

连续时滞对微生物连续培养过程振荡行为影响

李晓芳^{*1,2}, 冯恩民¹, 连涵生¹

(1. 大连理工大学 数学科学学院, 辽宁 大连 116024;

2. 哈尔滨工业大学(威海) 数学系, 山东 威海 264209)

摘要:以微生物歧化方法生产1,3-丙二醇的连续发酵为背景,考虑乙酸和乙醇对微生物生长的抑制作用,在细胞比生长速率中引入弱核连续时滞,提出了一个五维连续时滞动力系统.将平均时滞的倒数看作参数,研究了平均时滞对系统正平衡点局部稳定性的影响.运用Hopf分支的代数判据,给出了存在Hopf分支的操作参数区域,并数值模拟了分支的周期解及相图.最后讨论了系统的过渡行为.

关键词:连续培养;时滞;Hopf分支;稳定性;周期解

中图分类号: O175.15;Q141 **文献标志码:** A

0 引言

1,3-丙二醇是一种重要的化工原料,有着广阔的应用前景.微生物连续发酵生产1,3-丙二醇具有成本低、产出高、易操作等特点,引起了人们的普遍关注.但在实验中发现连续培养过程中存在多稳态和振荡现象^[1],为了进一步理解、优化和控制培养过程,有必要对振荡机理进行更深入的研究.文献[2]用过量动力学模型描述了甘油生物歧化的连续培养过程,讨论了实验中出现的多稳态现象,但是没发现振荡.考虑到细胞通过细胞壁或细胞膜摄取底物并分泌产物的过程并不是实时的,所以系统状态的变化不仅和 t 时刻的底物与产物浓度有关,而且也与 t 时刻以前整个历史时间段的底物与产物浓度有关,因此本文在文献[2]的模型基础上引入弱核连续时滞,将细胞比生长速率看作是过去一段时间比生长速率的加权,提出一个五维连续时滞动力系统.以弱核函数中的 α 作为分支参数,不仅可得到Hopf分支存在的操作参数区域,而且能利用泛函微分方程的数值方法^[3]绘制周期解及相图.

1 五维连续时滞动力系统

为模拟微生物通过细胞质膜摄取底物和分泌产物的传递过程,在文献[2]给出的模型中引入弱核时滞,改进后的量纲一模型如下:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = x_1 \left(\int_{-\infty}^t u(s) f(t-s) ds - d \right) \\ \dot{x}_2(t) = d(y_0 - x_2) - x_1(t) \varphi_1 \left(\beta_1 + \gamma_1 \int_{-\infty}^t u(s) f(t-s) ds + \frac{x_2}{x_2 + \alpha_1} \right) \\ \dot{x}_3(t) = x_1 \varphi_2 \left(\beta_2 + \gamma_2 \int_{-\infty}^t u(s) f(t-s) ds + \frac{x_2}{x_2 + \alpha_2} \right) - dx_3 \\ \dot{x}_4(t) = x_1 \varphi_3 \left(\beta_3 + \gamma_3 \int_{-\infty}^t u(s) f(t-s) ds + \frac{x_2}{x_2 + \alpha_3} \right) - dx_4 \\ \dot{x}_5(t) = x_1 \varphi_4 \left(\beta_4 + \gamma_4 \int_{-\infty}^t u(s) f(t-s) ds + \frac{x_2}{x_2 + \alpha_4} \right) \left(\frac{b_{11}}{c_{11} + dx_2} + \frac{b_{21}}{c_{21} + dx_2} \right) - dx_5 \end{cases} \quad (1)$$

式中

收稿日期: 2008-11-12; 修回日期: 2010-11-09.

基金项目: “九七三”国家重点基础研究发展计划资助项目(2007CB714304); 威海市科技发展计划资助项目; 哈尔滨工业大学(威海)研究基金资助项目(HIT(WH)2008009, HIT(WH)ZBQD201006).

作者简介: 李晓芳^{*}(1979-),女,博士,讲师, E-mail: leihiufong@qq.com; 冯恩民(1939-),男,教授,博士生导师.

$$u = \frac{x_2}{x_2 + \alpha_4} \prod_{i=2}^5 (1 - x_i)$$

$x_i (i = 1, 2, \cdots, 5)$ 表示量纲一的微生物、底物甘油和产物 1,3- 丙二醇、乙酸、乙醇在 t 时刻的浓度; d, y_0 分别表示量纲一的稀释速率与进料浓度; u 表示量纲一的细胞比生长速率, 其他参数见表 1.

表 1 参数值
Tab. 1 Values of parameters

	α_i	β_i	γ_i	φ_i	b_{i1}	c_{i1}
$i=1$	0.005 60	0.070 0	2.616 1	0.228 6	0.000 02	0.000 044
$i=2$	0.007 60	-0.094 7	2.086 8	0.385 0	0.003 30	0.036 900
$i=3$	0.042 00	-0.268 5	4.127 1	0.072 9	—	—
$i=4$	0.000 14	0.070 0	—	1.291 7	—	—

弱核函数 $f(s) = \alpha e^{-s} (\alpha > 0)$ 的平均时滞 $\tau = 1/\alpha$. 令 $x_6(t) = \int_{-\infty}^t u(s)f(t-s)ds$, 则 $\dot{x}_6(t) = \alpha(u(t) - x_6(t))$, 于是可将动力系统(1)简化成含 $\dot{x}_i, x_i (i = 1, 2, \cdots, 6)$ 的方程组.

2 正平衡点的稳定性及 Hopf 分支

2.1 时滞对正平衡点稳定性的影响

对于给定的操作参数 d 和 y_0 , 当简化后的系统(1)处于平衡状态时, 微生物、底物与产物的正平衡点与无时滞动力系统的正平衡点是相同的. 数值结果表明, 对于不同的稀释速率 d , 稳态微生物浓度随进料浓度 y_0 的变化规律是相同的. 图 1 给出了稀释速率 $d = 0.2$ 时简化后的系统(1)的稳态微生物浓度随进料浓度 y_0 的变化曲线.

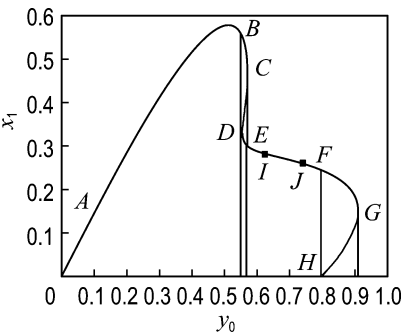


图 1 稳态微生物浓度 x_1 随甘油进料浓度 y_0 的变化曲线

Fig. 1 The change of steady biomass concentration x_1 with glycerol feed concentration y_0

由图可见, 当 $0 < y_0 < 0.555$ 或 $0.570 < y_0 < 0.800$ 时, 系统只有 1 个正平衡点; 当 $0.555 < y_0 < 0.570$ 时, 系统有 3 个正平衡点; 当 0.800

$< y_0 < 0.909$ 时, 系统有 2 个正平衡点. 由线性近似判定可知: 简化后的系统(1)在 AC 和 DG 段上的正平衡点是局部稳定的, 而 CD 和 GH 段上的正平衡点是不稳定的.

下面以 α 为分支参数分析它对系统的正平衡点稳定性的影响. 简化后的系统(1)在正平衡点 $\mathbf{x}^* = (x_1^* \ x_2^* \ x_3^* \ x_4^* \ x_5^* \ x_6^*)^T$ 处的雅可比矩阵 $\mathbf{M} = (a_{ij}), i, j = 1, 2, \cdots, 6$, 其中 a_{ij} 可由 d, y_0 以及正平衡点 $\mathbf{x}^*$ 计算得出. 简化后的系统(1)在正平衡点 $\mathbf{x}^*$ 处的特征方程为

$$\lambda^6 + a_1(\alpha)\lambda^5 + a_2(\alpha)\lambda^4 + a_3(\alpha)\lambda^3 + a_4(\alpha)\lambda^2 + a_5(\alpha)\lambda + a_6(\alpha) = 0 \tag{2}$$

其中 $a_i(\alpha)$ 由 $a_{ij}(i, j = 1, 2, \cdots, 6)$ 计算得出, 并且线性依赖于 α . 高次方程(2)的根连续依赖于 α , 若 α 的变化影响正平衡点的稳定性, 则必然存在 $\alpha_0 > 0$ 使得方程(2)的某个特征根 $\lambda(\alpha_0)$ 的实部等于零, 这时必然有下面两种情况之一成立:

(1) $\lambda(\alpha_0) = 0$, 即 $a_6(\alpha_0) = 0$;
(2) $\lambda(\alpha_0) = \pm i\omega_0 (\omega_0 > 0)$, 即

$$\begin{cases} \omega_0^6 - a_2(\alpha_0)\omega_0^4 + a_4(\alpha_0)\omega_0^2 - a_6(\alpha_0) = 0 \\ a_1(\alpha_0)\omega_0^4 - a_3(\alpha_0)\omega_0^2 + a_5(\alpha_0) = 0 \end{cases} \tag{3}$$

其中

$$\omega_0^2 = [a_3(\alpha_0)a_5(\alpha_0) - a_1(\alpha_0)a_2(\alpha_0)a_5(\alpha_0) + a_1^2(\alpha_0)a_6(\alpha_0)]/[a_3^2(\alpha_0) - a_1(\alpha_0)a_5(\alpha_0) - a_1(\alpha_0)a_2(\alpha_0)a_3(\alpha_0) + a_1^2(\alpha_0)a_4(\alpha_0)] \tag{4}$$

把式(4)代入式(3)的第二式, 可得到关于 α_0 的七次方程:

$$p_1\alpha_0^7 + p_2\alpha_0^6 + p_3\alpha_0^5 + p_4\alpha_0^4 + p_5\alpha_0^3 + p_6\alpha_0^2 + p_7\alpha_0 + p_8 = 0 \tag{5}$$

求解高次多项式方程(5), 可得到临界值 α_0 的数值解.

由计算得知, 图 1 中在 AC、CD、DG 和 GH 段上没有满足 $a_6(\alpha_0) = 0$ 的 α_0 存在(C、D、G 三点除外), AC、CD 和 GH 段上也没有满足方程(3)的 α_0 存在, 因此这 3 段上的正平衡点的稳定性不会随着 α 的变化而变化; 但是在 IJ 段上, 存在满足方程(3)的 α_0 , 当 $\alpha > \alpha_0$ 时, 正平衡点是稳定的; 当 $\alpha < \alpha_0$ 时, 正平衡点是不稳定的.

由上面的讨论可知, 连续时滞的引入不会影响 IJ 段以外的正平衡点的稳定性, 因此对 Hopf 分支的判定只需在图 1 的 IJ 段上讨论即可.

2.2 Hopf 分支的判定

根据 Hopf 分支的代数判据^[4], 如果 $\alpha = \alpha_0$ 时满足

(1) α_0 处的 Hurwitz 行列式:
 $\Delta_1 = a_1 > 0, \Delta_2 = a_1a_2 - a_3 > 0,$

$$\Delta_3 = a_1 a_2 a_3 - a_1^2 a_4 - a_3^2 + a_1 a_5 > 0,$$
$$\Delta_4 = a_1 (a_2 a_3 a_4 - a_2^2 a_5 - a_1 a_4^2 + a_1 a_2 a_6 + a_4 a_5 - a_3 a_6) - a_3^2 a_4 + a_2 a_3 a_5 + a_1 a_4 a_5 - a_5^2 > 0,$$
$$\Delta_5 = a_1 a_6 (-a_2 a_3^2 + a_1 a_2 a_5 + a_1 a_3 a_4 - a_1^2 a_6) + a_1 a_5 (a_2 a_3 a_4 - a_2^2 a_5 - a_1 a_4^2 + a_1 a_2 a_6 + a_4 a_5 - a_3 a_6) + a_6 (a_3^3 - 2 a_1 a_3 a_5) - a_5 (a_3^2 a_4 - a_2 a_3 a_5 - a_1 a_4 a_5 + a_5^2) > 0,$$
$$\Delta_6 = a_6 = k \alpha_0 > 0;$$

(2) $\omega_0^2 UZ \neq VW$, 其中 $\omega_0^2 = \Delta_3 a_6 / \Delta_4$, 且 $U = 6\omega_0^4 - 4a_2\omega_0^2 + 2a_4$, $V = -a_2'\omega_0^4 + a_4'\omega_0^2 - a_6'$, $W = 5a_1\omega_0^4 - 3a_3\omega_0^2 + a_5$, $Z = a_1'\omega_0^4 - a_3'\omega_0^2 + a_5'$;

(3) $a_i(\alpha) \in C^1(\mathbf{R}), i = 1, 2, \cdots, 6$.

因此可以求出满足 Hopf 分支条件的参数 α_0 的分布范围,如图 2 所示,无振荡区域、振荡区域和多临界值区域分别表示当操作参数 d 和 y_0 取相应值时,系统不经历 Hopf 分支、经历一次 Hopf 分支和经历多次 Hopf 分支.图 3 绘制了 $d = 0.2$ 时分支值 α_0 及周期 T 随进料浓度 y_0 的变化曲线.当 y_0 较小或较大时,周期 T 较大,这一点和实验现象是相符的.

下面模拟了简化后的系统(1)在 $d = 0.2$,

$y_0 = 0.65$ 处的周期运动及相图.由计算知 DG 上的正平衡点 $\mathbf{x}^* = (0.274\ 247\ 0.161\ 086\ 0.674\ 465\ 0.134\ 912\ 0.152\ 725\ 0.200\ 000)^T$,Hopf 分支值 $\alpha_0 = 0.025$.为进一步了解分支性质,如分支方向、周期解的稳定性和周期,根据 Hassard 等^[5]的方法可以计算出简化后的系统(1)在 $\alpha < \alpha_0$ 的一侧出现 Hopf 分支,周期解是渐近稳定的,周期 T 为 68.97.图 4 绘制了简化后的系统(1)的振荡图像及相图.

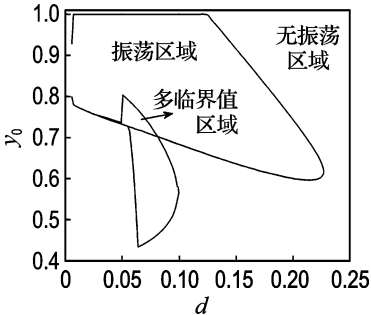


图 2 存在 Hopf 分支的参数区域
Fig. 2 Parameter regions of Hopf bifurcation

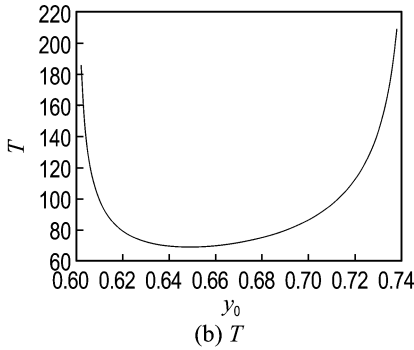
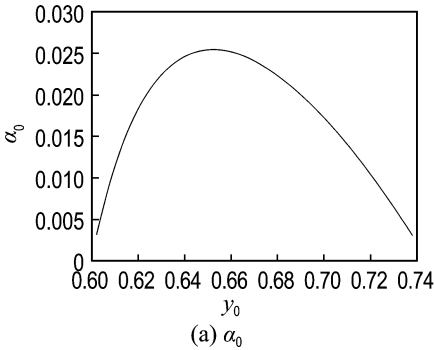


图 3 分支值、周期随甘油进料浓度的变化曲线

Fig. 3 The changes of bifurcation value and period with glycerol feed concentration

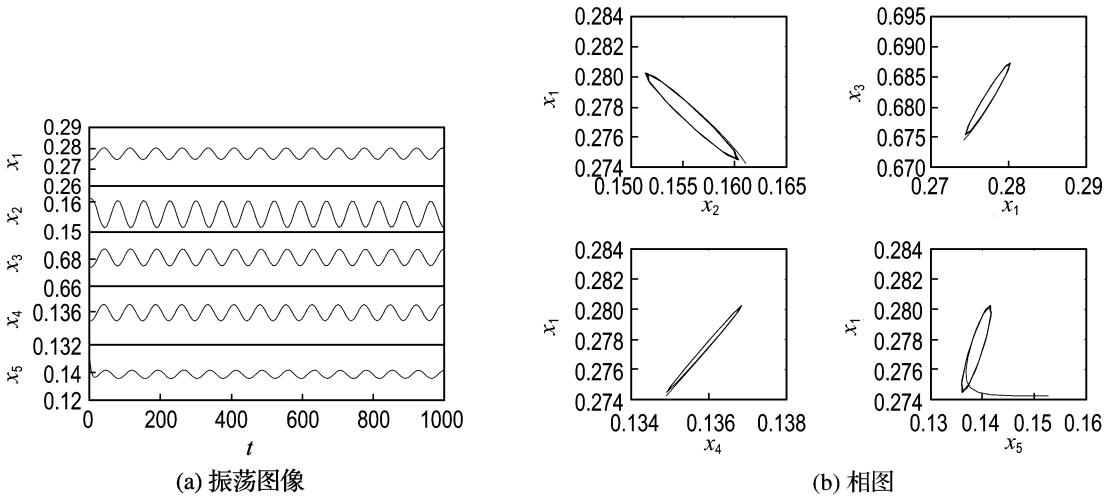


图 4 $\alpha = 0.023 < \alpha_0 = 0.025$ 时,简化后的系统(1)的振荡图像和相图
Fig. 4 Oscillations and phase diagrams of simplified System (1) when $\alpha = 0.023 < \alpha_0 = 0.025$

2.3 过渡行为

系统达到稳定状态之后,当稀释速率保持恒定,底物的初始浓度有一个比较大的变化时,系统或者由一个平衡状态过渡到另一个平衡状态,或者产生振荡现象^[1]. 不论如何,中间都会明显经历一个过渡状态. 在图 5 中,分别绘制了无时滞系统和具有连续时滞系统的过渡曲线,当 α_0 较小, $d = 0.2$, 进料浓度 $y_0 = 0.4$, 系统达到稳定后,将 y_0 增至 0.65 时,微生物开始缓慢增加,最后过渡到低平衡点并产生振荡的现象和实验现象是相符的.

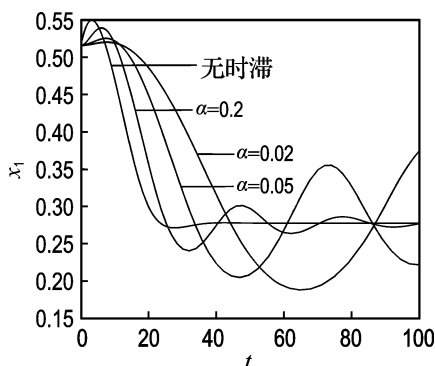


图 5 当 $d=0.2, y_0=0.65$ 时微生物的变化曲线

Fig. 5 Transition curves of biomass when $d=0.2$ and $y_0=0.65$

3 结 论

基于描述底物和产物抑制及代谢过量并存的微生物连续培养的数学模型,本文在细胞比生长速率中引入弱核连续时滞,提出了一个五维连续

时滞动力系统,并得出在一定的操作条件下存在 Hopf 分支,以及分支存在的参数区域、周期和临界时滞随进料浓度的变化规律,并分析了时滞对正平衡点稳定性的影响和 Hopf 分支的方向,最后将无时滞系统与连续时滞系统的过渡曲线进行了比较. 分析结果表明,引入弱核连续时滞的动力系统比无时滞系统能更好地描述过渡状态和振荡现象.

参考文献:

- [1] MENZEL K, ZENG An-ping, BIEBL H, *et al.* Kinetic, dynamic, and pathway studies of glycerol metabolism by *Klebsiella pneumoniae* in anaerobic continuous culture: I. The phenomena and characterization of oscillation and hysteresis [J]. **Biotechnology and Bioengineering**, 1996, **52**(5):549-560
- [2] 修志龙, 曾安平, 安利佳. 甘油生物歧化过程动力学数学模拟和多稳态研究[J]. 大连理工大学学报, 2000, **40**(4):428-433
(XIU Zhi-long, ZENG An-ping, AN Li-jia. Mathematical modeling of kinetics and research on multiplicity of glycerol bioconversion to 1, 3-propanediol [J]. **Journal of Dalian University of Technology**, 2000, **40**(4):428-433)
- [3] KUANG Yang. **Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics** [M]. Boston: Academic Press, 1993
- [4] 陈文成, 陈国良. Hopf 分支的代数判据[J]. 应用数学学报, 1992, **15**(2):251-259
- [5] HASSARD B D, KAZARINOFF N D, WAN Y H. **Theory and Applications of Hopf Bifurcation** [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1981

Effect of distributed time-delay on oscillation behaviors in microbial continuous culture

LI Xiao-fang^{*1,2}, FENG En-min¹, LIAN Han-sheng¹

(1. School of Mathematical Sciences, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

2. Department of Mathematics, Harbin Institute of Technology at Weihai, Weihai 264209, China)

Abstract: Taking acetate and ethanol inhibition for microbe into account with the continuous fermentation by bio-dissimilation to produce 1,3-propanediol, the weak nuclear continuous time-delay is introduced into the specific cellular growth rate, and a five-dimensional distributed time-delay differential system is presented. Taking the inverse of the average time-delay as parameter, the effect of average time-delay on the local stability of the positive equilibrium(s) is discussed. The operating parameter region in which there exists Hopf bifurcation is given using the algebra criteria of Hopf bifurcation, and periodic solutions and phase diagram are numerically simulated. Finally, the transition behavior of the system is discussed.

Key words: continuous culture; time-delay; Hopf bifurcation; stability; period solution