延迟期的时间。方程(1)的图形以及模型参数的生物学意义可以从图1直观地看出(其中 $\mu_{\max} = 0.05 \text{ 1/h}$, $t_L = 20 \text{ h}$, $t_{\max} = 50 \text{ h}$)。

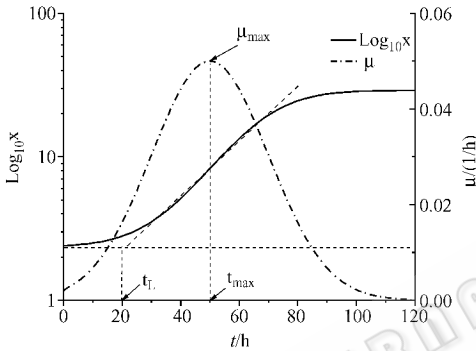


图1 模型参数示意图

把方程(1)代入方程(2)并用四阶 Runge-Kutta 积分法解该微分方程即可得到生物群体数量随时间的变化过程(图1)。

$$\frac{dX}{dt} = \mu \cdot X \quad (2)$$

方程(1)的参数数值可以先从图1粗略地估计出,然后以估计的数值作为寻优计算时参数的初始值,按照使模型预测值与实验值之间的误差平方和减小的方向利用遗传算法优化模型参数^[2]。

2 结果

图2(方点)是喜温硫杆菌 MTH-04 的生长测量曲线(曾冬明,山东大学硕士论文,2006)。利用遗传算法计算出模型参数,结果分别为 $\mu_{\max} 0.0575 \text{ 1/h}$, $t_L 22.5 \text{ h}$, $t_{\max} 56 \text{ h}$ 。模型拟合结果见图2。从图2可以看出,本模型较好地模拟了喜温硫杆菌 MTH-04 的生长过程。

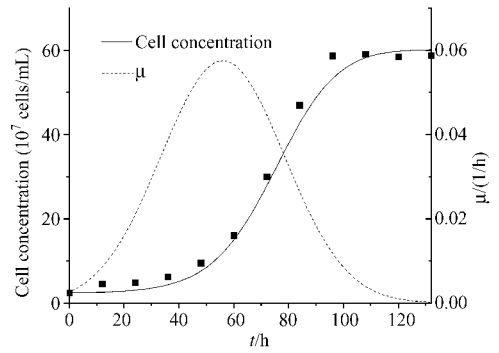


图2 喜温硫杆菌 MTH-04 生长曲线

黑色方点代表原始数据,曲线为模型拟合结果

程^[12]记录了15个取样时间(d)的树叶长度(cm),如图3(方点)所示。利用遗传算法计算出模型参数,结果分别为 $\mu_{\max} 0.52 \text{ 1/d}$, $t_L 2.18 \text{ d}$, $t_{\max} 4.8 \text{ d}$ 。模型拟合结果见图3。从图3可以看出,本模型较好地模拟了该树叶的生长过程。

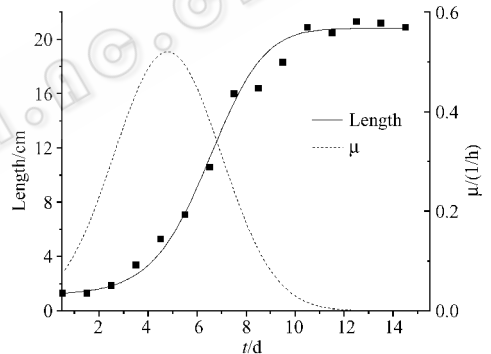


图3 树叶生长曲线

黑色方点代表原始数据,曲线为模型拟合结果

邵曼君^[13]等培养 VERO 细胞(非洲绿猴肾上皮细胞)的生长曲线如图4(方点)所示。利用遗传算法计算出模型参数,结果分别为 $\mu_{\max} 0.0271 \text{ 1/h}$, $t_L 28.46 \text{ h}$, $t_{\max} 60.2 \text{ h}$ 。模型拟合结果见图4。从图4可以看出,本模型可以较好地模拟 VERO 细胞的生长曲线。

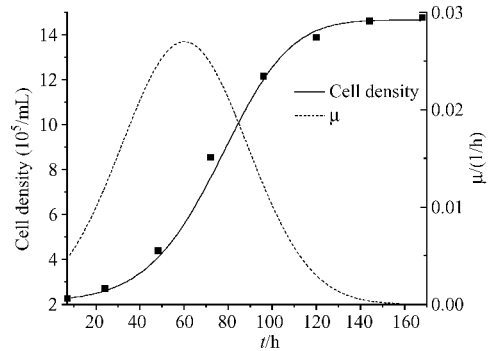


图4 VERO 细胞在 10% 血清浓度下生长曲线

黑色方点代表原始数据,曲线为模型拟合结果

Heyes 和 Brown(1997)观察某种树叶的生长过

3 讨论

在微生物生长动力学研究中应用最广泛的是 Monod 方程,简单的 Monod 型动力学方程不适用于生长延迟期和平衡期^[14]。如图 5 所示,根据 Monod 方程, μ 随限制性底物浓度增加而增加,直到达到其最大值 μ_{max} (其中, $\mu_{max} = 0.5$ 1/h, 底物半饱和常数 $k_m = 0.5$ g/L)。由于在培养初期限限制性底物浓度最高,随着培养过程的延长限制性底物被进一步利用,浓度逐渐降低。因此,如图 6 所示,根据 Monod 方程预测, μ 在培养初期最大,随着培养过程的延长逐渐减小(其中, $\mu_{max} = 0.1$ 1/h, $k_m = 0.5$ g/L, 菌体得率 $Y_{X/S} = 5$ g/g)。由此可见, Monod 方程所描述的比生长速率时间曲线是由大到小逐渐降低的曲线,与典型的‘钟’型曲线有很大差距。

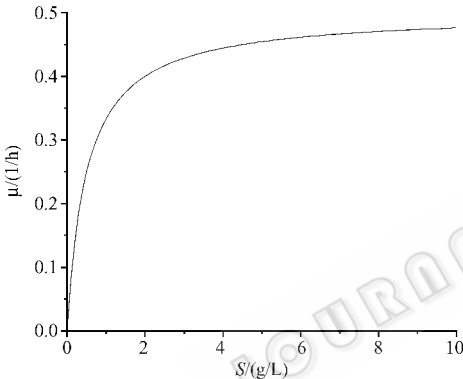


图 5 Monod 方程曲线

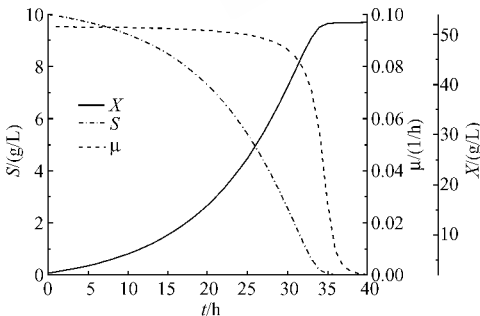


图 6 Monod 动力学确定的限制性底物浓度与比生长速率变化规律

广泛应用的 Logistic 方程只能描述生长的减速期和稳定期,无法描述群体生长的延迟期。如图 7 所示,根据 Logistic 方程 $\mu = \mu_{max}(1 - X/X_{max})$, μ 随着生长(即生物体数量或浓度 X 的增加)而降低(其中, $\mu_{max} = 0.1$, $X_{max} = 8$ g/L),与典型的‘钟’型曲线亦有很大差距。尽管经过扩展后的方程可以描述延迟期、指数期和稳定期,但其参数数目较多增加了

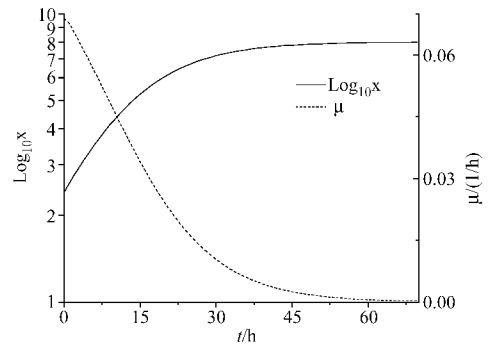


图 7 Logistic 动力学确定的生物体浓度与比生长速率变化规律

其应用的难度^[14]。张怀强等(2005)利用统计学方法精确地描述 μ 的时间曲线,具有精确度高的优点^[15]。但传统的解析式数学模型则有利于用数学表达式直观地反映生长过程的规律。从图 2~4 可以看出,本文所构建的数学模型能够很好地描述生物生长过程由生长延迟期、指数期和稳定期构成的典型的‘S’型生长曲线,模型适用范围广泛,对于细菌、植物和动物细胞的群体生长都适用;并且该模型具有参数少,参数生物学意义明确和参数求算简单等优点。该模型对于研究和预测限制性条件下生物群体生长规律具有一定的意义。

参考文献

[1] Lin J, Lee S, Lee H, et al. Biotechnol Bioprocess Eng, 2000, 5 : 382 ~ 385.
 [2] Lin J, Lee S, Koo Y. J Microbiol Biotechnol, 2004, 14 : 1163 ~ 1169.
 [3] Lin J, Lee S, Koo Y. Biotechnol Bioprocess Eng, 2004, 9 : 52 ~ 58.
 [4] Lin J, Lee S, Koo Y. J Microbiol Biotechnol, 2005, 15 : 40 ~ 47.
 [5] 王 丹,林建强,张志华,等. 生物加工过程, 2005, 3 : 32 ~ 36.
 [6] Lin J, Takagi M, Qu Y, et al. Biochemical Engineering Journal, 2002, 11 : 205 ~ 209.
 [7] Wu XY. J Biomath, 1990, 5(1) : 26 ~ 32.
 [8] 张怀强,金建玲,刘 波,等. 应用与环境生物学报, 2005, 11(5) : 595 ~ 599.
 [9] Dick Neal. Introduction to population biology. Cambridge University Press, 2004. pp 51 ~ 53.
 [10] 曲音波,林建强,肖 敏. 现代微生物技术丛书——微生物技术开发原理. 北京:化学工业出版社, 2005. pp. 142
 [11] 王福林. 生物数学学报, 1997, 12(5) : 398 ~ 402.
 [12] Douglas M Bates, Donald G Watts. 非线性回归分析及其应用, 北京:中国统计出版社, 1997. pp. 333.
 [13] 邵曼君,姜 蕾,李竹川. 电子显微学报, 2001, 20(4) : 519 ~ 520.
 [14] 安东·莫泽尔著. 生物工艺技术学. 曲音波等译. 长沙:湖南科学技术出版社, 1994. pp. 270
 [15] 张怀强,刘玉庆,刘 波,等. 中国科学 C 辑, 2005, 35(6) : 502 ~ 512.