

УДК 517.958

ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОСТАБИЛИЗАЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ В РАСПРЕДЕЛЕННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТКАНИ

© А.А. Арзамасцев, Е.Н. Альбицкая

Ключевые слова: математическая модель; распределенная клеточная ткань; уравнение в частных производных. Построена математическая модель, позволяющая исследовать явление саморегулирования (аутостабилизации) температуры в распределенной клеточной ткани. С помощью модели определены границы существования явления и проанализированы его основные феномены. На основе результатов вычислительных экспериментов сделано заключение о возможности использования явления для решения практических задач.

1. ВВЕДЕНИЕ

Ранее в работе [1] изучались процессы аутостабилизации температуры биологических объектов с сосредоточенными параметрами. Такими биообъектами могут быть: биореактор, отдельная клетка живого организма, популяции микроорганизмов в биореакторе и т. д. Для непрерывного режима такого объекта в данной работе показано существование явления аутостабилизации и некоторых его феноменов, наиболее важным из которых является то, что при наличии двух биологических объектов один из них может «подавлять» рост другого посредством температурного канала. Поскольку данный вывод может быть весьма полезным для практических целей (например, для ограничения роста опухоли), естественным продолжением исследований является моделирование явлений аутостабилизации температуры в распределенной клеточной ткани.

Целью данной работы является разработка и исследование математической модели аутостабилизации температуры в распределенной клеточной ткани.

2. ОБЪЕКТ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Рассмотрим объект, представляющий собой прямоугольный параллелепипед, находящийся во внешней среде (рис. 1). Внешняя среда и сам объект представляют собой фрагменты клеточной ткани, различающиеся своими тепловыми и кинетическими параметрами. Будем считать, что во внешней области такие параметры, как температура, концентрация веществ являются постоянными, что позволяет задавать их воздействие на внутреннюю область граничными условиями, а именно функциями $g_1(t)$, $g_2(t)$, $g_3(t)$, представляющими собой изменение внешних параметров, таких как температура, концентрация субстрата и концентрация кислорода во внешней области. Математическая модель внутренней области должна быть построена таким образом, чтобы с ее помощью можно было изучить, как меняются температура, концентрации веществ (субстрата и кислорода), а также зависящие от них параметры, такие как скорость процесса во внутренней области объекта.

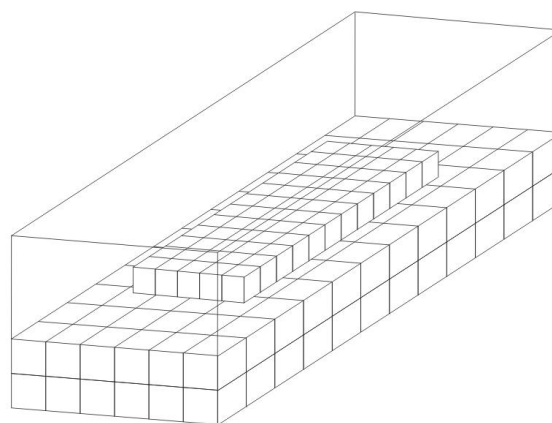


Рис. 1. Моделируемый фрагмент биологической ткани – объект, содержащий включенный биообъект второго типа

Особый интерес представляют условия существования явления аутостабилизации в этом объекте, а также изучение:

- динамики изменения температуры и концентраций субстрата и кислорода в различных точках этого объекта;
- профилей изменения температуры и концентраций субстрата и кислорода в различные моменты времени;
- зависимости самого процесса аутостабилизации от процессов во внешней области, т. е., в нашем случае, от граничных условий.

3. ОСНОВНЫЕ ДОПУЩЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

При разработке математической модели объекта, описанного выше, примем следующие основные допущения:

- 1) рассматриваемая система является открытой по тепловым и материальным потокам;
- 2) макрокинетика ферментативных реакций описывается уравнением Михаэлиса-Ментен; на самом деле в работах [2–4] описаны различные ферментатив-

ные механизмы, однако считается, что в большинстве случаев кинетика ферментативных реакций может быть адекватно описана схемой фермент-субстратного взаимодействия с одним промежуточным соединением, которое соответствует уравнению Михаэлиса–Ментен [2–4];

3) плотность, удельная теплоемкость среды, коэффициенты диффузии, теплопроводности, скорости конвективного переноса, потребления кислорода на эндогенное дыхание, ростовые процессы, кинетические параметры являются постоянными величинами для внутренней области;

4) повышение температуры в объекте сверх супраоптимального значения приводит к обратимому ингибированию его ферментной системы; это означает, что при повышении температуры сверх супраоптимальной ферментные системы биологического объекта полностью ингибируются, т. е. скорость реакций становится равной нулю, но при опускании температуры кинетические свойства полностью восстанавливаются;

5) единственным фактором, влияющим на максимальную скорость ферментативных реакций, является температура; на самом деле и другие факторы, такие как pH (кислотность среды и др.), также влияют на скорость, но в данных исследованиях рассматривается упрощенная модель;

6) зависимость максимальной удельной скорости ферментативных реакций от температуры может быть представлена в виде разности двух компонент, каждая из которых подчиняется уравнению Аррениуса; скорость химической реакции описывается одним уравнением Аррениуса, но, учитывая, что в биологической системе имеются два противоположных процесса – рост и отмирание клеток, результатом является уравнение, представляющее собой разницу двух компонент, каждая из которых является уравнением Аррениуса;

7) суммарный тепловой эффект биохимических реакций положительный; данное допущение выполнимо, поскольку подавляющее большинство реакций промежуточного обмена относится к реакциям свободного окисления, единственным энергетическим эффектом которых является образование тепла.

4. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Математическая модель, разработанная при допущениях, описанных выше, имеет следующий вид:

$$\frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial t} = \frac{\lambda}{c\rho} \left[\frac{\partial^2 T(x, y, z, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T(x, y, z, t)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T(x, y, z, t)}{\partial z^2} \right] + (1) \\ + w_x \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial x} + w_y \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial y} + w_z \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial z} + Q_T,$$

$$\frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial t} = D_S \left[\frac{\partial^2 S(x, y, z, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 S(x, y, z, t)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 S(x, y, z, t)}{\partial z^2} \right] + (2) \\ + w_x \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial x} + w_y \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial y} + w_z \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial z} + Q_S,$$

$$\frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial t} = D_C \left[\frac{\partial^2 C(x, y, z, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C(x, y, z, t)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C(x, y, z, t)}{\partial z^2} \right] + (3) \\ + w_x \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial x} + w_y \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial y} + w_z \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial z} + Q_C.$$

Дифференциальные уравнения (1)–(3) описывают динамику температуры, субстрата и кислорода. В этих уравнениях: $T(x, y, z, t)$, $S(x, y, z, t)$, $C(x, y, z, t)$ – температура, концентрации субстрата и растворенного кислорода в точке с координатами x , y , z в момент времени t ; λ – коэффициент теплопроводности; c , ρ – удельная теплоемкость и плотность клеточной ткани; D_S , D_C – коэффициенты диффузии для субстрата и кислорода; w_x , w_y , w_z – скорости конвективного переноса; Q_T , Q_S , Q_C – распределенные функции источников для температуры, субстрата и кислорода.

Для получения однозначного решения система (1)–(3) должна быть дополнена краевыми условиями.

Начальные условия:

$$\begin{aligned} T(x, y, z, 0) &= T_0, \\ S(x, y, z, 0) &= S_0, \\ C(x, y, z, 0) &= C_0. \end{aligned} \quad (4)$$

Граничные условия:

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial x} \right|_{x=0} &= \eta_1 [T(0, y, z, t) - g_1(t)], \\ \left. \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial x} \right|_{x=L_1} &= -\eta_1 [T(L_1, y, z, t) - g_1(t)], \\ \left. \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial y} \right|_{y=0} &= \eta_1 [T(x, 0, z, t) - g_1(t)], \\ \left. \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial y} \right|_{y=L_2} &= -\eta_1 [T(x, L_2, z, t) - g_1(t)], \\ \left. \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial z} \right|_{z=0} &= \eta_1 [T(x, y, 0, t) - g_1(t)], \\ \left. \frac{\partial T(x, y, z, t)}{\partial z} \right|_{z=L_3} &= -\eta_1 [T(x, y, L_3, t) - g_1(t)], \end{aligned} \quad (5)$$

где η_1 – коэффициент теплопереноса. В нашем случае $g_1(t) = \text{Const} = T^{**}$, где T^{**} – температура внешней области;

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial x} \right|_{x=0} &= \eta_2 [S(0, y, z, t) - g_2(t)], \\ \left. \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial x} \right|_{x=L_1} &= -\eta_2 [S(L_1, y, z, t) - g_2(t)], \\ \left. \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial y} \right|_{y=0} &= \eta_2 [S(x, 0, z, t) - g_2(t)], \\ \left. \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial y} \right|_{y=L_2} &= -\eta_2 [S(x, L_2, z, t) - g_2(t)], \end{aligned} \quad (6)$$

$$\left. \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial z} \right|_{z=0} = \eta_2 [S(x, y, 0, t) - g_2(t)],$$

$$\left. \frac{\partial S(x, y, z, t)}{\partial z} \right|_{z=L_3} = -\eta_2 [S(x, y, L_3, t) - g_2(t)],$$

где η_2 – коэффициент массопереноса; $g_2(t) = \text{Const} = S^{**}$, где S^{**} – концентрация субстрата во внешней области;

$$\left. \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = \eta_3 [\tilde{N}(0, y, z, t) - g_3(t)],$$

$$\left. \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial x} \right|_{x=L_1} = -\eta_3 [\tilde{N}(L_1, y, z, t) - g_3(t)],$$

$$\left. \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial y} \right|_{y=0} = \eta_3 [\tilde{N}(x, 0, z, t) - g_3(t)],$$

$$\left. \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial y} \right|_{y=L_2} = -\eta_3 [\tilde{N}(x, L_2, z, t) - g_3(t)],$$

$$\left. \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial z} \right|_{z=0} = \eta_3 [\tilde{N}(x, y, 0, t) - g_3(t)],$$

$$\left. \frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial z} \right|_{z=L_3} = -\eta_3 [\tilde{N}(x, y, L_3, t) - g_3(t)],$$
(7)

где η_3 – коэффициент массопереноса; $g_3(t) = \text{Const} = \tilde{N}^{**}$, где $\tilde{N}^{**}$ – концентрация растворенного кислорода во внешней области.

С учетом специфики биохимических превращений и макрокинетики реакций выражения для расчета функций источников могут быть записаны в следующем виде:

$$Q_T = V^{\max} [T(x, y, z, t)] \frac{H}{c_p} \cdot \frac{S(x, y, z, t)}{S(x, y, z, t) + K_S} \times$$

$$\times \frac{C(x, y, z, t)}{C(x, y, z, t) + K_C},$$
(8)

$$Q_S = -\frac{V^{\max} [T(x, y, z, t)]}{Y} \cdot \frac{S(x, y, z, t)}{S(x, y, z, t) + K_S} \times$$

$$\times \frac{C(x, y, z, t)}{C(x, y, z, t) + K_C},$$
(9)

$$Q_C = \frac{S(x, y, z, t)}{S(x, y, z, t) + K_S} \cdot \frac{C(x, y, z, t)}{C(x, y, z, t) + K_C} \times$$

$$\times (V^{\max} [T(x, y, z, t)] \cdot \beta + \alpha),$$
(10)

где $V^{\max}$ – максимальная удельная скорость биохимических реакций; H – интегральный тепловой эффект биохимической реакции; Y , K_S , K_C – кинетические параметры; α , β – скорость потребления кислорода на эндогенное дыхание, ростовые процессы;

$$V^{\max} [T(x, y, z, t)] =$$

$$= a_1 \exp\left(-\frac{E_1}{RT(x, y, z, t)}\right) - a_2 \exp\left(-\frac{E_2}{RT(x, y, z, t)}\right),$$
(11)

где a_1 , a_2 – предэкспоненциальные множители; E_1 , E_2 – энергии активации.

Таким образом, модель (1)–(7) с дополнениями, учитывающими специфику биологических объектов (8)–(11), представляют собой замкнутую систему, которая может быть решена при задании следующих параметров: H , K_S , K_C , a_1 , a_2 , E_1 , E_2 , c , ρ , α , β , D_S , D_C , w_x , w_y , w_z , λ , T_0 , S_0 , C_0 , T^{**} , S^{**} , C^{**} , η_1 , η_2 , η_3 , а также размера внутренней области. Решением такой системы является динамика изменения температуры, концентрации субстрата и кислорода в любой точке. Система (1)–(7) представляет собой уравнения параболического типа. Поскольку аналитическое решение данной системы невозможно [5], будем использовать разностные схемы и решать данную систему уравнений с помощью компьютерной программы.

5. РАЗНОСТНЫЕ СХЕМЫ

Применим следующие формулы аппроксимации:

$$\frac{\partial T}{\partial t} \approx \frac{1}{k} (T_{i,j,m,n+1} - T_{i,j,m,n}),$$

$$\frac{\partial T}{\partial x} \approx \frac{1}{h_1} (T_{i+1,j,m,n} - T_{i,j,m,n}),$$

$$\frac{\partial T}{\partial y} \approx \frac{1}{h_2} (T_{i,j+1,m,n} - T_{i,j,m,n}),$$

$$\frac{\partial T}{\partial z} \approx \frac{1}{h_3} (T_{i,j,m+1,n} - T_{i,j,m,n}),$$
(12)

$$\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \approx \frac{1}{h_1^2} (T_{i+1,j,m,n} - 2T_{i,j,m,n} + T_{i-1,j,m,n}),$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \approx \frac{1}{h_2^2} (T_{i,j+1,m,n} - 2T_{i,j,m,n} + T_{i,j-1,m,n}),$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \approx \frac{1}{h_3^2} (T_{i,j,m+1,n} - 2T_{i,j,m,n} + T_{i,j,m-1,n}).$$

Подставив данные соотношения в формулу (1), получим следующую разностную схему:

$$\begin{aligned}
T_{i,j,m,n+1} = & k \left[\left(\frac{1}{k} - \frac{2}{h_1^2} \frac{\lambda}{c\rho} - \frac{2}{h_2^2} \frac{\lambda}{c\rho} - \frac{2}{h_3^2} \frac{\lambda}{c\rho} - \frac{w_x}{h_1} - \frac{w_y}{h_2} - \frac{w_z}{h_3} \right) T_{i,j,m,n} + \left(\frac{1}{h_1^2} \frac{\lambda}{c\rho} + \frac{w_x}{h_1} \right) T_{i+1,j,m,n} + \right. \\
& + \frac{1}{h_1^2} \frac{\lambda}{c\rho} T_{i-1,j,m,n} + \left(\frac{1}{h_2^2} \frac{\lambda}{c\rho} + \frac{w_y}{h_2} \right) T_{i,j+1,m,n} + \frac{1}{h_2^2} \frac{\lambda}{c\rho} T_{i,j-1,m,n} + \\
& \left. + \left(\frac{1}{h_3^2} \frac{\lambda}{c\rho} + \frac{w_z}{h_3} \right) T_{i,j,m+1,n} + \frac{1}{h_3^2} \frac{\lambda}{c\rho} T_{i,j,m-1,n} + Q_T \right].
\end{aligned} \quad (13)$$

По аналогии из (2), (3) получаем разностные схемы для S , C :

$$\begin{aligned}
S_{i,j,m,n+1} = & k \left[\left(\frac{1}{k} - \frac{2}{h_1^2} D_S - \frac{2}{h_2^2} D_S - \frac{2}{h_3^2} D_S - \frac{w_x}{h_1} - \frac{w_y}{h_2} - \frac{w_z}{h_3} \right) S_{i,j,m,n} + \left(\frac{1}{h_1^2} D_S + \frac{w_x}{h_1} \right) S_{i+1,j,m,n} + \right. \\
& + \frac{1}{h_1^2} D_S S_{i-1,j,m,n} + \left(\frac{1}{h_2^2} D_S + \frac{w_y}{h_2} \right) S_{i,j+1,m,n} + \frac{1}{h_2^2} D_S S_{i,j-1,m,n} + \left(\frac{1}{h_3^2} D_S + \frac{w_z}{h_3} \right) S_{i,j,m+1,n} + \\
& \left. + \frac{1}{h_3^2} D_S S_{i,j,m-1,n} + Q_S \right],
\end{aligned} \quad (14)$$

$$\begin{aligned}
C_{i,j,m,n+1} = & k \left[\left(\frac{1}{k} - \frac{2}{h_1^2} D_C - \frac{2}{h_2^2} D_C - \frac{2}{h_3^2} D_C - \frac{w_x}{h_1} - \frac{w_y}{h_2} - \frac{w_z}{h_3} \right) C_{i,j,m,n} + \left(\frac{1}{h_1^2} D_C + \frac{w_x}{h_1} \right) C_{i+1,j,m,n} + \right. \\
& + \frac{1}{h_1^2} D_C C_{i-1,j,m,n} + \left(\frac{1}{h_2^2} D_C + \frac{w_y}{h_2} \right) C_{i,j+1,m,n} + \frac{1}{h_2^2} D_C C_{i,j-1,m,n} + \left(\frac{1}{h_3^2} D_C + \frac{w_z}{h_3} \right) C_{i,j,m+1,n} + \\
& \left. + \frac{1}{h_3^2} D_C C_{i,j,m-1,n} + Q_C \right].
\end{aligned} \quad (15)$$

Вышеприведенные схемы использовали для вычисления значений температуры, концентрации субстрата и растворенного кислорода во всех точках за исключением граничных. Примеры расчета значений в граничных точках приведены ниже:

$$\begin{aligned}
T_{1,j,m,n+1} &= \frac{T_{2,j,m,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1}, & T_{Nx,j,m,n+1} &= \frac{T_{Nx-1,j,m,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1}, \\
T_{1,1,m,n+1} &= \frac{1}{2} \left(\frac{T_{2,1,m,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1} + \frac{T_{1,2,m,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1} \right), \\
T_{1,Ny,m,n+1} &= \frac{1}{2} \left(\frac{T_{2,Ny,m,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1} + \frac{T_{1,Ny-1,m,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1} \right), \\
T_{1,1,Nz,n+1} &= \frac{1}{3} \left(\frac{T_{2,1,Nz,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1} + \frac{T_{1,2,Nz,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1} + \frac{T_{1,1,Nz-1,n+1} + g_1(t)\eta_1 h_1}{1 + \eta_1 h_1} \right),
\end{aligned} \quad (16)$$

где Nx, Ny, Nz – количество клеток.

По аналогии вычисляли значения в других граничных точках, а также значения для S , C .

Разностные схемы предполагают задание шага, поэтому при отладке программы математической модели реализована процедура выбора шага таким образом, что это значение обеспечивало сходимость зависимостей $T(x,y,z,t)$, $S(x,y,z,t)$, $C(x,y,z,t)$.

6. АЛГОРИТМ

Для численного решения математической модели (1)–(7) разработана программа на языке *Borland Delphi* по следующему алгоритму:

1) в начале программы вводим значения температуры, концентрации субстрата и кислорода в начальный момент времени, которые для всех точек внутренней области имеют одинаковые значения T_0 , S_0 , C_0 ;

2) затем во вложенном цикле вычисляем значения максимальной удельной скорости ферментативных реакций и распределенных функций источников для температуры, субстрата и кислорода при данных начальных значениях по уравнениям (11), (8), (9), (10) соответственно;

3) используя полученные значения, производим расчет температуры, концентраций субстрата и кислорода в следующий момент времени по формулам (13), (14), (15) для внутренних точек объекта;

4) значения температуры, концентраций субстрата и кислорода на границе вычисляем отдельно по формулам, аналогичным (16);

5) производим запись значений переменных в файл и повторяем вычисления для следующего момента времени.

Таким образом, алгоритм представляет собой несколько вложенных циклов: внешний цикл – по времени t , внутренние – по координатам x , y , z . В циклах по координатам вычисляются значения температуры, концентраций субстрата и кислорода во всех точках клеточной ткани, кроме граничных, начиная с точки с координатами (2, 2, 2) и заканчивая вычислениями в точке (N_x-1, N_y-1, N_z-1) . Во внешнем цикле вычисляем значения переменных на границе, начиная с точки (1, 1, 1) и заканчивая (N_x, N_y, N_z) , а также производим запись всех значений переменных в файл для данного момента времени.

В процессе отладки модели выбирали шаг пространственной сетки по переменным x , y , z , а также по времени t . Проводили вычислительные эксперименты со следующими величинами шага по времени: 0,01, 0,001, 0,0001, 0,00001; по координатам x , y , z : 0,1, 0,01, 0,001. Величина шага по времени является размерной, единицей времени является час, величины шага по координатам в нашей модели являлись безразмерными, т. к. за единицу длины была принята одна клетка, которая в дальнейшем может быть привязана к реальным размерам. Было замечено, что по мере уменьшения величин шага наблюдается сходимост температурного и концентрационных профилей к некоторым стационарным функциям. Величины шага были выбраны таким образом, что дальнейшее их уменьшение не приводит к практическому изменению результатов в пределах 0,03 %. Проведенные вычислительные эксперименты позволили определить максимально возможные величины шага, которые, однако, обеспечивают стационарность зависимостей. Эти шаги составили: 0,00001 – по времени, 0,001 – по координатам. В дальнейшем эти значения использовали во всех вычислительных экспериментах.

7. ПАРАМЕТРЫ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Параметры математической модели приведены в табл. 1. Они использовались в работе [1] для модели-

Таблица 1

Значения параметров математической модели клеточной ткани

Параметры	Обозначения	Значения	Единицы измерения
Суммарный тепловой эффект биохимической реакции	H	340000	кДж/кг
Константы Михаэлиса для субстрата, кислорода	K_S K_C	1,5 0,9	г/л г/л
Предэкспоненциальные множители	a_1 a_2	$9,427 \cdot 10^{15}$ $5,776 \cdot 10^{31}$	1/ч 1/ч
Энергии активации	E_1 E_2	95000 190000	кДж/кмоль кДж/кмоль
Удельная теплоемкость	c	4,19	кДж/кг·К
Плотность	ρ	1000	кг/м ³
Скорости потребления кислорода на эндогенное дыхание, ростовые процессы	α β	0,24 1150	мг/г·ч мг/г
Коэффициенты диффузии для субстрата, кислорода	D_S D_C	0,00001 0,00001	1/ч 1/ч
Коэффициент теплопроводности	λ	2,177	кДж/кг·К
Скорость транспортных потоков в направлениях x , y , z	w_x, w_y, w_z	0,18	м/ч

рования объектов с сосредоточенными параметрами. Для клеточной ткани человека и животных данные параметры могут существенно отличаться. Однако целями работы является подтверждение явления аутостабилизации и исследование принципиальной возможности ограничения роста участка внутренней области. Поэтому кажется вполне допустимым, что модель должна работать лишь на качественном уровне. Для проведения вычислительных экспериментов часть параметров была взята из работы [1], а часть из дополнительной литературы. Клеточная ткань (внутренняя область) представляет собой куб размером $11 \times 11 \times 11$ клеток. Начальные параметры: $T_0 = 39^\circ\text{C}$; $S_0 = 80$ г/л; $C_0 = 7$ мг/л; граничные параметры: $T^{**} = 25^\circ\text{C}$; $S^{**} = 80$ г/л; $C^{**} = 7$ мг/л; $\eta_1 = 0,0001$ ч⁻¹; $\eta_2 = 0,0001$ ч⁻¹; $\eta_3 = 1$ ч⁻¹.

8. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая серия вычислительных экспериментов была направлена на то, чтобы показать, что явление аутостабилизации температуры действительно существует в рассматриваемом объекте – биологической ткани. Результаты одного из таких экспериментов приведены ниже.

Так, на рис. 2 изображены зависимости температуры, концентраций субстрата и кислорода в центре куба от времени. В начальный промежуток времени наблюдается быстрый рост температуры с 39 до 39,5 °С. Да-

лее температура растет не так быстро и при $t = 14,5$ ч выходит на уровень аутостабилизации, равный $41,33^\circ\text{C}$ (рис. 2, линия 1). При этом концентрация субстрата стабилизируется на постоянном уровне, что говорит о практически полном прекращении метаболизма в биологическом объекте (рис. 2, линия 2). В начальный момент времени концентрация растворенного кислорода (рис. 2, линия 3) быстро уменьшается от концентрации насыщения до уровня, близкого к 0. Это значение сохраняется в течение всего периода, пока аутостабилизация температуры отсутствует ($t = 0,01$ – $14,5$ ч). Как только процесс входит в режим аутостабилизации, скорость обменных процессов, потребление кислорода на эндогенные и экзогенные цели уменьшаются, в результате чего концентрация возрастает и достигает при $t = 20$ – 25 ч уровня насыщения (рис. 2, линия 3).

Таким образом, видно, что наличие аутостабилизации температуры в распределенном биологическом объекте может существенно снижать скорость метаболизма, что, по всей видимости, может быть использовано для практических целей, например, для подавления роста опухолей.

На рис. 3 изображено распределение температуры в секущей плоскости объекта при $z = 6$. Видно, что общий характер этих зависимостей сохраняется на всем промежутке времени (0 – 13 ч). Отличие заключается лишь в значениях температур (рис. 3а – 3б). В итоге происходит выравнивание температуры в рассматриваемом сечении (рис. 3с), и в момент времени $t = 15$ ч

наблюдается аутостабилизация температуры во всем объеме объекта (рис. 3 д). Таким образом, показано, что при определенных условиях аутостабилизация температуры может существовать во всем объеме внутренней области биологического объекта.

На рис. 4 изображена динамика изменения концентрационных профилей кислорода при фиксированной координате z объекта и при различных координатах x и y . Видно, что в начальный момент времени концентрация кислорода падает практически до 0, ненулевые значения концентрации наблюдаются лишь в граничных областях, что связано с поступлением кислорода с соответствующими конвективными

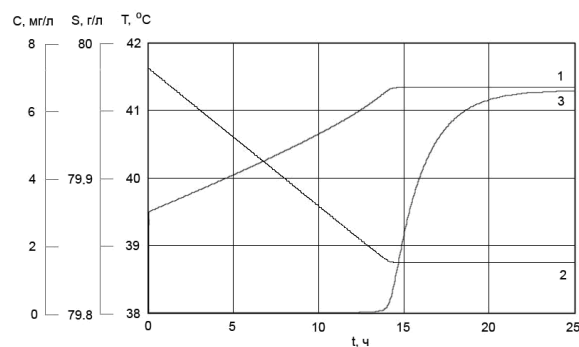


Рис. 2. Зависимости 1 – температуры, 2 – концентрации субстрата, 3 – концентрации растворенного кислорода в клетке с координатами (6,6,6) от времени

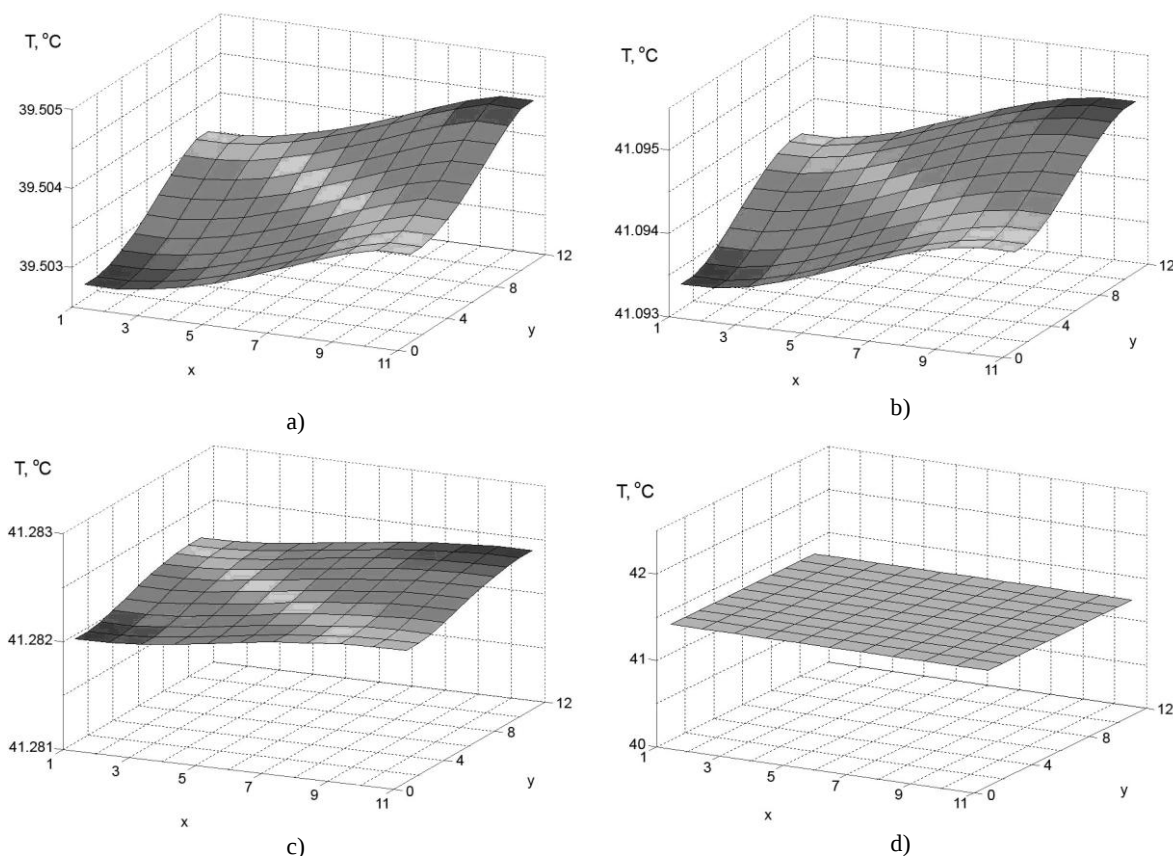
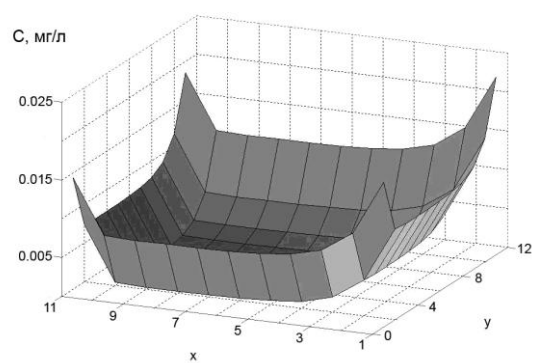
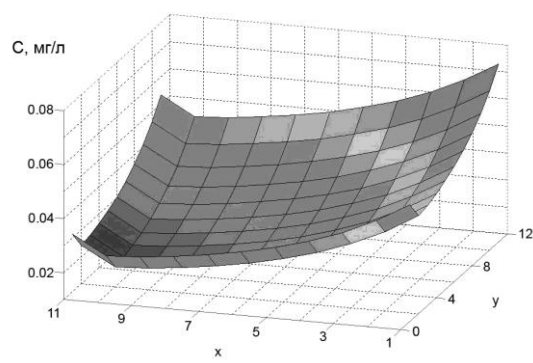


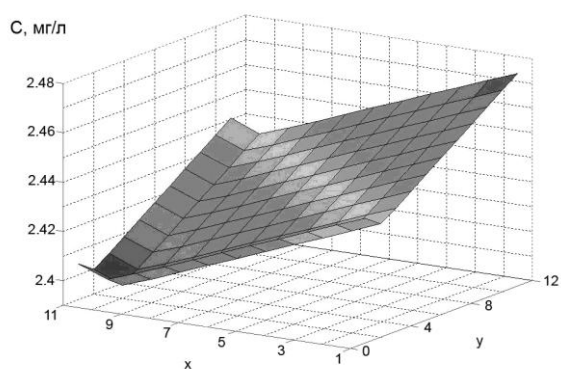
Рис. 3. Температура в клеточной ткани при $z = 6$ в момент времени: а) $t = 0,1$ ч; б) $t = 13$ ч; в) $t = 14$ ч; д) $t = 15$ ч. x, y, z – номера клеток



a)

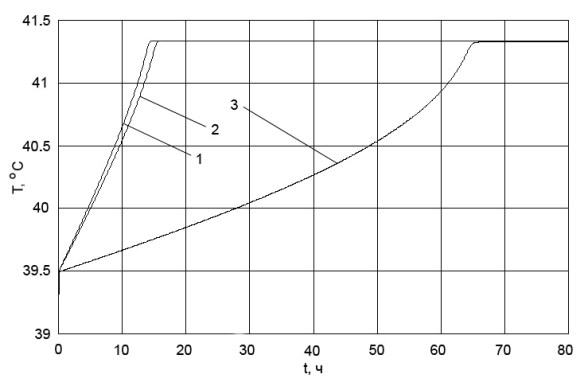


b)

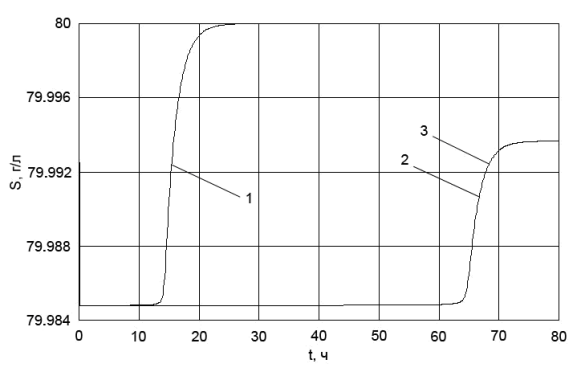


c)

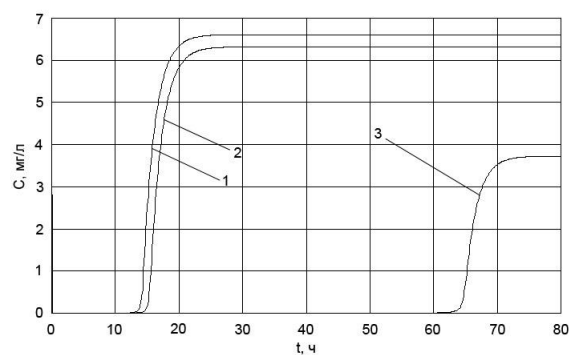
Рис. 4. Концентрация растворенного кислорода в клеточной ткани при $z = 6$ в момент времени: а) $t = 0,1$ ч; б) $t = 13$ ч; в) $t = 15$ ч. x, y, z – номера клеток



a)



b)



c)

Рис. 5. Зависимости а) – температуры, б) – концентрации субстрата, в) – концентрации растворенного кислорода в клеточной ткани от времени при $z = 6$ и различных параметрах теплопроводности η_1 : 1 – 0, 2 – 0,001, 3 – 0,01 ч^{-1}

потоками. По мере того как температура объекта увеличивается и приближается к супраоптимальной, наблюдается уменьшение скорости метаболизма, что приводит к увеличению концентрации кислорода. Таким образом, показано, что по мере приближения температуры к температуре аутостабилизации, концентрация кислорода возрастает. Интересной особенностью концентрационной зависимости, изображенной на рис. 4с, является ее линейность по отношению к x и y . Подобная линейность ранее наблюдалась в работах [6–7] при изменении концентраций биомассы и субстрата, что свидетельствует о нулевом порядке суммарной биохимической реакции.

Таким образом, в данном эксперименте показано, что явление аутостабилизации температуры может быть сопряжено с нулевым порядком реакции, в данном случае по кислороду.

Заключающим этапом исследования стали вычислительные эксперименты, направленные на определение величины, которая влияет на скорость процесса во внутренней области объекта. Эти эксперименты показали, что, изменяя коэффициент теплопередачи на границе η_1 , можно контролировать рост внутренней области биологического объекта. Так, на рис. 5 изображены результаты такой серии экспериментов. Видно, что при $\eta_1 = 0 \text{ ч}^{-1}$ (рис. 5, линия 1) в момент времени $t = 23 \text{ ч}$ концентрация растворенного кислорода достигает стабильного значения, которое равно уровню насыщения (рис. 5с), в это же время концентрация субстрата (рис. 5b) становится равной концентрации внешней области. Эти данные свидетельствуют о том, что скорость метаболизма в данный момент достигает нулевого значения. При увеличении значения $\eta_1 = 0,001 \text{ ч}^{-1}$ (рис. 5, линия 2) достигаемые уровни концентраций субстрата и растворенного кислорода снижаются, это означает, что скорость процесса увеличивается. И при значении $\eta_1 = 0,01 \text{ ч}^{-1}$ (рис. 5, линия 3) скорость биохимической реакции становится настолько велика, что концентрация кислорода достигает значения, равного только половине значения уровня насыщения. При дальнейшем увеличении значения коэффициента η_1 аутостабилизация отсутствует. Таким образом, для внутренней области биологического объекта существует такое значение коэффициента теплопередачи на ее границе, при значениях меньше которого существует возможность ограничения скорости метаболизма в этой области посредством аутостабилизации.

9. ВЫВОДЫ

С помощью математической модели (1)–(7) исследованы динамические режимы аутостабилизации температуры в распределенном биологическом объекте. Результаты проверки модели показали ее пригодность для описания основных закономерностей процесса аутостабилизации температуры в клеточной ткани. Определено значение параметра, влияющего на скорость процесса во внутренней области объекта. Данное свойство может быть использовано в практических целях, например, в медицине для контроля роста опухолей. Однако в этом случае математическая модель еще нуждается в параметрической идентификации на основе экспериментальных данных для реального объекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.А., Альбицкая Е.Н. Математическое моделирование явления саморегулирования температуры в биореакторе // Математическое моделирование. 2010. Т. 22. № 10. С. 93–108.
2. Феррит Э. Структура и механизм действия ферментов. М.: Мир, 1980.
3. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. Т. 1, 2. М.: Мир, 1982.
4. Рубин А.Б. Биофизика. Кн. 1, 2. М.: Высшая школа, 1987.
5. Фарлоу С. Уравнения с частными производными для научных работников и инженеров. М.: Мир, 1985.
6. Арзамасцев А.А. Компьютерное моделирование саморегулирования температуры в популяциях микроорганизмов. Сообщение 1: периодический режим // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 1996. Т. 1. Вып. 1. С. 71–77.
7. Arzamastsev A.A. The possibility of polyculture and polysubstrate bioprocess control using self-regulation properties of microorganisms // "ACHEMA-94, International Meeting on Chemical Engineering and Biotechnology, Biotechnology and the DECHEMA-Section Biotechnology 12th Annual Meeting of Biotechnologists". Frankfurt am Main, Germany, 5–11 June 1994. P. 46–47.

Поступила в редакцию 23 июня 2011 г.

Arzamastsev A.A., Albitskaya E.N. INVESTIGATION OF TEMPERATURE SELF-REGULATION PHENOMENA IN DISTRIBUTED CELLULAR TISSUE

The mathematical model which allows investigating the self-regulation (autostabilization) phenomena in the distributed cellular tissue has been developed. The boundaries of the phenomena existing and their analysis have been determined by means of the mathematical model. The conclusion about using of these phenomena for the applied problems has been carried out.

Key words: mathematical model; distributed cellular tissue; equation in private derivatives.