

УДК 004.94:576
ББК 30.16:28.072

Ю. Л. Гордеева, Ю. А. Комиссаров, А. Г. Бородин

**АЛГОРИТМЫ РАСЧЕТА ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРОЦЕССА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
С НЕЛИНЕЙНОЙ КИНЕТИКОЙ РОСТА МИКРООРГАНИЗМОВ**

Yu. L. Gordeeva, Yu. A. Komissarov, A. G. Borodkin

**ALGORITHMS FOR CALCULATING
THE PROCESS OF MICROBIOLOGICAL SYNTHESIS
WITH NONLINEAR KINETICS OF GROWTH OF MICROORGANISMS**

Разработаны и реализованы алгоритмы расчета показателей анаэробного процесса микробиологического синтеза в аппарате непрерывного действия. Особенности алгоритмов заключаются в том, что задание исходных параметров процесса синтеза на основе технологических условий требует уточнения в силу нелинейности кинетических соотношений. Таким образом, алгоритмы реализуются в диалоговом режиме, с помощью которого определяются значения исходных параметров, обеспечивающие возможность реального осуществления процесса. Разработаны два алгоритма. По первому алгоритму исходным параметром является величина протока D , а концентрация субстрата в поступающем потоке S_f определяется в процессе реализации алгоритма. По второму алгоритму задано исходное значение S_f , а исходное значение величины протока D определяется в процессе реализации алгоритма. Приведены результаты численных расчетов показателей процесса с использованием разработанных алгоритмов.

Ключевые слова: биотехнология, математическое моделирование.

Two algorithms have been developed and realized for calculating the anaerobic process parameters of microbiological synthesis in the reactor with continuous regime. The main feature of this approach is the correction of the input technological parameters of the synthesis process because of kinetic relations nonlinearity. Thus, the algorithms are realized in the dialog regime that helps determine the suitable input parameters values providing the possibility of the actual process realization. Two algorithms are developed. According to the first algorithm, the source parameter is the value of dilution rate D , and the concentration of the substrate in the incoming flow S_f is determined in the process of the dialog algorithm realization. The second algorithm deals with the input value of the substrate concentration S_f and the dilution rate D is determined in the process of the dialog algorithm realization. The results of numerical calculations of parameters of the process of using algorithms are presented in this report.

Key words: biotechnology, mathematical simulation.

Введение

Рассматривается анаэробный процесс микробиологического синтеза в непрерывных условиях в аппарате с перемешиванием.

Уравнения математической модели имеют вид [1–3]:

$$-D \cdot X + \mu \cdot X = 0, \quad (1)$$

$$D(S_f - S) - \frac{1}{Y_{X/S}} \cdot \mu \cdot X = 0, \quad (2)$$

$$-D \cdot P + (\alpha \cdot \mu + \beta) X = 0, \quad (3)$$

$$\mu = \mu_{\max} \left(1 - \frac{P}{P_m} \right) \frac{S}{K_m + S + \frac{S^2}{K_i}}, \quad (4)$$

где $D = Q/V$, ч^{-1} ; V – объём реактора, л; Q – объёмная скорость потока, л/ч; μ – удельная скорость роста биомассы, ч^{-1} ; μ_m – максимальная удельная скорость роста, $1/\text{ч}$; $Y_{X/S}$ – стехиометрический коэффициент, г/г; X , S , P – концентрация биомассы, субстрата и продукта на выходе из реактора соответственно, г/л; S_f – концентрация субстрата в потоке, поступающем в реактор, г/л; P_m – константа насыщения продукта, г/л; K_i – константа ингибирования субстрата, г/л; K_m – константа насыщения субстрата, г/л; α , β – константы.

Для дальнейшего анализа введем следующие обозначения:

$$\left. \begin{aligned} a_1 &= \alpha D + \beta \\ a_2 &= \frac{P_m}{m} \\ a_3 &= K_i (\mu_{\max} - D) \\ m &= K_i Y_{X/S} \mu_{\max} \end{aligned} \right\}, \quad (5)$$

$$\left. \begin{aligned} A &= a_1 - a_2 D^2 \\ B &= a_1 S_f - a_2 a_3 D \\ C &= a_2 D^2 K_m K_i \end{aligned} \right\}. \quad (6)$$

Решение системы (1)–(4) относительно S имеет вид

$$S = \frac{B}{2 \cdot A} + \sqrt{\left(\frac{B}{2 \cdot A}\right)^2 + \frac{C}{A}} \quad (7)$$

или

$$S = \frac{B}{2 \cdot A} - \sqrt{\left(\frac{B}{2 \cdot A}\right)^2 + \frac{C}{A}}. \quad (8)$$

Для расчета значений X , P и Q_p при вычисленных значениях S по (7) или (8) получаем соотношения из (1)–(3):

$$X = Y_{X/S} (S_f - S), \quad (9)$$

$$P = \frac{\alpha D + \beta}{D} X, \quad (10)$$

$$Q_p = DP. \quad (11)$$

Особенности технологий микробиологического синтеза связаны с необходимостью формирования области значений исходных показателей (в данном сообщении – областей значений S_f и D), которые обеспечивают возможность реального осуществления процесса. Это связано с тем, что при некоторых сочетаниях S_f и D процесс синтеза невозможен по ряду причин. В то же время собственно значения S_f и D задаются на основе технологических возможностей с учетом вида используемой культуры микроорганизмов, вида и количественных возможностей субстрата. Получить оценку ограничений по S_f и D экспериментально или затруднительно, или, что чаще всего, невозможно.

Таким образом, возможности получения указанных оценок связаны с использованием математического моделирования, учитывающего значения кинетических констант. Задача, поставленная в настоящей работе, ориентирована на разработку и учет всех возможных ограничений в соответствии с уравнениями математической модели (1)–(4) и включении этих ограничений в общем виде в блок-схему алгоритма расчета. Отметим также, что математически ограничения имеют вид типа неравенств, что, вообще говоря, требует реализации диалогового режима, в котором участвует лицо, принимающее решение. Прямых рекомендаций по принятию решения на том или ином этапе расчета в диалоговом режиме дать невозможно. Однако нам удалось эту задачу свести к задаче оптимизации по критерию продуктивности по целевому продукту Q_p .

Алгоритм расчета включает последовательность вычисления показателей процесса X , S , P и Q_p при заданных входных параметрах D и S_f . Алгоритм расчета должен быть ориентирован на условия реальной возможности осуществления процесса синтеза, которая связывается, с математической точки зрения, с существованием решения системы (1)–(4) с учетом необходимых ограничений по исходным значениям S_f и D .

Вывод расчетных соотношений

Введем понятие предельного значения D ($D_{\text{пред}}$) – значение величины протока, при котором поступающий субстрат полностью вымывается из ферментера, и, следовательно, процесс синтеза не осуществляется в силу недостаточности времени пребывания популяции в аппарате. Концентрация субстрата на выходе из аппарата равна концентрации на входе S_f , продукт не образуется, т. е. $P = 0$.

Понятие $D_{\text{пред}}$ в биотехнологии известно как «washout». Для разработки алгоритма $D_{\text{пред}}$ нужно оценить количественно, т. к. его значение служит ограничением для задания D :

$$D_{\text{пред}} = \mu_{\text{max}} \frac{K_i S_f}{K_m K_i + K_i S_f + S_f^2} \quad (12)$$

для любого значения S_f .

С другой стороны, если принять значение D в качестве предельного, из соотношения (12) можно вычислить значение $S_f = S_f^*$, обеспечивающее это значение D , по формуле

$$S_f^* = \frac{a_3}{2D} \pm \sqrt{\left(\frac{a_3}{2D}\right)^2 - K_m K_i} . \quad (13)$$

Очевидно, что в расчет следует принять наибольшее значение S_f^* , т. е.

$$S_f^* = \frac{a_3}{2D} + \sqrt{\left(\frac{a_3}{2D}\right)^2 - K_m K_i} . \quad (14)$$

Условие (12) дает ограничение на величину D для реального процесса в виде

$$D < D_{\text{пред}} . \quad (15)$$

Используя (12), вычислим максимально возможное значение $D_{\text{пред}}$ и соответствующее ему значение S_f .

Необходимое условие экстремума

$$\frac{d}{dS_f} (D_{\text{пред}}) = 0 . \quad (16)$$

Решение (16) дает

$$\max(D_{\text{пред}}) = \frac{\mu_{\text{max}}}{1 + 2 \left(\frac{K_m}{K_i}\right)^{1/2}} . \quad (17)$$

При этом значение S_f будет:

$$S_f = (K_m K_i)^{1/2} . \quad (18)$$

Соотношения (13) и (15) означают, что при любом значении S_f значение D не должно превосходить $\max(D_{\text{пред}})$, величина которого получается при значении S_f по (18). В результате по данной кинетической схеме для реального осуществления процесса синтеза величина протока D может быть выбрана только по условию (15).

Обратимся к соотношениям (5)–(8). В соотношениях (7), (8) очевидным условием является выполнение неравенства

$$S \geq 0. \quad (19)$$

При этом равенство в (19) не представляет интереса, т. к. практически никогда не имеет места.

Значения S по соотношениям (7) и (8) зависят от численных значений A , B и C , рассчитанных по (5) и (6). При этом значение C всегда больше нуля, т. е.

$$C > 0.$$

Значения A и B могут быть положительными или отрицательными в зависимости от численных значений кинетических констант и исходных значений D и S_f .

Возможны следующие варианты.

Если $A > 0$, то решение (7) и (8) существует для любого значения B . Это означает, что процесс микробиологического синтеза реально осуществим.

Если $A < 0$, а $B > 0$, то процесс синтеза реально неосуществим, т. к. по (7) и (8) значение S будет отрицательным.

Последний возможный вариант, когда $A < 0$ и $B < 0$. Решение (7) и (8) в этом случае существует, если дискриминант $B^2 + 4AC \geq 0$. Очевидно, необходимо рассмотреть это условие и оценить, каким образом его выполнение отразится на выборе численных значений D и S_f .

Как показывает численный анализ, с учетом условия

$$S < S_f$$

расчетное соотношение следует принять по (7) при $A > 0$ и по (8) при $A < 0$.

Рассмотрим формирование знака A и B .

Значение A определяется только численным значением D (при известных кинетических параметрах).

Значение $D = D^*$, при котором $A = 0$, вычисляется по соотношению

$$D^* = \frac{\alpha}{2a_2} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{2a_2}\right)^2 + \frac{\beta}{a_2}}$$

или

$$D^* = \frac{\alpha m}{2P_m} + \sqrt{\left(\frac{\alpha m}{2P_m}\right)^2 + \frac{\beta m}{P_m}}. \quad (20)$$

При условии

$$D < D^* \quad A > 0;$$

$$D > D^* \quad A < 0. \quad (21)$$

Таким образом, для реализации условия $A < 0$ и $B < 0$ значение D должно быть принято по (21). Одновременно, еще раз отметим, что значение D должно быть подчинено и условию (15).

Оценим условие отрицательности величины B . Величина B зависит от D и S_f . При этом значение D определено предыдущими соотношениями.

Для условия отрицательности B в зависимости от S_f вычислим значение S_f , обеспечивающее условие $B = 0$ по (6):

$$S_f^{**} = D \frac{a_2 a_3}{a_1} \quad (22)$$

при

$$\begin{aligned} S_f &> S_f^{**} \quad B > 0; \\ S_f &< S_f^{**} \quad B < 0. \end{aligned} \quad (23)$$

Таким образом, получено ограничение по S_f , обеспечивающее отрицательное значение B по (22).

Условие отрицательности B в зависимости от величины D определяется следующим соотношением:

$$D < D^{**},$$

где

$$\begin{aligned} D^{**} &= \frac{P_m \mu_{\max} - \alpha n}{2P_m} + \sqrt{\left(\frac{P_m \mu_{\max} - \alpha n}{2P_m}\right)^2 - \frac{\beta n}{P_m}}, \\ n &= S_f Y_{X/S} \mu_{\max}. \end{aligned} \quad (24)$$

Последнее ограничение, которое необходимо рассмотреть и учесть, – это неотрицательность дискриминанта в (8) при $A < 0$.

Полагая, что значение D определено, знак дискриминанта зависит в этом случае только от значения S_f .

Запишем условие равенства нулю дискриминанта

$$B^2 + 4AC = 0, \quad (25)$$

где $A < 0$.

Из (25) получаем значение $S_f = S_f^{***}$, при котором дискриминант равен нулю:

$$S_f^{***} = D \frac{a_2 a_3}{a_1} \pm \frac{2D}{a_1} \sqrt{(a_2 D^2 - a_1) a_2 K_m K_i}. \quad (26)$$

Из (26) получаем два соотношения:

$$\begin{aligned} S_{f1}^{***} &= D \frac{a_2 a_3}{a_1} + \frac{2D}{a_1} \sqrt{(a_2 D^2 - a_1) a_2 K_m K_i}, \\ S_{f2}^{***} &= D \frac{a_2 a_3}{a_1} - \frac{2D}{a_1} \sqrt{(a_2 D^2 - a_1) a_2 K_m K_i}. \end{aligned} \quad (27)$$

При этом:

$$\text{если } S_f > S_{f1}^{***}, \text{ то } B^2 + 4AC > 0,$$

$$\text{и если } S_f < S_{f2}^{***}, \text{ то } B^2 + 4AC > 0.$$

Сопоставляя выражения (22), (23) и (27), отметим, что при выполнении (27) одновременно выполняется и (23). Таким образом, значение S_f во входном потоке следует принимать по условию (27), которое обеспечивает неотрицательность дискриминанта и отрицательность значения B .

Отметим, что получены все необходимые расчетные соотношения для формирования алгоритма вычисления входных переменных D и S_f , обеспечивающих возможность реального осуществления процесса и, как следствие, расчет выходных показателей X , S , P и Q_p .

Описание алгоритмов и результаты расчетов

Расчет показателей процесса осуществляется с использованием двух алгоритмов.

По алгоритму 1 (рис. 1) в исходные данные вводится значение D , а исходное значение S_f определяется в процессе расчета.

По алгоритму 2 (рис. 2) в исходные данные вводится значение S_f , а исходное значение D определяется в процессе расчета.

В результате реализации каждого из алгоритмов получают значения D и S_f , обеспечивающие реальные условия осуществления процесса синтеза и соответствующие им показатели процесса синтеза X, S, P, Q_p .

Исходное значение D (по алгоритму 1) должно приниматься по условию

$$D < \max(D_{\text{пред}}),$$

где $\max(D_{\text{пред}})$ вычисляется по (17).

Поиск значения S_f осуществляется с использованием решения оптимальной задачи шаговым методом с начальным значением $S_f = S_f^*$ (по (14)) или с начальным значением $S_f = S_f^{***}$ (по (27)). Критерием оптимальности является величина продуктивности по целевому продукту Q_p .

В исходные данные вводится значение фактора шага поиска H , с использованием которого шаг поиска вычисляется по формуле $H1 = S^0 H$, где $S^0 = S_f^*$ или $S^0 = S_f^{***}$.

Приведем результаты вычислений по алгоритму 1 с использованием данных таблицы [4, 5].

Численные значения параметров

Y_{XS} , г/г	α , г/г	β , ч ⁻¹	μ_m , ч ⁻¹	P_m , г/л	K_m , г/л	K_S , г/л
0,4	2,2	0,2	0,48	50	1,2	22

Во всех вариантах расчета величина фактора шага принята равной 0,05.

Вариант 1. $\max(D_{\text{пред}}) = 0,327 \text{ ч}^{-1}$; принятое значение $D = 0,3 \text{ ч}^{-1}$ (по условию $D < \max(D_{\text{пред}})$); $D^* = 0,253 \text{ ч}^{-1}$; $D > D^*$; $S_f^* = 10,742 \text{ г/л}$; $S_f^{***} = 10,763 \text{ г/л}$; $S^0 = 10,742 \text{ г/л}$ (по условию $S_f^* < S_f^{***}$); результат расчета: $S_f = 8,056 \text{ г/л}$; $S = 4,53 \text{ г/л}$; $X = 1,4 \text{ г/л}$; $P = 4,04 \text{ г/л}$; $Q_p = 1,21 \text{ г/(л} \cdot \text{ч)}$.

Вариант 2. $\max(D_{\text{пред}}) = 0,327 \text{ ч}^{-1}$; принятое значение $D = 0,2 \text{ ч}^{-1}$ (по условию $D < \max(D_{\text{пред}})$); $D^* = 0,253 \text{ ч}^{-1}$; $D < D^*$; $S_f^* = 29,9 \text{ г/л}$; $S^0 = 29,9 \text{ г/л}$; результат расчета: $S_f = 19,45 \text{ г/л}$; $S = 4,36 \text{ г/л}$; $X = 6,03 \text{ г/л}$; $P = 19,03 \text{ г/л}$; $Q_p = 3,86 \text{ г/(л} \cdot \text{ч)}$.

Отметим, что значение D вводится по технологическим условиям. Однако, при невыполнении условия $D < \max(D_{\text{пред}})$, процесс синтеза нереализуем.

Алгоритм 2 предусматривает: ввод величины S_f (по технологическим условиям); ввод n , рассчитанного по (24); ввод величины фактора шага H , которая используется для решения оптимальной задачи поиска D по критерию оптимальности продуктивности Q_p .

Блок-схема алгоритма 2 более сложная, т. к. содержит большее количество возможных вариантов и, как следствие, необходимость учета большего количества ограничений.

В процессе реализации алгоритма вычисляется значение D , обеспечивающее возможность реальной организации процесса для заданного S_f , и вычисляются показатели процесса X, S, P, Q_p .

Приведем результаты вычислений по алгоритму 2 с использованием данных таблицы.

Вариант 1. $S_f = 40 \text{ г/л}$; $n = 7,68$; $H = 0,05$.

$S_f^* = 18,347 \text{ г/л}$ по (14); $D_{\text{пред}} = 0,168 \text{ ч}^{-1}$; $D^* = 0,253 \text{ ч}^{-1}$; $D_{\text{пред}} < D^*$; $D^0 = D_{\text{пред}} = 0,168 \text{ ч}^{-1}$; $S_f > S_f^*$; результат расчета: $D = 0,103 \text{ ч}^{-1}$; $S = 23,54 \text{ г/л}$; $X = 6,58 \text{ г/л}$; $P = 27,28 \text{ г/л}$; $Q_p = 2,8 \text{ г/(л} \cdot \text{ч)}$.

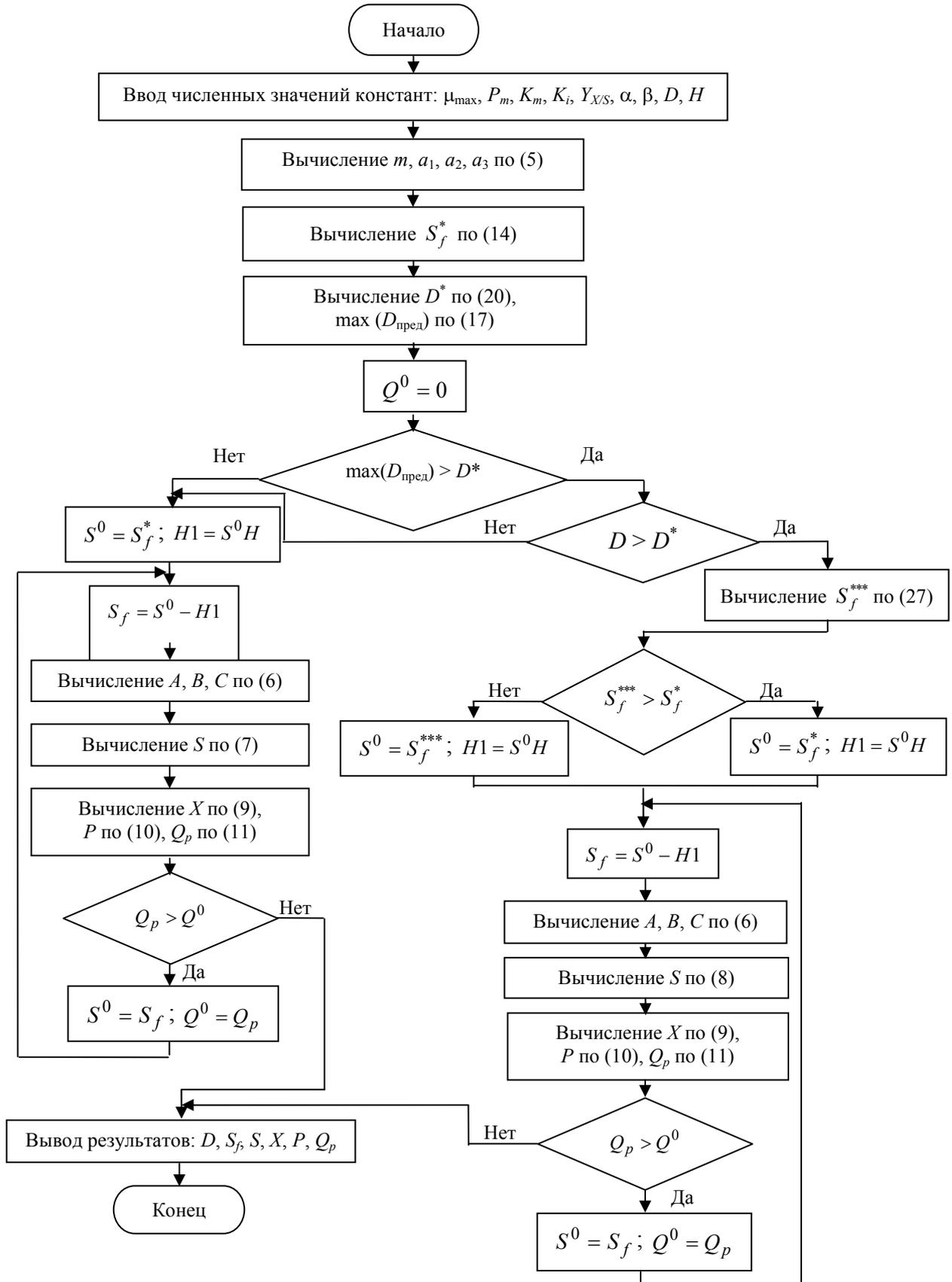


Рис. 1. Блок-схема алгоритма 1

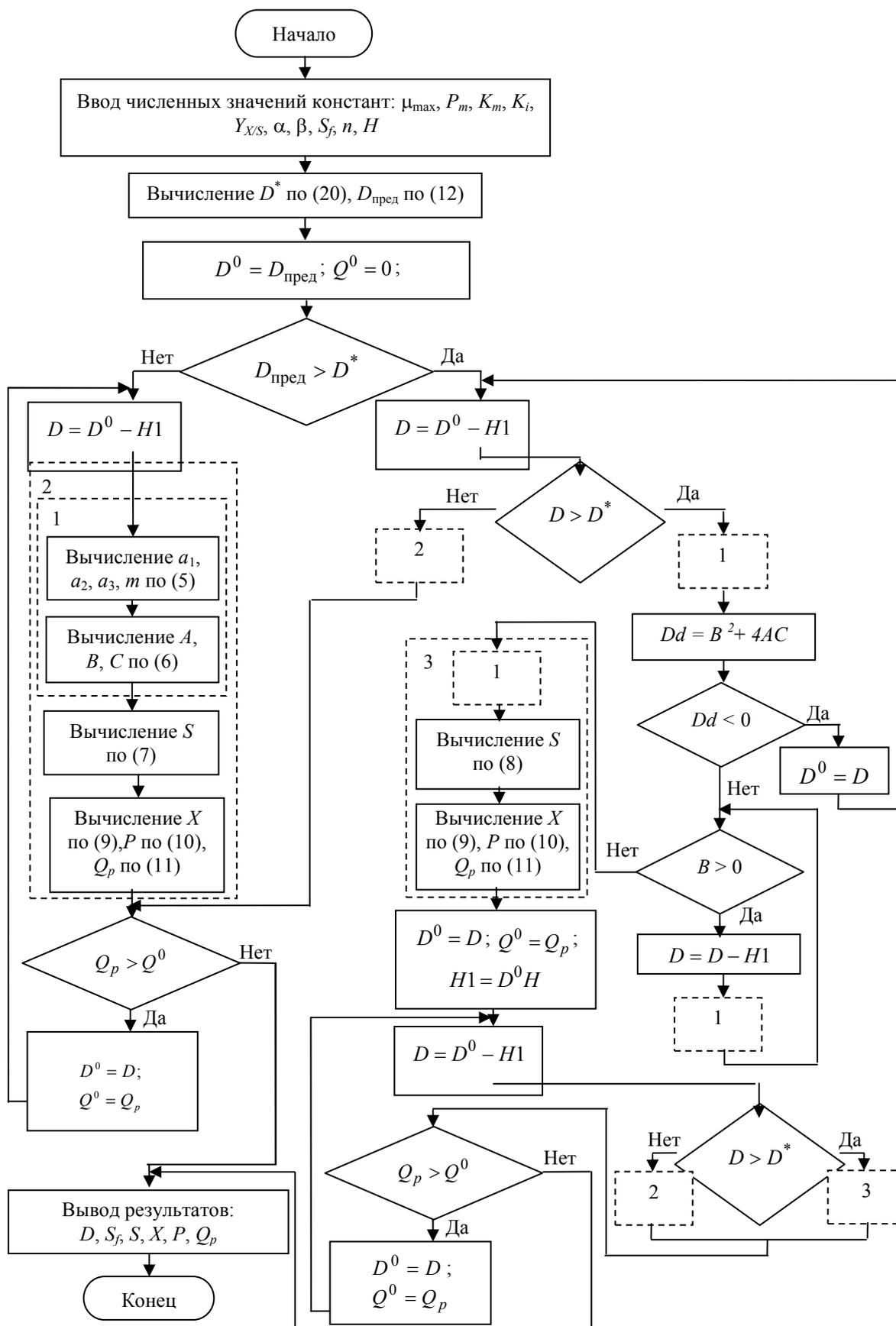


Рис. 2. Блок-схема алгоритма 2

Вариант 2. $S_f = 15$ г/л; $n = 2,88$; $H = 0,05$.
 $D_{\text{пред}} = 0,272$ ч⁻¹; $D^* = 0,253$ ч⁻¹; $D_{\text{пред}} > D^*$; $D^0 = D_{\text{пред}} = 0,272$ ч⁻¹; результат расчета: $D = 0,213$ ч⁻¹;
 $S = 2,76$ г/л; $X = 4,90$ г/л; $P = 15,37$ г/л; $Q_p = 3,27$ г/(л · ч).

Заключение

Разработанные алгоритмы дают возможность расчета показателей процесса микробиологического синтеза, ориентированного на определенный, широко распространенный тип кинетического соотношения. Последовательность расчета позволяет выявить необходимые требования к исходным показателям D и S_f , обеспечивающие условия реального осуществления процесса. Этот подход может служить методологической основой для расчета микробиологических процессов с кинетикой, отличной от рассмотренной, где продуктом является продукт метаболизма. Разработанные алгоритмы могут быть использованы для решения задач оптимизации, оценки множественности стационарных состояний и др. Программное обеспечение оформляется для государственной регистрации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гордеева Ю. Л. Моделирование процессов микробиологического синтеза с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов / Ю. Л. Гордеева, Ю. А. Ивашкин, Л. С. Гордеев, М. Б. Глебов. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2011. 100 с.
2. Гордеева Ю. Л. Стационарные состояния биотехнологических процессов с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов. Множественность при заданной величине протока / Ю. Л. Гордеева, М. Ю. Щербинин, Л. С. Гордеев // Энциклопедия инженера-химика. 2012. № 8. С. 23–27.
3. Гордеева Ю. Л. Стационарные состояния биотехнологических процессов с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов. Множественность при заданной величине концентрации субстрата в поступающем потоке / Ю. Л. Гордеева, М. Ю. Щербинин, Л. С. Гордеев, Ю. А. Комиссаров // Вестн. Астрахан. гос. техн. ун-та. Сер.: Управление, вычислительная техника и информатика. 2013. № 1. С. 21–28.
4. Agrawal P. An algorithm for operating a fed-batch fermentor at optimum specific-growth rate / P. Agrawal, G. Koshy, M. Ramseier // Biotechn. and Bioeng. 1989. Vol. 33. P. 115–125.
5. Mclain R. B. Habituating control for nonsquare nonlinear processes / R. B. Mclain, M. J. Kurtz, M. F. Henson // Ind. Eng. Chem. Res. 1996. N 35. P. 4067–4077.

REFERENCES

1. Gordeeva Iu. L., Ivashkin Iu. A., Gordeev L. S., Glebov M. B. *Modelirovanie protsessov mikrobiologicheskogo sinteza s nelineinoy kinetiko rosta mikroorganizmov* [Modeling of the processes of microbiological synthesis with nonlinear kinetics of microorganism growth]. Moscow, RKhTU im. D. I. Mendeleeva, 2011. 100 p.
2. Gordeeva Iu. L., Shcherbinin M. Iu., Gordeev L. S. *Statsionarnye sostoianii biotekhnologicheskikh protsessov s nelineinoy kinetiko rosta mikroorganizmov. Mnozhestvennost' pri zadannoi velichine protoka* [Stationary states of biotechnological processes with nonlinear kinetics of microorganism growth. Multiplicity at the fixed value of the flow]. *Entsiklopediia inzhenera-khimika*, 2012, no. 8, pp. 23–27.
3. Gordeeva Iu. L., Shcherbinin M. Iu., Gordeev L. S., Komissarov Iu. A. *Statsionarnye sostoianii biotekhnologicheskikh protsessov s nelineinoy kinetiko rosta mikroorganizmov. Mnozhestvennost' pri zadannoi velichine kontsentratsii substrata v postupaiushchem potoke* [Stationary states of biotechnological processes with nonlinear kinetics of microorganism growth. Multiplicity at the set value of concentration of substrate in inflow]. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naiia tekhnika i informatika*, 2013, no. 1, pp. 21–28.
4. Agrawal P., Koshy G., Ramseier M. An algorithm for operating a fed-batch fermentor at optimum specific-growth rate. *Biotechn. and Bioeng.*, 1989, vol. 33, pp. 115–125.
5. Mclain R. B., Kurtz M. J., Henson M. A. Habituating control for nonsquare nonlinear processes. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1996, no. 35, pp. 4067–4077.

Статья поступила в редакцию 5.02.2014

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордеева Юлия Львовна – Московский государственный университет пищевых производств; канд. техн. наук, доцент; доцент кафедры «Информационные технологии и автоматизированные системы»; l.s.gordeev@yandex.ru.

Gordeeva Julia Lvovna – Moscow State University of Food Production; Candidate of Technical Sciences, Assistant Professor; Assistant Professor of the Department "Information Technologies and Automated Systems"; l.s.gordeev@yandex.ru.

Комиссаров Юрий Алексеевич – Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва; д-р техн. наук, профессор; зав. кафедрой «Электротехника и электроника»; komiss@muctr.ru.

Komissarov Yuriy Alekseevich – Mendeleev Russian Chemical and Technological University, Moscow; Doctor of Technical Sciences, Professor; Head of the Department "Electrical Engineering and Electronics"; komiss@muctr.ru.

Бородкин Алексей Георгиевич – Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва; доцент кафедры «Процессы и аппараты химической технологии»; komiss@muctr.ru.

Borodkin Aleksey Georgievich – Mendeleev Russian Chemical and Technological University, Moscow; Assistant Professor of the Department "Chemical Engineering Processes and Equipment"; komiss@muctr.ru.