

УДК 519.711.3

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ САМОРЕГУЛИРОВАНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ МИКРООРГАНИЗМОВ. СООБЩЕНИЕ 1: ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

© А.А. Арзамасцев

Arzamastsev A.A. Computer Simulation of Temperature Self-Regulation in Microbial Populations. Communication 1: The Batch Process. The mathematical model of the temperature self-regulation by microbial population in batch and continuous processes is developed. Identification of the model parameters on the basis of experimental data given for *Candida tropicalis* cells is realized. Certain peculiarities of the phenomenon such as linear growth rate of microorganisms, absence of growth rate in case of equality of internal and external temperatures can be explained by means of this model. The influence of substrate and biomass concentration and external temperature on the process is analyzed.

1. ВВЕДЕНИЕ

Самопроизвольное поддержание температуры (температурный гомеостаз) является характерной чертой большинства живых организмов. Его природа очень сложна и слабо изучена [1]. На примере позвоночных животных показано, что с повышением уровня их организации температура тела стабилизируется на все более высоком уровне вне зависимости от условий внешней среды (очевидно, в определенных рамках) [2]. Известно также, что явление начинает проявляться уже в популяциях микроорганизмов, выращиваемых в биохимическом реакторе - ферментере [3]. Отсутствие модели температурного гомеостаза биологических объектов не позволяет решить целый ряд практически важных задач: объяснить феноменологию явления, определить границы его существования, оценить влияние внешних факторов, осуществить управление температурным режимом различных биообъектов, так как в этом случае приходится управлять по существу системой, уже управляемой изнутри. Простейшие математические модели, лишь качественно объясняющие суть явления и некоторые из его феноменов для популяций микроорганизмов предложены в работе [4] и независимо автором этой статьи [5, 6]. Они существенно улучшены в работах [7-9]. Однако, ни одна из перечисленных моделей не позволяет описывать рост популяции микроорганизмов, как при наличии саморегулирования температуры, так и без него, а также процессы дыхания микроорганизмов. Перечисленные обстоятельства позволяют рассматривать модели [4-9] лишь в качестве первого приближения.

Целью настоящей работы является разработка математической модели процесса саморегулирования температуры в периодической и непрерывной культуре микроорганизмов, ее идентификация для случая периодического процесса, объяснение с ее помощью основных феноменов явления, а также оценка влияния внешних факторов.

2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Моделируемый объект представляет собой биохимический реактор, в котором осуществляется рост клеток микроорганизмов в результате ассимиляции и окисления ими субстрата. Основной процесс проходит в жидкой фазе, однако необходимый для жизнедеятельности микроорганизмов и окисления субстрата кислород поступает из газовой фазы, подаваемой в реактор через диспергирующее устройство. Реактор представляет собой емкость с хорошим перемешиванием и имеет входные и выходные отверстия для подачи исходных веществ и отвода продуктов биосинтеза, которые в периодическом режиме закрываются. Такая конструкция является типичной для процессов биосинтеза, проводимых с использованием аэробных микроорганизмов.

При разработке математической модели такого объекта примем следующие основные допущения:

- внутри биореактора значения концентраций и других факторов являются величинами постоянными по всему объему, т.е. он является объектом с сосредоточенными параметрами;
- рассматриваемая система является полностью закрытой по веществу и открытой по энергии для биореактора периодического типа, открытой по веществу и энергии для биореактора непрерывного типа;
- макрокинетика ферментативных реакций выражается зависимостью Микаэлиса-Ментен;
- повышение температуры в культуральной среде сверх супeroптимального значения приводит к обратимому ингибированию ферментной системы микроорганизмов;
- в отношении факторов, оказывающих существенное влияние на максимальную удельную скорость ферментативной реакции, справедлива концепция "узкого места";
- зависимость максимальной удельной скорости роста микроорганизмов от температуры может быть представлена в виде разности двух

компонент, каждая из которых подчиняется уравнению Аррениуса;

- суммарный эффект биохимических реакций положительный;

- плотность и удельная теплоемкость культуральной среды мало меняются в процессе биосинтеза.

Справедливость первых двух допущений очевидна, другие приемлемы для большей части процессов биосинтеза [3, 4, 10, 11].

Математическая модель объекта, построенная с учетом приведенных допущений имеет следующий вид:

$$\frac{dT}{dt} = \mu_r \frac{XH}{cp} - \frac{kp(T - T_{ext})}{cpV} + Q_T \quad (1)$$

$$\frac{dX}{dt} = \mu_r X + Q_X \quad (2)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\mu_r}{Y} X + Q_S \quad (3)$$

$$\frac{d\mu'_m}{dt} = \begin{cases} [\mu'_m(T) - \mu'_m] / \Theta_1, & d\mu'_m/dt \geq 0 \\ [\mu'_m(T) - \mu'_m] / \Theta_2, & d\mu'_m/dt < 0 \end{cases} \quad (4)$$

$$\frac{dC}{dt} = K_L a (C^* - C) - q_{O_2} + Q_C \quad (5)$$

Эти уравнения описывают динамику изменения температуры внутри реактора (1), концентрации клеток микроорганизмов (2), субстрата (3) и растворенного кислорода (5). Уравнение (4) характеризует биологическую инерционность ферментной системы микроорганизмов. Решать систему (1)-(5) необходимо с начальными условиями: $T(0)=T_0$, $X(0)=X_0$, $S(0)=S_0$, $\mu'_m(0) = \mu'_{m0}$, $C(0)=C_0$. Параметры уравнений (4)-(5) можно рассчитать по соотношениям:

$$\mu_r = \frac{\mu'_m S C}{(S + K_S)(C + K_C)} \quad (6)$$

представляет собой действительную удельную скорость роста микроорганизмов,

$$q_{O_2} = X(\mu_r \beta + a) \quad (7)$$

удельное потребление кислорода микроорганизмами в результате эндогенного и экзогенного дыхания,

$$\mu_m(T) = a_1 \exp(-E_1 / RT) - a_2 \exp(-E_2 / RT) \quad (8)$$

$$Y(T) = 1,4765 - 0,02353(T - 273,15) \quad (9)$$

$$C^*(T) = 14,438 - 0,34755 \cdot T + 4,6557 \cdot 10^{-3} \cdot T^2 - 2,62965 \cdot 10^{-5} \cdot T^3 \quad (10)$$

температурные зависимости для максимальной удельной скорости роста микроорганизмов, экономического коэффициента и концентрации

насыщения растворенного кислорода в жидкой фазе. Уравнения (9)-(10) являются эмпирическими и получены нами в результате аппроксимации экспериментальных данных. Однако характер этих зависимостей мало меняется для различных микроорганизмов и субстратов. Для непрерывного процесса притока и стока компонент уравнений (1-3) и (5) можно рассчитать по выражениям:

$$Q_T = F(T_{in} - T) / V = D(T_{in} - T) \quad (11)$$

$$Q_X = F(X_{in} - X) / V = D(X_{in} - X) \quad (12)$$

$$Q_S = F(S_{in} - S) / V = D(S_{in} - S) \quad (13)$$

$$Q_C = F(C_{in} - C) / V = D(C_{in} - C) \quad (14)$$

Уравнения (1)-(14) представляют собой замкнутую систему и позволяют проводить расчет временных профилей изменения температуры, концентраций биомассы, субстрата и растворенного кислорода при заданных кинетических и технологических параметрах модели и начальных условиях.

3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ

Параметрическая идентификация модели (1)-(14) проводилась на основе данных для роста дрожжей *Candida tropicalis* на *n*-алканах. Данные получены из экспериментальных работ [3, 10, 11]. Модель реализована в виде программы на языке Borland Pascal. Решение системы дифференциальных уравнений (1)-(5) проводили методом Рунге-Кутты четвертого порядка с постоянным шагом, который выбирали методом двойного пересчета по всей числовой выборке, полученной в расчете. В итоге величина шага была выбрана 0,0002 ч, при максимальной длине временной шкалы в 80 ч. В процессе идентификации использовались поисковые процедуры, написанные автором на языках Borland Pascal, Basic и Eureka Solver, а также встроенные средства систем Eureka Solver и MatLab. Исходная математическая модель именно на этом этапе была дополнена эмпирическими уравнениями (9) и (10), которые выражают реально имеющиеся в природе, но не являющиеся предметом рассмотрения в данной работе факты: наличие температурных зависимостей экономического коэффициента для биосинтеза и концентрации насыщения для газа, растворенного в жидкости. Указанные действия позволили получить хорошее соответствие расчетов, выполненных по модели и эксперимента. В табл.1 содержатся значения параметров модели (1)-(14), полученные в результате решения задачи идентификации.

На рис.1, 2 показаны временные зависимости важнейших параметров биосинтеза в условиях принудительного термостатирования на уровне 33°C (т.е. без саморегулирования температуры) и с саморегулированием на уровне 41°C. Из графиков видно, что математическая

Таблица 1.

Параметры	Обозначения	Значения	Единицы измерения
Суммарный тепловой эффект биохимических реакций	H	17000	кДж/кг
Константы Михаэлиса:			
- для субстрата	K_S	1,5	г/л
- для кислорода	K_C	0,9	мг/л
Постоянные времени:			
	Θ_1	10,5	ч
	Θ_2	0,2	ч
Предэкспоненциальные множители:			
	a_1	$4,432 \cdot 10^{15}$	$ч^{-1}$
	a_2	$2,712 \cdot 10^{31}$	$ч^{-1}$
Энергии активации:			
	E_1	95000	кДж/кмоль
	E_2	190000	кДж/кмоль
Удельная теплоемкость жидкой фазы	c	4,19	кДж/кг·К
Плотность жидкой фазы	ρ	1000	кг/м ³
Объем биореактора	V	$1,5 \cdot 10^{-3}$	м ³
Коэффициент теплопередачи через стенку	k	7,7333	кДж/ч·К
Поверхность теплообмена реактора	P	0,073	м ²
Потребление кислорода на:			
- эндогенное дыхание	α	0,24	мг/г·ч
- экзогенное дыхание	β	1150	мг/г
Объемный коэффициент массопередачи	$K_L a$	250	$ч^{-1}$
Внешняя температура	T_{ext}	306,15	К

модель отражает основные тенденции в развитии культуры, наблюдаемые экспериментально. Так, на рис.1 модель демонстрирует адекватное описание не только роста концентрации биомассы микроорганизмов, но и весьма своеобразной временной зависимости для концентрации растворенного кислорода. Действительно, во время наиболее интенсивного роста культуры, эта концентрация должна снижаться из-за интенсивного потребления кислорода из жидкой фазы микроорганизмами на эндогенное и экзогенное дыхание. Рис.2 показывает, что в случае с саморегулированием температуры модель также показывает хорошее описание экспериментальных данных. Она адекватно отражает характерные моменты и интервалы времени: момент входа в режим саморегулирования и его длительность, моменты характерного снижения концентрации растворенного кислорода (при $t = 5$ ч) и его увеличения при выходе из режима саморегулирования. Кроме этого модель удачно отражает уровни всех переменных и тенденции их роста или снижения. Она адекватно отражает основной феномен явления - линейный (отличный от логистической кривой) рост концентрации биомассы.

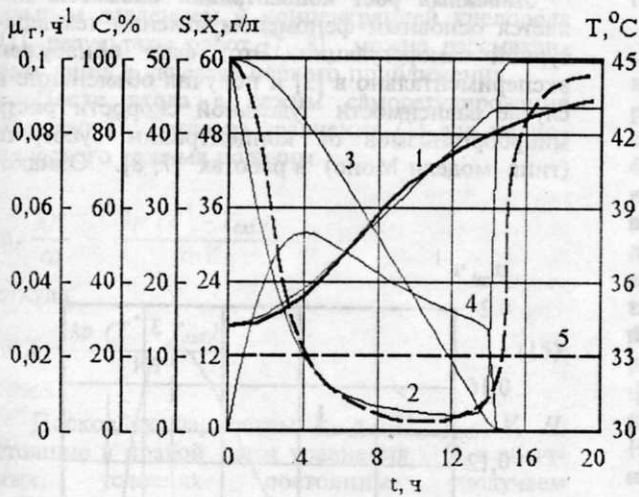


Рис.1. Проверка адекватности модели для условий роста культуры при $T = 33$ °С. 1 - концентрация биомассы; 2 - концентрация растворенного кислорода в % от насыщения; 3 - концентрация субстрата; 4 - удельная действительная скорость роста микроорганизмов; 5 - температура. Результаты расчета показаны тонкой линией, экспериментальные данные - жирной штриховой и непрерывной линиями.

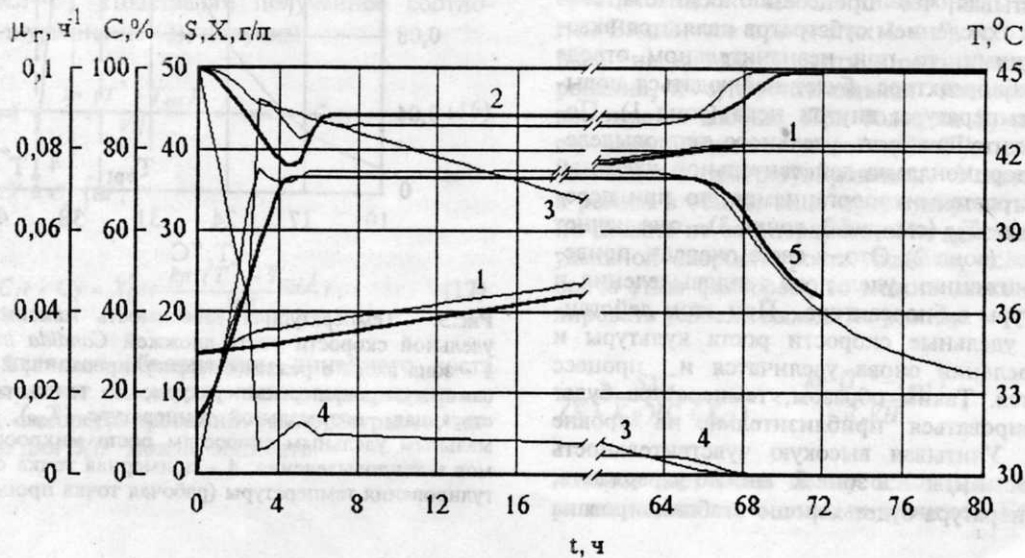


Рис.2. Проверка адекватности модели для условий роста культуры с саморегулированием температуры. 1 - концентрация биомассы; 2 - концентрация растворенного кислорода в % от насыщения; 3 - концентрация субстрата; 4 - удельная действительная скорость роста микроорганизмов; 5 - температура. Результаты расчета показаны тонкой линией, экспериментальные данные - жирной непрерывной линией.

Максимальные относительные погрешности описания экспериментальных данных рис.1, 2 с помощью модели составляют приблизительно (поскольку данные получены из рисунков работы [3]): для концентраций биомассы дрожжей - 9,4 %; для температуры - 1 %; для растворенного кислорода - до 20 % (в большинстве случаев не превышают 5-6 %).

Интересным результатом, полученным при решении задачи идентификации модели, можно считать различие более чем на порядок постоянных времени, ответственных за инерционность удельной скорости роста для прямого и обратного процессов. Ни при каких других их соотношениях не удалось достичь хорошего соответствия эксперимента и расчета. Это указывает на существенное различие характерных времен (и механизмов) ингибирования активности фермента при повышении температуры до супeroптимальной и восстановления активности после ее снижения.

Полученные в ходе идентификации результаты позволили считать математическую модель (1)-(14) со значениями параметров, представленными в табл.1, адекватной по рассматриваемым переменным реальному процессу роста дрожжей *Candida tropicalis* на *n*-алканах. Эта модель, имеющая принципиальные отличия от работ [4-9], разработана впервые.

3. ОБЪЯСНЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЯВЛЕНИЯ

Саморегулирование температуры. Этот феномен имеет следующее объяснение. Зависимость максимальной удельной скорости роста микроорганизмов *Candida tropicalis* от температуры, полученная в ходе идентификации, показана на рис.3. Эта зависимость не противоречит данным экспериментальных работ для *Candida tropicalis* [3, 10]. Ее вид характерен также и для других микроорганизмов и субстратов [12-14]. Эта зависимость практически пропорциональна и аналогичной зависимости для удельной действительной скорости роста, см. уравнения (4) и (6). Учитывая, что процессы биосинтеза, связанные с окислением субстратов являются экзотермическими, то при незначительном отводе тепла из биореактора будет наблюдаться повышение температуры внутри него (зона 1). Поскольку интенсивность удельного тепловыделения пропорциональна действительной удельной скорости роста микроорганизмов, то при переходе точки T_{opt} (см. рис.3, точка 3), она начнет снижаться (зона 2). Это, в свою очередь, приведет к снижению удельного тепловыделения и температуры в биореакторе. При этом действительные удельные скорости роста культуры и тепловыделения снова увеличатся и процесс повторится. Таким образом, температура будет стабилизироваться приблизительно на уровне точки 4. Учитывая высокую чувствительность зависимости μ_r к T в зоне 2 можно утверждать, что температура будет хорошо стабилизирована

в точке 4 (супероптимальная температура - T^*). Форма рабочего участка зависимости (рис.3) близка к линейной, что делает работу такой биологической системы регулирования по существу эквивалентной работе технического объекта с пропорциональной системой автоматического регулирования (САР), охваченной отрицательной обратной связью (ООС). Формирование ООС при этом получается вследствие отрицательной производной зависимости $\mu_r(T)$ в зоне 2. Отметим, что ранее нами была обнаружена эквивалентность в работе биологической системы регулирования кислотности (рН) среды популяциями микроорганизмов *Candida tropicalis* и *Pseudomonas* и технической САР [15, 16].

Для лучшего понимания сути явления на рис.4 (а, б) показаны фазовые траектории развития процесса в периодическом биореакторе в координатах $T-\mu_r$. После входа в режим (линия 1) наблюдается образование петли с небольшим относительным размером. Это обстоятельство является свидетельством саморегулирования температуры с высокой точностью (точка 2) до тех пор пока, вследствие исчерпания субстрата и завершения тепловыделения, процесс начнет движение в равновесное с окружающей средой состояние (линия 3).

Линейный рост концентрации биомассы является основным феноменом явления температурной саморегуляции. Этот факт обнаружен экспериментально в [3] и получил объяснение в случае зависимости удельной скорости роста микроорганизмов от концентрации субстрата (типа модели Моно) в работах [7, 8]. Однако

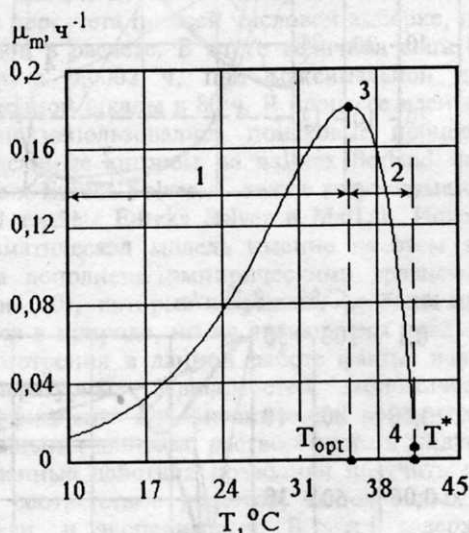


Рис.3. Температурная зависимость максимальной удельной скорости роста дрожжей *Candida tropicalis*. 1 - зона входа в режим саморегулирования; 2 - зона саморегулирования температуры; 3 - точка, соответствующая оптимальной температуре (T_{opt}), максимальным удельным скоростям роста микроорганизмов и тепловыделению; 4 - примерная точка саморегулирования температуры (рабочая точка процесса).

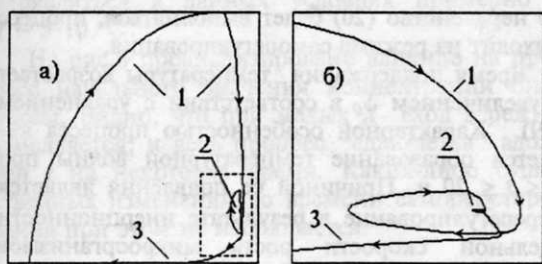


Рис.4. Фазовые траектории процесса саморегулирования температуры в периодическом биореакторе: (а) - полная траектория; (б) - участок, показанный на (а) штриховой линией, увеличен. По оси абсцисс - безразмерная температура; по оси ординат - безразмерная действительная удельная скорость роста микроорганизмов (удельная скорость тепловыделения). 1 - вход в режим саморегулирования, 2 - точка саморегулирования температуры, 3 - выход из режима после выработки субстрата. Стрелками показано направление протекания процесса.

модели [7, 8] не учитывали зависимости удельной скорости роста микроорганизмов от концентрации растворенного кислорода, динамику его транспорта из газовой в жидкую фазу, потребление кислорода на эндогенные и экзогенные процессы. Поскольку температурный гомеостаз организмов напрямую связан с парциальным давлением и концентрацией кислорода [1], результаты работ [7, 8] можно рассматривать лишь в качестве первого приближения.

После входа в режим саморегулирования $T=const=T^*$. Тогда из уравнения (1) для периодического режима получим

$$\mu_r \frac{XH}{c_p} - \frac{kp(T^* - T_{ext})}{c_p V} = 0,$$

откуда

$$\mu_r X = \frac{kp(T^* - T_{ext})}{VH} \quad (15)$$

Поскольку параметры k, p, T^*, T_{ext}, V, H , стоящие в правой части уравнения (15) в обычных условиях постоянны, получаем $\mu_r X = const = C_1$. Подставляя полученное соотношение в уравнение (2), получим

$$\frac{dX}{dt} = \mu_r X = \frac{kp(T^* - T_{ext})}{VH} = const = C_1 \quad (16)$$

или $\int dX = C_1 \int dt,$

$$X(t) = C_1 t + C_2 = X_0^* + \frac{kp(T^* - T_{ext})}{VH} t, \quad (17)$$

что и является объяснением линейного роста концентрации биомассы микроорганизмов в период саморегулирования температуры. Аналогично для $S(t)$ можно записать

$$S(t) = S_0^* - \frac{kp(T^* - T_{ext})}{YVH} t. \quad (18)$$

Таким образом, из уравнений (17) и (18) следует важный вывод: наличие саморегулирования температуры в периодическом биореакторе может быть причиной нулевого порядка суммарной биохимической реакции по исходным и целевым компонентам - субстрату и биомассе. Скорость процесса в этом случае совершенно не зависит от S, X, C , а определяется при прочих равных условиях только скоростью передачи тепла через стенку реактора (пропорциональной разности внутренней и внешней температур).

Время саморегулирования в периодическом режиме можно определить из уравнения (18) при условии, что в конце процесса $S=0$:

$$\tau = \frac{S_0^* YVH}{kp(T^* - T_{ext})} \quad (19)$$

Таким образом, математическая модель позволяет объяснить основную феноменологию явления, наблюдавшуюся в экспериментах [3].

4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

С помощью модели впервые были исследованы влияния на процесс температурного саморегулирования начальной концентрации субстрата, внешней температуры и концентрации биомассы, представленные на рис.5-8 в виде поверхностей отклика. Технология построения этих поверхностей: исходные расчеты по модели (1)-(10) для различных режимов выполнялись с помощью программы на языке Borland Pascal с сохранением результатов в файле (формат ASCII). После небольшой правки в текстовом редакторе такой файл становился программой на языке MatLab for Windows, которая и генерировала представленные здесь поверхности. На рис.5 показан результат влияния на процесс саморегулирования начальной концентрации субстрата S_0 в широком диапазоне: $1 \leq S_0 \leq 50$ г/л. Видно, что при малых $1 \leq S_0 < 6$ г/л процесс "не успевает" выйти в режим саморегулирования, и супероптимальная температура не достигается вообще. При больших S_0 появляется своеобразное "плато" ($T=T^*$), свидетельствующее о саморегулировании. Условие входа в режим в общем виде сформулировать довольно сложно из-за инерционности действительной удельной скорости роста. Однако, если пренебречь этим фактором, то можно легко сформулировать условие выхода из режима

$$\frac{SXC}{(S + K_S)(C + K_C)} < \frac{kp(T^* - T_{ext})}{\mu_r VH}, \quad (20)$$

которое дает связь между основными концентрационными переменными процесса. Как толь-

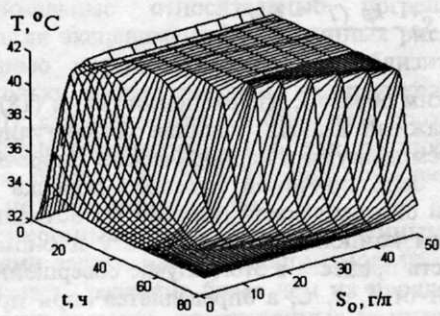


Рис.5. Поверхность отклика температуры внутри биореактора (популяции) на изменение начальной концентрации субстрата в различные моменты времени.

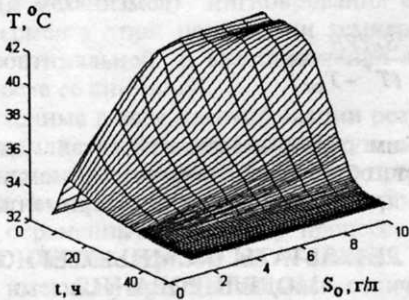


Рис.6. Поверхность отклика температуры внутри биореактора (популяции) на изменение начальной концентрации субстрата в различные моменты времени.

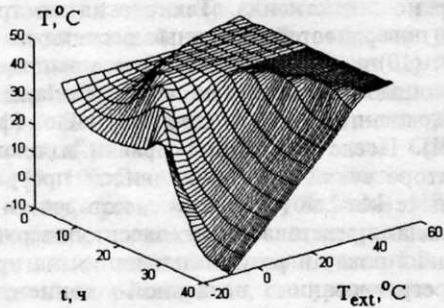


Рис.7. Поверхность отклика температуры внутри биореактора (популяции) на изменения внешней температуры в различные моменты времени.

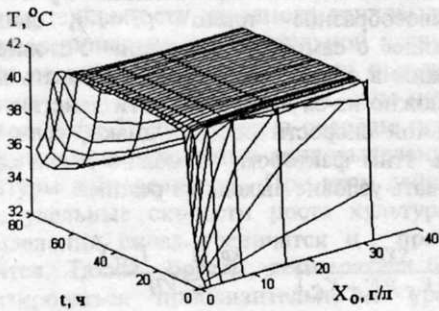


Рис.8. Поверхность отклика температуры внутри биореактора на изменение начальной концентрации биомассы в различные моменты времени.

ко неравенство (20) будет выполняться, процесс выходит из режима саморегулирования.

Время поддержания температуры возрастает с увеличением S_0 в соответствии с уравнением (19). Характерной особенностью процесса является образование температурной волны при $0 \leq t \leq 20$ ч. Причиной ее появления является перерегулирование в результате инерционности удельной скорости роста микроорганизмов (см. уравнение (4)). Рис.5, выполненный для $1 \leq S_0 \leq 10$ г/л и $0 \leq t \leq 40$ ч, дает более детальное представление об образовании такой волны. Хорошо видны момент ее возникновения и начальная концентрация S_0 , совпадающая с концентрацией входа в режим саморегулирования.

Ранее были экспериментально обнаружены колебания температуры и тепловыделений в процессах биосинтеза бацитрацина и дендробацилина [17]. Картина колебаний носила стационарный характер, о чем косвенно свидетельствует возможность построения на ее основе системы регулирования, описываемая в статье [17], температура изменялась в районе супeroптимальной, период колебаний составлял примерно 5 - 6 ч, амплитуда - 1-2 °С. Эти экспериментальные данные не нашли до настоящего момента своего объяснения. Учитывая, что по всем перечисленным характеристикам имеется практически полное совпадение с данными, показанными на рис.5, можно объяснить температурные колебания, наблюдавшиеся в [17], саморегулированием температуры. По нашему мнению этот эффект может наблюдаться в биореакторах промышленного масштаба, где практически невозможно организовать интенсивное перемешивание по всему объему и имеются значительные по размерам относительно независимые зоны. Такие зоны могут быть расселены, как самостоятельные микробиореакторы, теплообмен которых с другими частями аппарата крайне мал из-за незначительной разницы температур, что создает благоприятные условия для температурного саморегулирования.

На рис.7 показано влияние внешней (для биореактора) температуры на ход процесса. Видно, что для случая квазистатики (при $t = 40$ ч) зависимость температуры внутри реактора от температуры за его пределами сначала линейная, что указывает на отсутствие саморегулирования. Затем (примерно при $T_{ext} = 40$ °С) появляется горизонтальная площадка, показывающая, что дальнейшее увеличение T_{ext} (в определенных рамках) не приводит к изменениям внутри реактора. Аналогичные зависимости, но с более сильным отклонением от линейного случая наблюдаются и для других моментов времени. Из рис.7 также хорошо видна тенденция смещения момента времени, соответствующего максимальной температуре внутри реактора (при недостижении саморегулирования) от более позднего (при отрицательных температурах) до более раннего (при повышении внешней температуры). Саморегулирование начинает

проявляться в данных условиях примерно с $T = 5-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

На рис.8 проанализировано влияние на процесс начального значения концентрации биомассы. Видно, что при малых X вход в режим замедляется, и весь процесс "сдвигается" вдоль оси t на некоторое время. Каких-либо существенных изменений во времени саморегулирования при этом не наблюдается.

ВЫВОДЫ

В данной статье впервые дано детальное описание процесса саморегулирования температуры в популяции микроорганизмов, выращиваемой в биохимическом реакторе. Проанализировано влияние внешних факторов и установленные границы существования явления. Объясняется основная феноменология. Показано, что саморегулирование может быть причиной нулевого порядка биохимической реакции и температурных колебаний, что следует учитывать при разработке систем регулирования. Показано также, что способность биообъектов к гомеостазу температур начинает проявляться задолго до уровня многоклеточных организмов - уже в популяциях одноклеточных.

ОБОЗНАЧЕНИЯ

T - температура культуральной жидкости (субстрат + клетки микроорганизмов) внутри реактора; T_{ext} - внешняя температура; T^* - супeroптимальная температура; t - время процесса; μ_m , μ'_m , μ_r - максимальная удельная, кажущаяся и действительная удельная скорости роста биомассы микроорганизмов; X , S , C - концентрации биомассы микроорганизмов, субстрата и растворенного в жидкой фазе кислорода; X_0^* , S_0^* - концентрации биомассы микроорганизмов и субстрата в момент входа в режим саморегулирования; T_0 , X_0 , S_0 , C_0 , μ_0' - начальные значения температуры, концентраций биомассы, субстрата, кислорода и удельной кажущейся скорости роста; C^* - концентрация насыщения для кислорода; Q_T , Q_X , Q_S , Q_C - стоковые (притоковые) составляющие уравнений (для непрерывного процесса); T_{in} , X_{in} , S_{in} , C_{in} - значения температуры и соответствующих концентраций во входном потоке реактора (для непрерывного процесса); Y , K_S , K_C - кинетические параметры; s , ρ - удельные теплоемкость и плотность культуральной жидкости; k - коэффициент теплопередачи через стенку биореактора; p , V - поверхность теплообмена и объем реактора; H - интегральный тепловой эффект биохимических реакций; θ_1 , θ_2 - постоянные времени, ответственные за инерционность удельной скорости роста для прямого (релаксация от ингибирования) и обратного (ингибирование) процессов; α , β - скорости потребления кислорода на эндогенное дыхание и ростовые процессы; C_1 , C_2 - константы; K_{La} - объемный коэффициент массопередачи кислорода; a_1 , a_2 - предэкспоненциальные множители; E_1 , E_2 - энергии активации; q_{O_2} - удельное потребление кислорода микроорганизмами; F , D - объемная скорость входного потока и удельное разбавление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов И.И. Температурный гомеостаз и гипероксия. М.: Медицина, 1989.
2. Черлин В.А. Стабилизация высокой температуры тела в эволюции позвоночных животных // Успехи современной биологии. 1990. Т. 109. С. 440-452.
3. Рылкин С.С. и др. Эффект аутотермостатирования микробных популяций и его влияние на рост и газообмен микроорганизмов // Микробиология. 1973. Т. 42. С. 445-451.
4. Дегерменджи А.Г., Печуркин Н.С., Шкидченко А.Н. Аутостабилизация контролирующего роста факторов в биологических системах. Новосибирск: Наука, 1979.
5. Арзамасцев А.А., Зюрюкина Е.А. Особенности аутостабилизации температуры популяциями микроорганизмов: результаты математического моделирования // Тез. докл. III обл. науч. - техн. конф. Тамбов. 1987. С. 33-34.
6. Арзамасцев А.А. Аутостабилизация температуры в процессах биосинтеза: биоинженерные аспекты // Ж. Всесоюзного хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1988. Т. 33. С. 117-119.
7. Арзамасцев А.А. Работа биохимического реактора в условиях аутостабилизации температуры // Гидродинамика и процессы переноса в биореакторах. Новосибирск: Сибирское отд-ние АН СССР, 1989. С. 49-59.
8. Arzamastsev A.A. Self-regulation of temperature by microorganisms: Explanation of the phenomenon and possible application // Sixth European Congress on Biotechnology, Firenze, 13-17 June 1993. Italy. TU010.
9. Arzamastsev A.A., Kristapson M.G. Computer simulation of temperature autostabilization: an analysis of the phenomenon // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1993. V. 40. P. 77-81.
10. Музыченко Л.А. и др. О температурной зависимости кинетики процесса микробиологического синтеза // Микробиологическая пром-сть. 1971. Вып. 5. С. 10-14.
11. Шкидченко А.Н. и др. Физиолого-биохимические изменения дрожжей *Candida tropicalis* при культивировании в режиме аутотермостата // Микробиология. 1974. Т. 43. С. 276-281.
12. Перт С.Дж. Основы культивирования микроорганизмов и клеток. М.: Мир, 1978.
13. Арзамасцев А.А., Бодров В.И., Понов Н.С. Кинетика роста микроорганизмов рода *Pseudomonas* на меласной послеспиртовой барде // Микробиология. 1983. Т. 52. С. 929-934.
14. Арзамасцев А.А. Оценка энергии активации роста дрожжей при периодическом культивировании // Ферментная и спиртовая пром-сть. 1987. № 1. С. 37-39.
15. Арзамасцев А.А. Аппроксимация временных профилей изменения pH клетками *Candida tropicalis* реакциями гипотетического линейного объекта с отрицательной обратной связью // Микробиология. 1991. Т. 60. С. 661-666.
16. Арзамасцев А.А. Аутостабилизация pH в периодической культуре *Pseudomonas* // Микробиология. 1987. Т. 56. С. 985-990.
17. Корнеев А.Д., Понов В.Г., Мамсеев В.Е. Исследование теплообмена в биореакторах // Гидродинамика и процессы переноса в биореакторах. Новосибирск: Сибирское отд-ние АН СССР, 1989. С. 63-70.

БЛАГОДАРНОСТИ: Работа выполнена при поддержке Международной Соросовской Программы Образования в Области Точных Наук (*International Soros Science Education Program*) (грант D346). Автор благодарит также Международный научный фонд (*International Science Foundation*) за предоставленную возможность обсудить материалы, содержащиеся в статье на АСНЕСА'94 в ФРГ (грант 1365-1).

Поступила в редакцию 24 апреля 1996 г.