

Моделирование микробных популяций

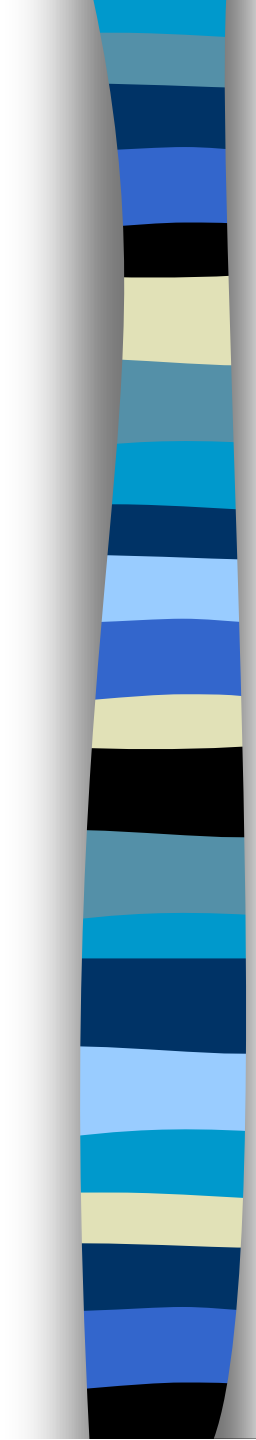
Галина Юрьевна Ризниченко

119234 Москва ГСП-2, Ленинские горы, Московский государственный университет им.
М.В.Ломоносова, Биологический ф-т, каф. Биофизики, к.119

тел (495)9390289;

E-mail: riznich@biophys.msu.ru

Г.Ю.Ризниченко. Лекции по
мат моделям в биологии. 2011
Лекция 11



Преимущества микробных культур

Микроорганизмы имеют высокое отношение поверхности к объему и поэтому высокие интенсивности обмена с окружающей средой. С этим связаны:

- высокие скорости размножения микроорганизмов,
-
- большой прирост биомассы,
- высокая скорость роста микробных популяций
- высокая скорость микроэволюционных процессов в микробных сообществах.

Кривая роста микробной культуры при периодическом культивировании

I – лаг-фаза;

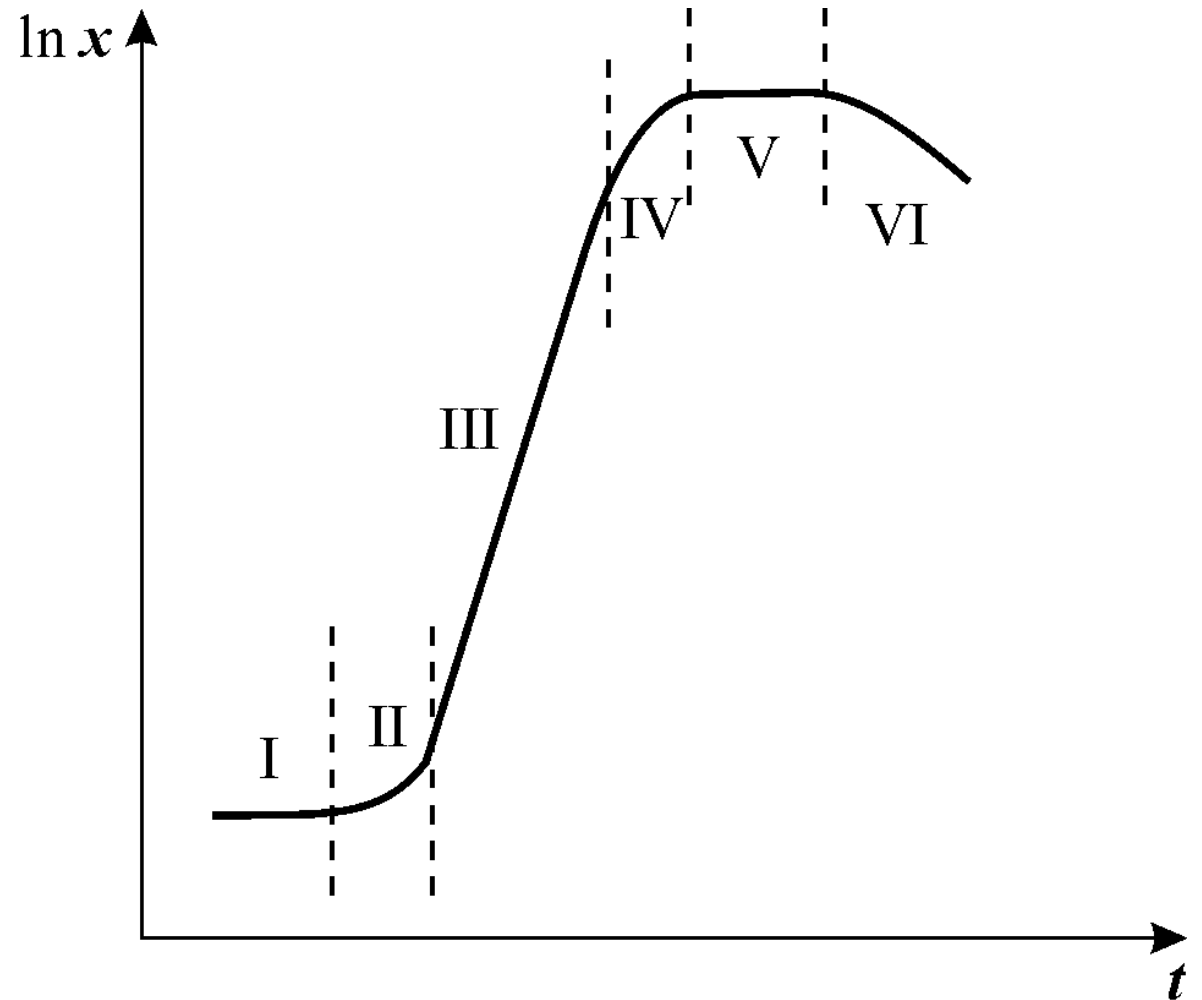
II – фаза ускорения роста;

III – фаза экспоненциального роста;

IV – фаза замедления роста;

V – фаза стационарная;

VI – фаза отмирания культуры



Установка непрерывного культивирования

1 – регулятор

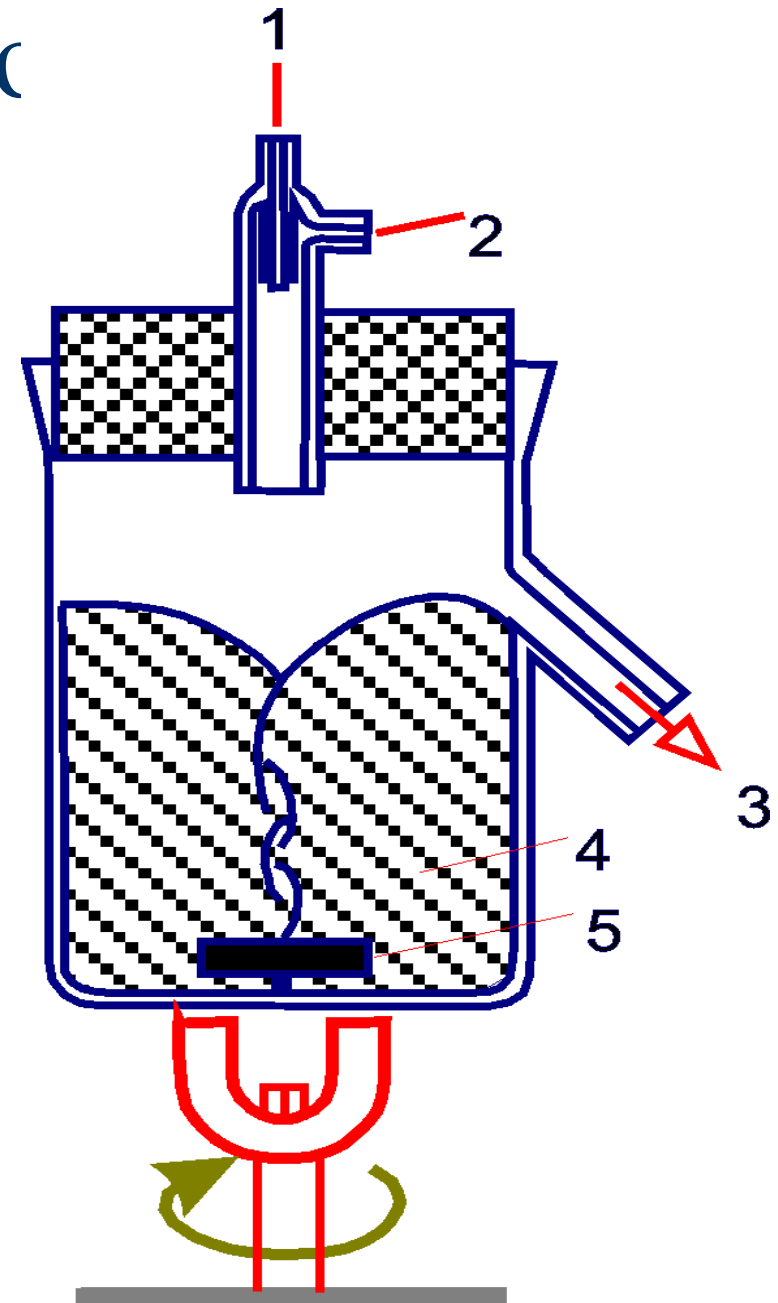
2 – поступление субстрата,

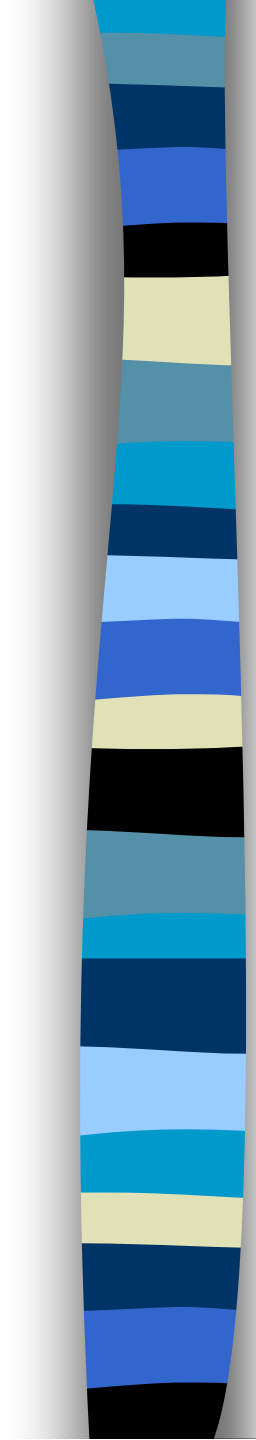
3 – отток (вымывание) смеси субстрата и биомассы,

4 – культура внутри культиватора,

5 – мешалка

$$\frac{dx}{dt} = x(\mu - v)$$





Типы культиваторов

- Хемостат – поддерживается постоянной скоростью потока
- Турбидостат - поддерживается оптическая плотность культуры
- Оксистат – концентрация кислорода
- рН-стат – рН
- И т.д.



Модель Моно (J. Monod “Recherches sur la croissance des cultures bactériennes”, 1942)

Формула Моно

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_m S}{K_s + S} x$$

μ_m - максимальная скорость роста микроорганизмов при данных условиях;

K_s - константа, численно равная концентрации субстрата, при которой скорость роста культуры равна половине максимальной

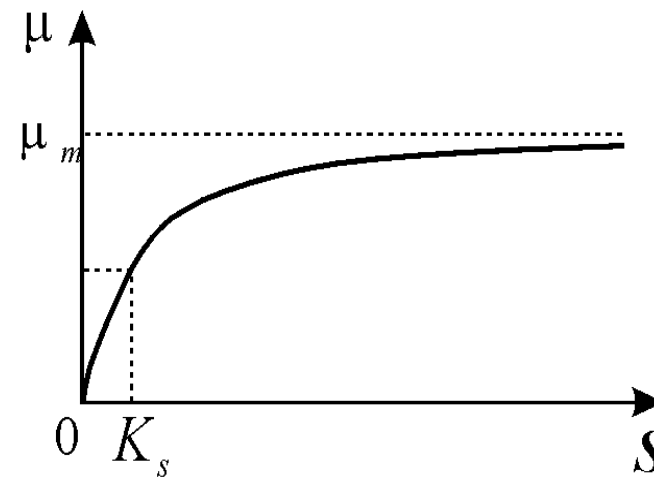


График зависимости скорости роста от концентрации субстрата в соответствии с формулой Моно

Модель Моно роста культуры микроорганизмов

$$\frac{dx}{dt} = \mu(S)x - D(x),$$

$$\frac{dS}{dt} = DS_0 - \alpha \mu(S)x - DS,$$

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S}$$

S - концентрация субстрата; x - концентрация клеток в культиваторе

S_0 - концентрация субстрата, поступившего в культиватор

D - скорость потока (разбавления) культуры

α^{-1} - “экономический коэффициент, показывающий, какая часть поглощенного субстрата идет на приращение биомассы.

Безразмерные уравнения Моно

$$x' = \frac{\alpha x}{K_s}, \quad y' = \frac{S}{K_s}, \quad y_0 = \frac{S_0}{K_s};$$

$$t' = t\mu_m, \quad D' = \frac{D}{\mu_m}$$

(штрихи опущены)

$$\frac{dx}{dt} = \mu(y)x - Dx,$$

безразмерная концентрация
биомассы

$$\frac{dy}{dt} = -\mu(y)x + D(y_0 - y)$$

безразмерная концентрация
субстрата

$$\mu(y) = \frac{y}{1 + y}$$

Стационарные решения системы Моно (хемостат)

Режим вымывания

$$\bar{X}_1 = 0, \bar{y}_1 = y_0;$$

Рабочий режим $\frac{y}{1+y} - D = 0$

$$\bar{X}_2 = y_0 - \frac{D}{1-D}, \quad \bar{y}_2 = \frac{D}{1-D}$$

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \mu(y)x - Dx, \\ \frac{dy}{dt} &= -\mu(y)x + D(y_0 - y) \\ \mu(y) &= \frac{y}{1+y}\end{aligned}$$

Скорость вымывания

Биомасса – положительная величина

$$\bar{x}_2 = y_0 - \frac{D}{1-D} > 0$$

$$y_0 - y_0 D - D > 0$$

$$D(1 + y_0) < y_0$$

$$D < \frac{y_0}{1 + y_0}$$

Граничное значение скорости потока называется скоростью вымывания. В безразмерном виде его величина равна:

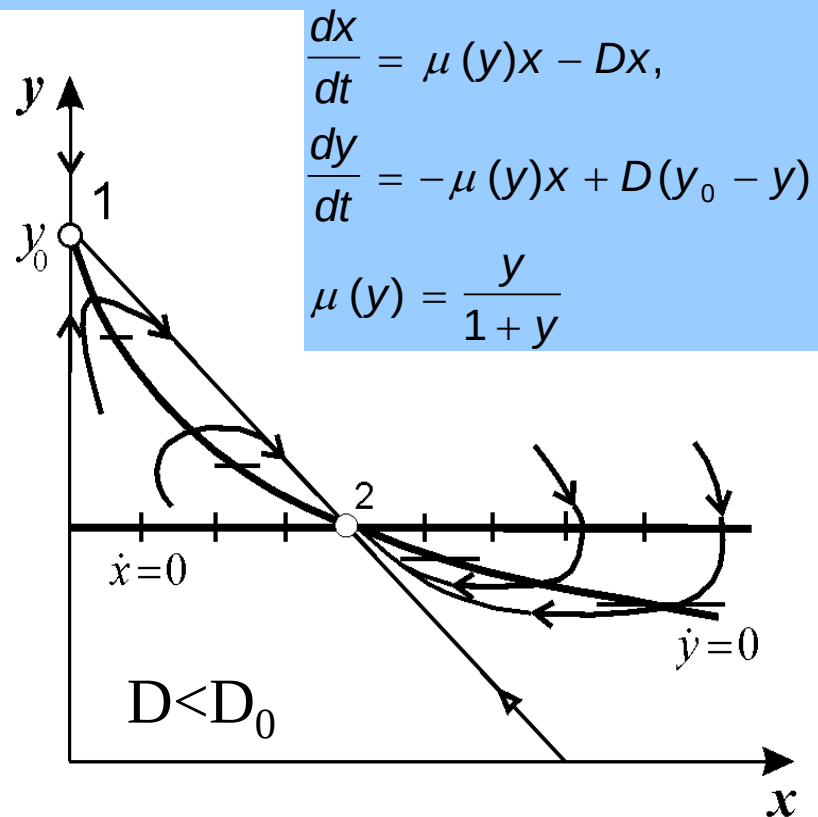
$$D \leq \frac{y_0}{1 + y_0} = D_0$$

Возвращаясь к размерным переменным:

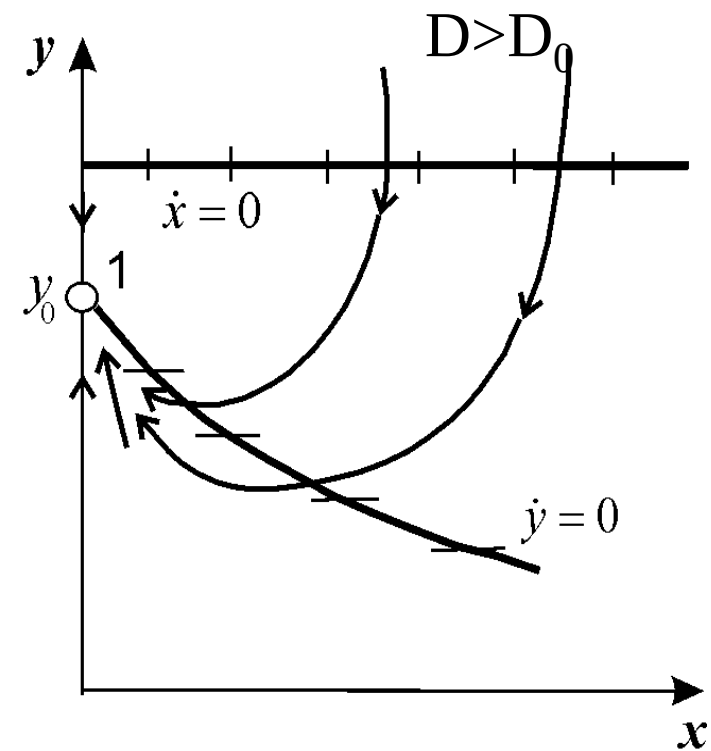
$$y_0 = \frac{S_0}{K_S}$$

$$D_0 = \frac{\mu_m S_0}{K_S + S_0}$$

Фазовые портреты модели Моно



a



б

a – стационарный режим работы, *б* – режим вымывания.

Ингибирующее действие субстрата и продукта

при больших концентрациях субстрат может оказывать ингибирующее действие,

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_m + S + AS^2}$$

Формула Моно-Иерусалимского.

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{(K_m + S)(K_p + P)}$$

В таких системах возможны мультистационарные режимы

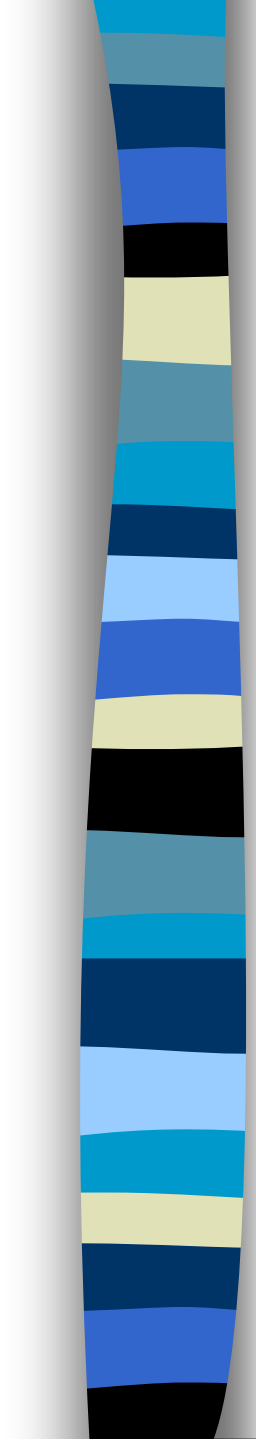
Какие мутанты лучше выживают и почему?

- “Экономичные” мутанты, способные более полно использовать субстрат.
- Более “резистентные” мутанты, менее чувствительные к воздействию внешнего фактора.
- Мутанты с пониженными скоростями отмирания.
- Менее “мутабельные” мутанты.
- Быстро растущие и быстро отмирающие мутанты
- Мутанты с увеличенной максимальной скоростью роста
- Мутанты, способные противостоять вымыванию из ферментера: прилипать к стенкам или слипаться в комки и выпадать на дно.



**Печуркин Николай
Савельевич**

русский советский биофизик,
специалист в области
эволюционной теории,
экспериментальной экологии,
управляемого микробного
синтеза. Профессор
Красноярского государственного
университета.



Последствие действия радиации

Соотношение живых и неживых клеток

$$\frac{dx_{\text{жс}}}{dt} = \mu(S)x_{\text{жс}} - Dx_{\text{жс}}$$

$$\frac{dx_{\text{н}}}{dt} = -Dx_{\text{н}}$$

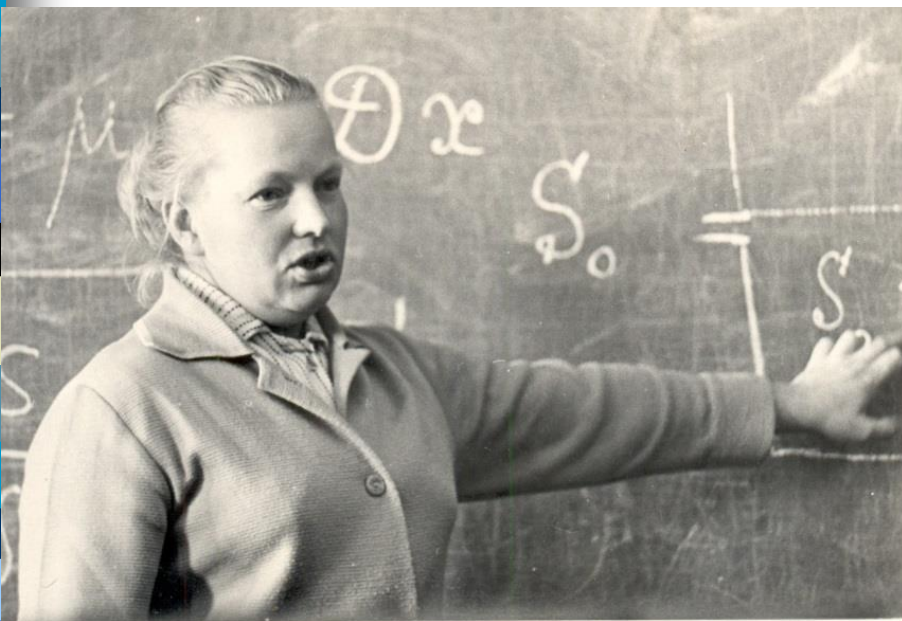
$$\frac{dS}{dt} = D(S_0 - S) - \alpha\mu(S)x_{\text{жс}}$$

$$x_{\text{жс}} + x_{\text{н}} = X$$

Пусть $\mu = \mu_{\text{max}} = \text{const}$
(не зависит от концентрации субстрата)

a_0 — соотношение
живых и неживых
клеток в начальный
момент времени

$$\frac{x_{\text{жс}}}{X} = \frac{a_0 e^{\mu_{\text{max}} t}}{1 + a_0 e^{\mu_{\text{max}} t}}$$



Двухвозрастная культура (Наталья Вячеславовна Степанова, Физфак МГУ)

$$\frac{dN_1}{dt} = \frac{2}{T_2} N_2 - \frac{1}{T_1} N_1 - DN_1,$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \frac{1}{T_1} N_1 - \frac{1}{T_2} N_2 - DN_2$$

N_1 - «молодые» клетки, не способные к делению

N_2 - «старые» клетки, способные к делению

Скорость деления

$$T_2^{-1} = \omega = \omega_0 [a + bI^n]^{-1}$$

$$I = F(N_2)$$

I — концентрация
ингибирующего
метаболита

Система в безразмерных переменных

$$x = \frac{N_1}{N_0}, \quad y = \frac{N_2}{N_0}, \quad t' = \frac{t}{T_1}, \quad \sigma = \omega_0 T_1, \quad \delta = D T_1$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= \frac{2}{T_2} N_2 - \frac{1}{T_1} N_1 - D N_1, \\ \frac{dN_2}{dt} &= \frac{1}{T_1} N_1 - \frac{1}{T_2} N_2 - D N_2 \end{aligned}$$

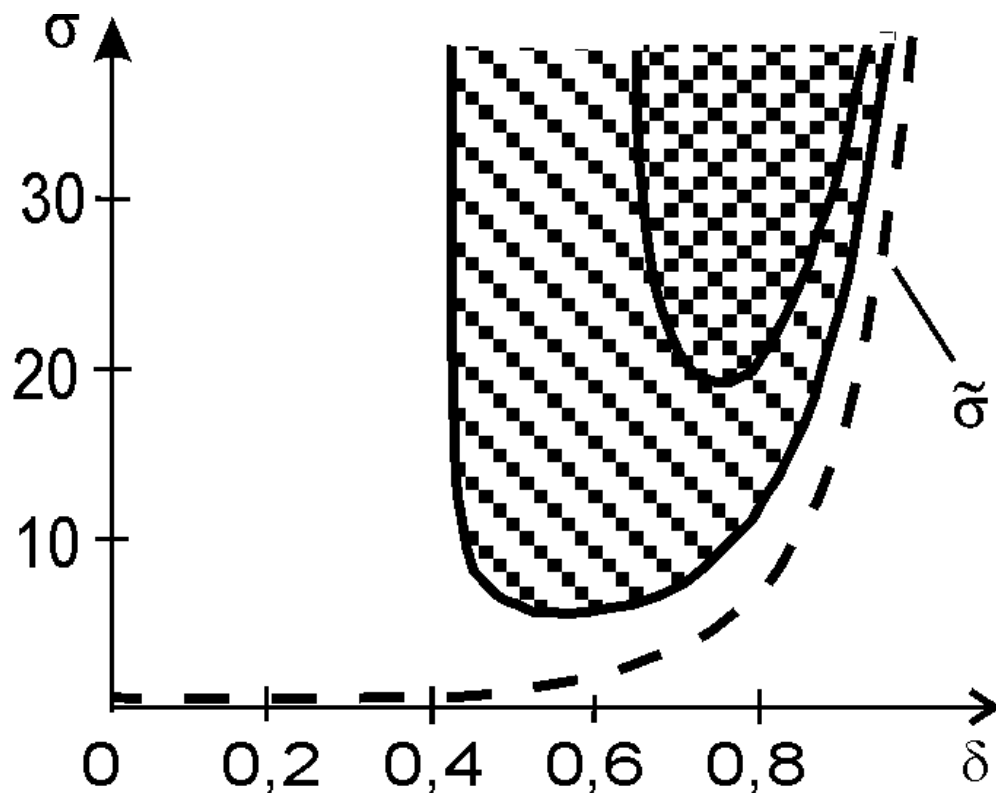
$$\frac{dx}{dt} = \frac{2\sigma y}{1+y^n} - (\delta+1)x,$$

$$\frac{dy}{dt} = x - \delta y - \frac{\sigma y}{1+y^n}$$

Ингибиторы
выделяются только
старыми клетками

n – порядок
ингибирования

Параметрические области неустойчивости стационарного ненулевого решения при $n=2$ (двойная штриховка) и $n=3$ (простая штриховка)



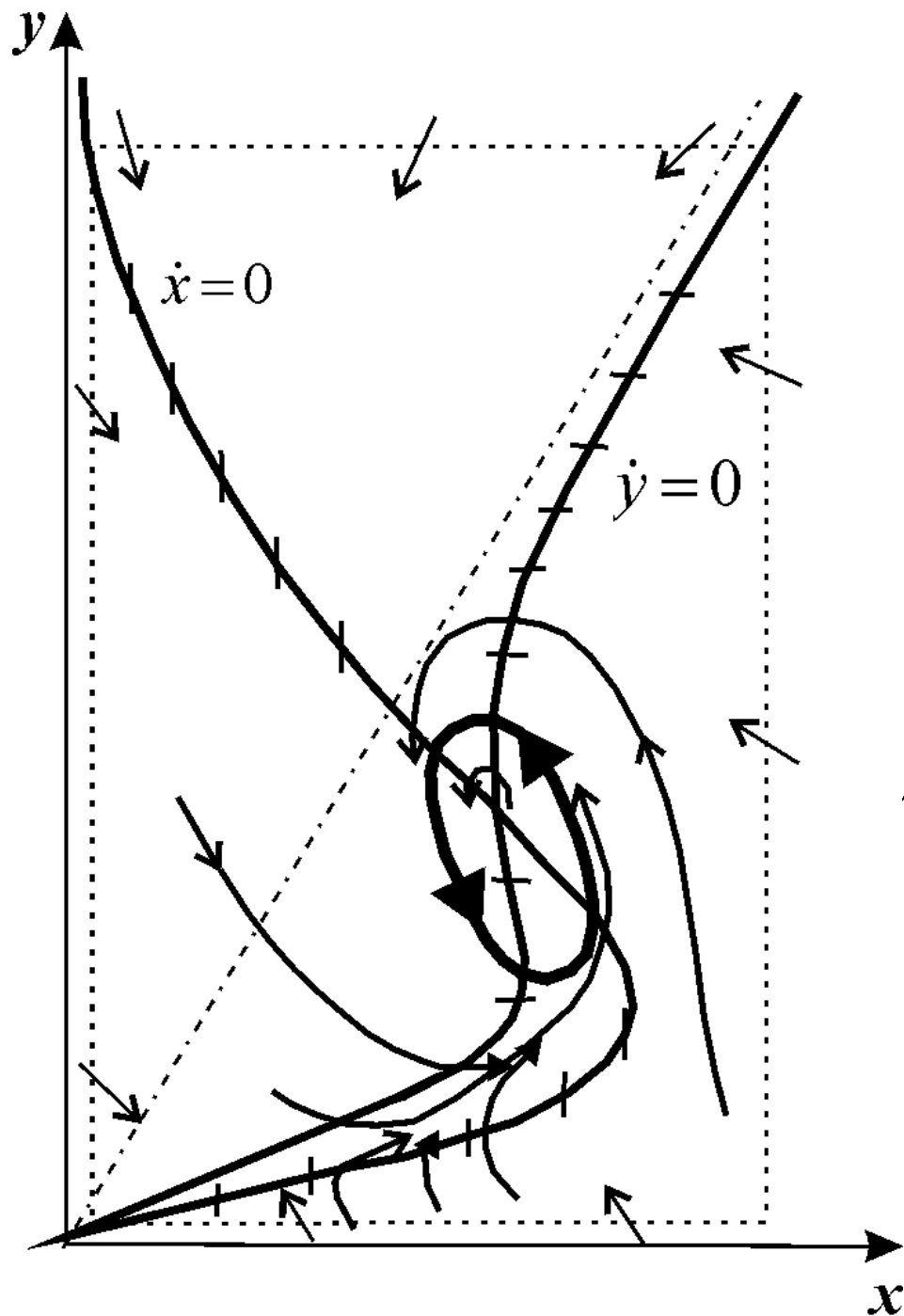
$$\bar{x} = 2\sigma\bar{y} \frac{1}{1-\delta},$$

$$\bar{y} = \frac{(1-\delta)}{(1+\delta)\sigma} - 1$$

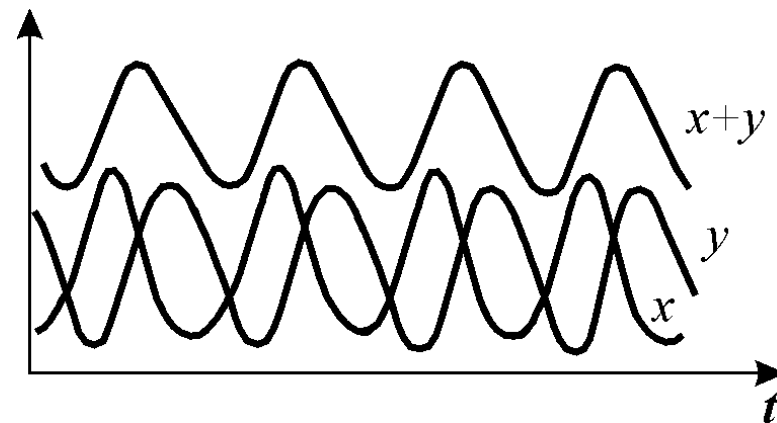
$$\frac{dx}{dt} = -\frac{2\sigma y}{1+y^n} - (\delta+1)x,$$

$$\frac{dy}{dt} = x - \delta y - \frac{\sigma y}{1+y^n}$$

$n=2$

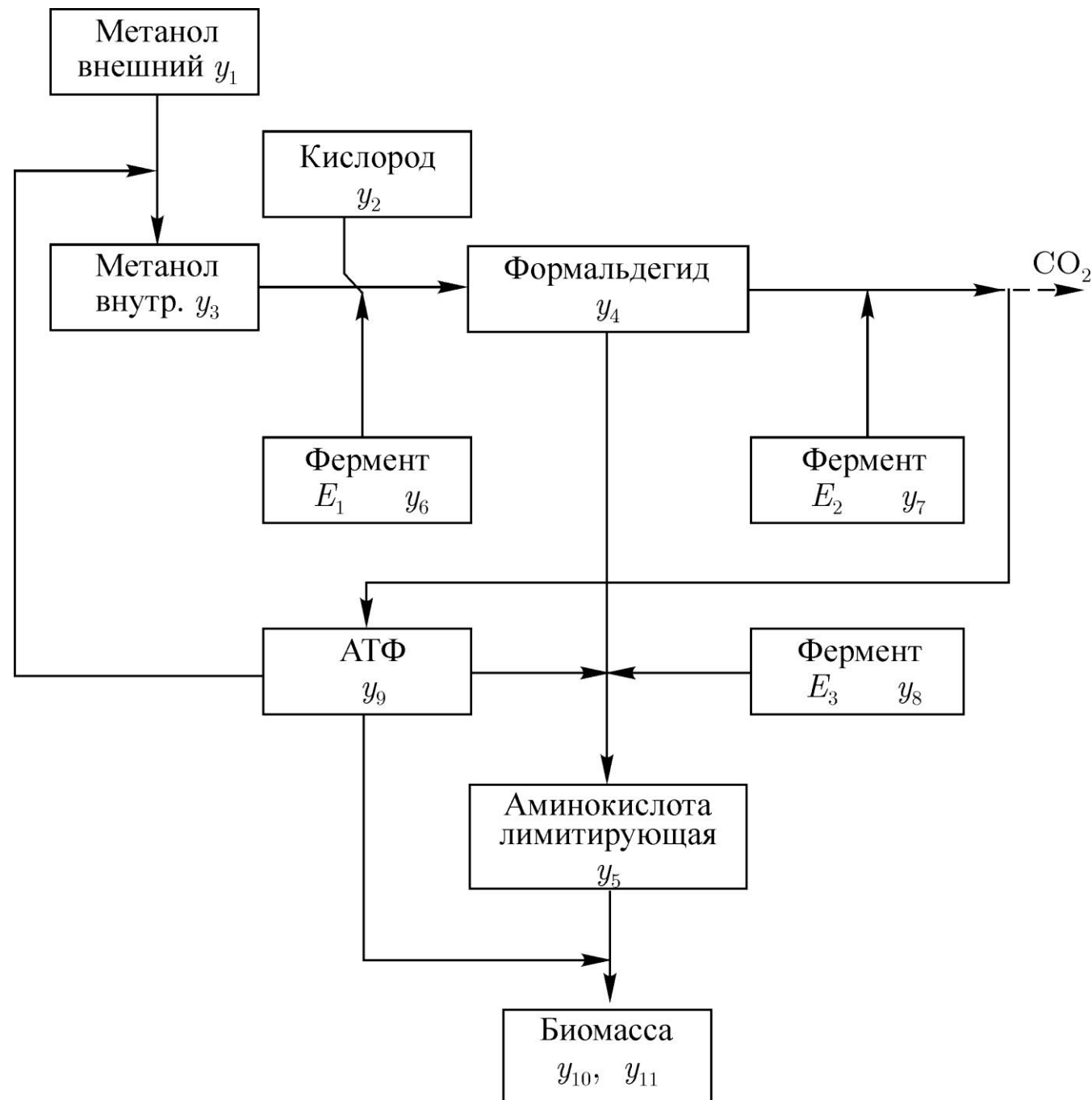


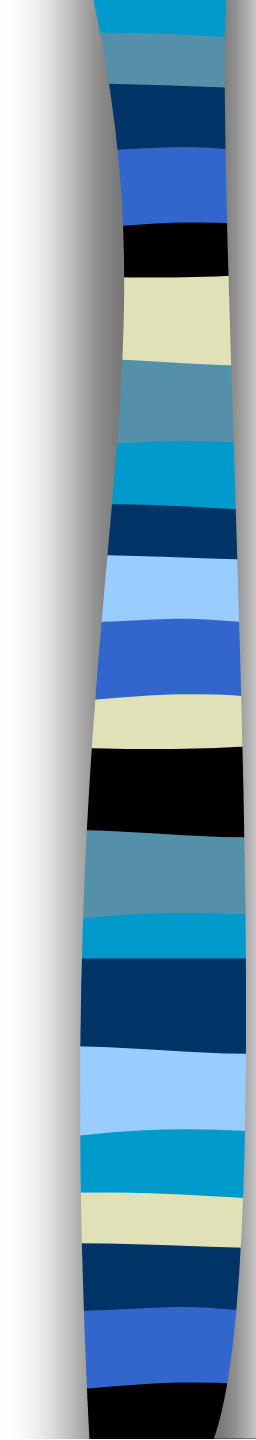
Фазовый портрет
системы в области
неустойчивости
ненулевого
стационарного
решения. Жирная
линия – предельный
цикл



Дроздов-Тихомиров
Рахимова

Рост метанол- усваивающих дрожжей в проточном культиваторе





Общая модель роста хемотратной культуры метанолусваивающих дрожжей

$$F_1 \frac{F_1^m y_2 y_3}{(y_3 + k_{m3})(y_2 + k_{m2})},$$
$$F_2 \frac{F_2^m k_i y_4 y_2}{(y_4 + k_{m4})(y_2 + k_{m2})(y_9 + k_i)},$$
$$F_3 \frac{F_3^m y_4 y_9}{(y_4 + k_{m4})(y_9 + k_{m9})}.$$

$$\frac{dy_1}{dt} = (y_1^0 - y_1)D - (f_i - f_e)y_{10},$$

$$\frac{dy_2}{dt} = (y_2^0 - y_2)D + k_0(C_H - y_2) - f_{02},$$

$$\frac{dy_3}{dt} = [F(f_i - f_e) - F_1 y_6]/\nu_0,$$

$$\frac{dy_4}{dt} = (F_1 y_6 - F_2 y_7 - F_3 y_8)/\nu_0,$$

$$\frac{dy_5}{dt} = (\gamma_1 F_3 y_8 - \gamma_2 \omega)/\nu_0,$$

$$\frac{dy_6}{dt} = \nu_1 \omega - y_6 d_1,$$

$$\frac{dy_7}{dt} = \nu_2 \omega - y_7 d_2,$$

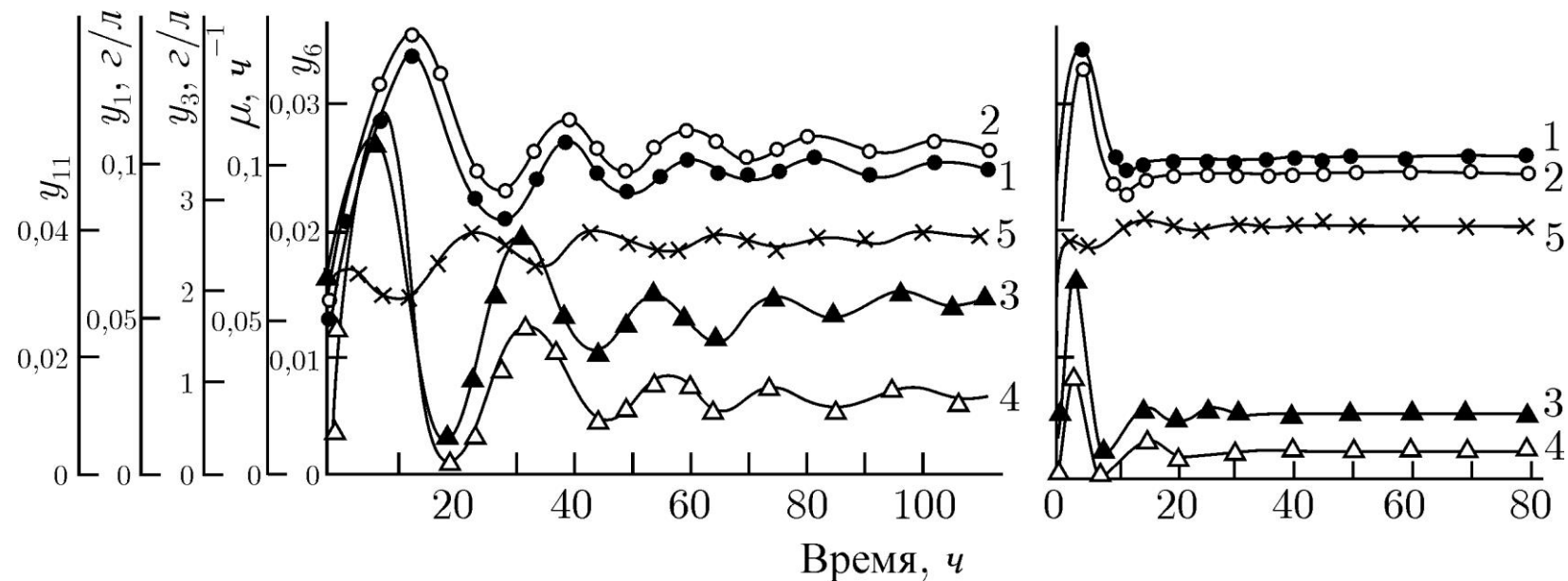
$$\frac{dy_8}{dt} = \nu_3 \omega - y_8 d_3,$$

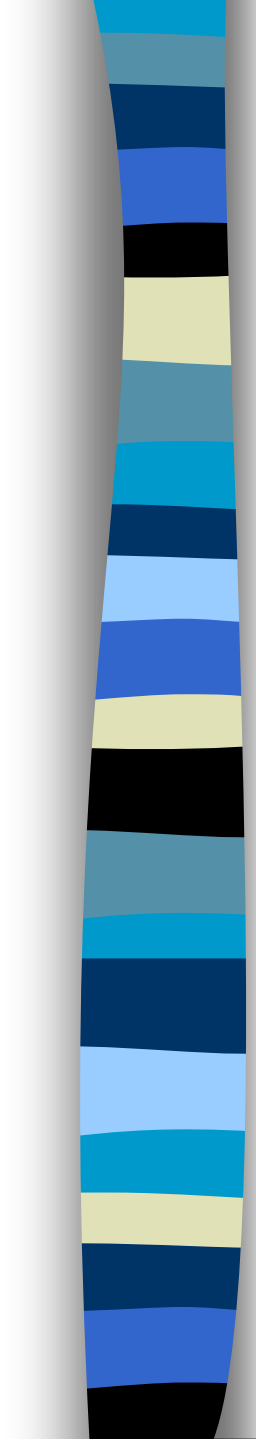
$$\frac{dy_9}{dt} = [\chi_1 F_2 y_7 - \chi_2 F_3 y_8 - \chi_3 (f_i - f_e)]/\nu_0,$$

$$\frac{dy_{10}}{dt} = (\alpha - \beta)y_{10} - Dy_{10},$$

$$\frac{dy_{11}}{dt} = \alpha - y_{10} - Dy_{11}.$$

Кинетика изменений внутриклеточного уровня алкоголь-оксидазы уо (1), мгновенной удельной скорости роста (2), внутриклеточной у3 (3) и остаточной у1 (4) концентраций субстрата, суммарной биомассы (числа клеток у11 (5) в модели во время переходного процесса при изменении скачком скорости потока от $D = 0,05 \text{ ч}^{-1}$ к $D = 0,1 \text{ ч}^{-1}$ при значениях констант: а – $C_2 = 20 \text{ г}^2/\text{м}^2$; $V_{10} = 0,01$; $K_{m3} = 0,1 \text{ г/л}$; б – $C_2 = 20 \text{ г}^2/\text{м}^2$; $V_{10} = 0,05$; $K_{m3} = 0,1 \text{ г/л}$

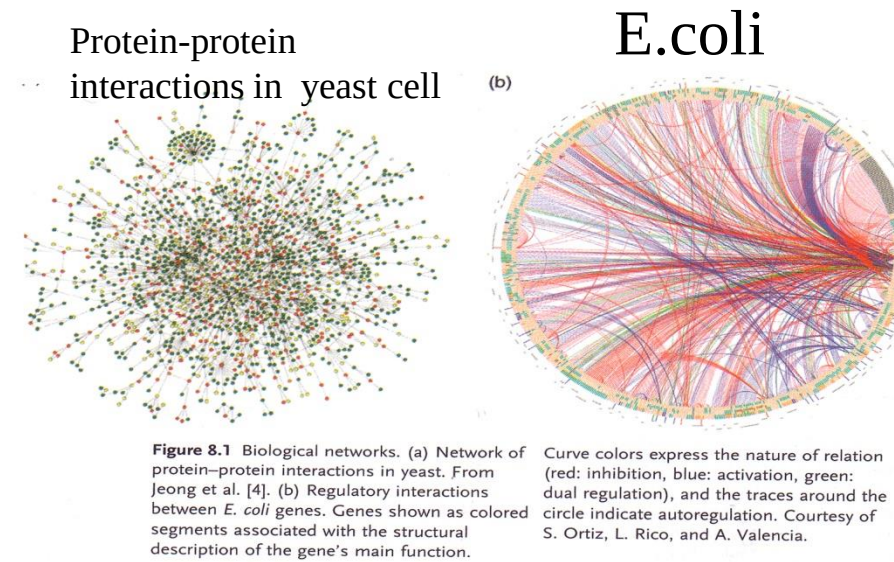




Модели E.coli

- Модель метаболической сети *E. coli* (2011)
- название модели: *iJO1366*
- Orth, JD et al. (2011) A comprehensive genome-scale reconstruction of Escherichia coli metabolism--2011. Mol. Syst. Biol. .
- 2251 реакций
- 1136 отдельных метаболитов,
- 1366 генов
- ***E. coli* core model**
- Центрального метаболизма *E. coli*,
- 134 генов,
- 95 реакций,
- 72 метаболитов.

Soft для моделирования метаболических и регуляторных систем в клетках Systems Biology

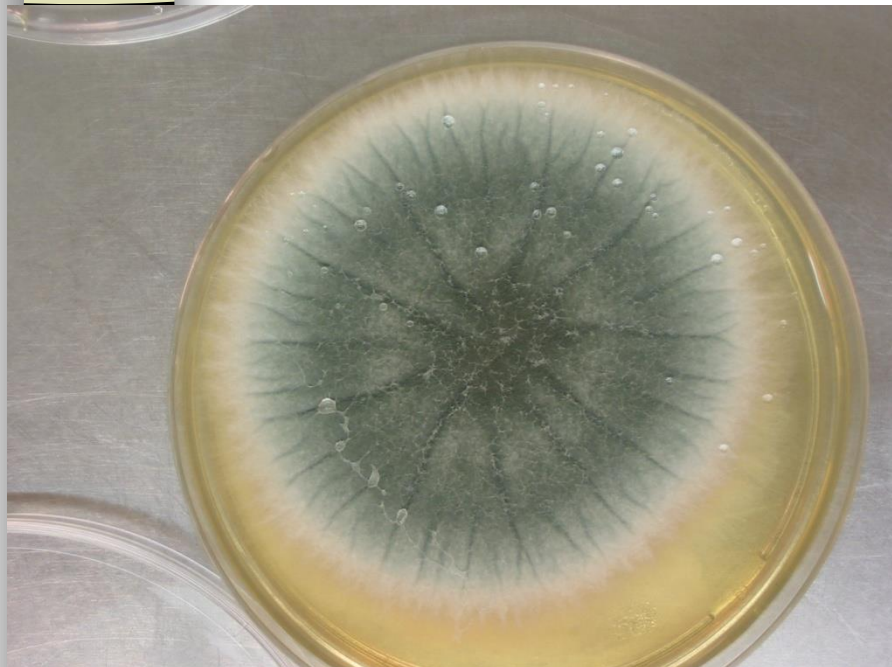
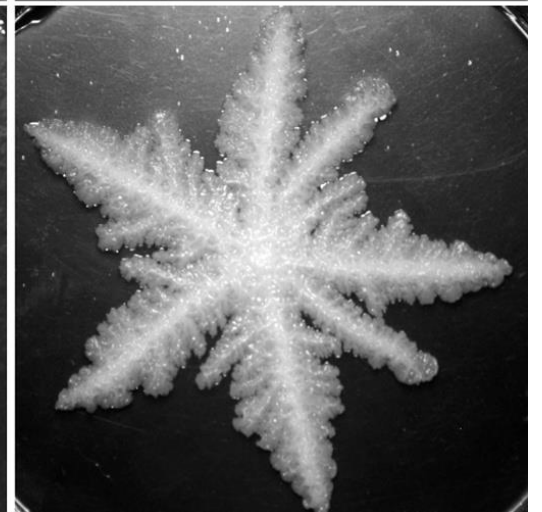
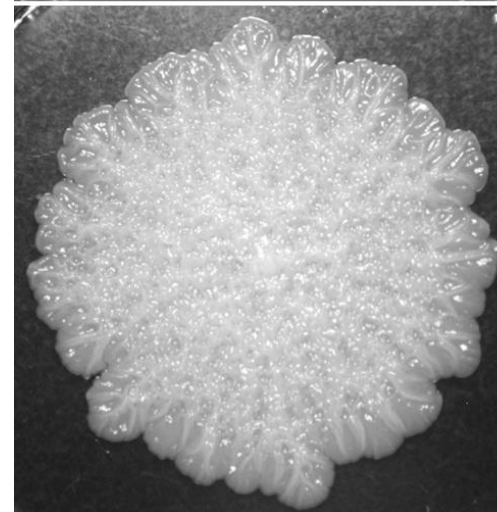
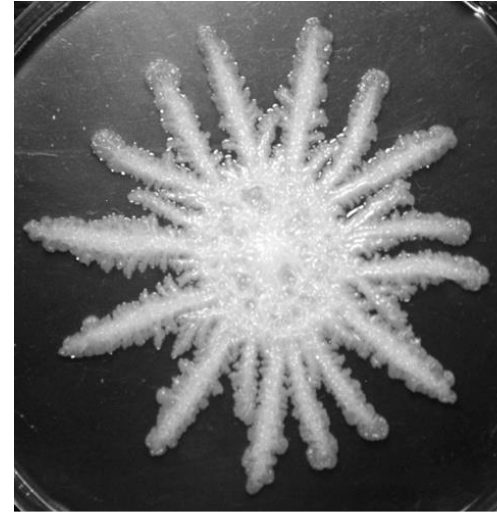


- CellDesigner <http://www>
- COPASI (Complex Pathway Simulator) <http://www.copasi.org>
- PyBios <http://pybios.molgen.mpg.de>
- SBML (Systems Biology Markup Language) <http://www.sbml.org>
- BioPAX <http://www.biopax.org>
- Systems Biology Graphical Notification <http://www.sbgn.org>
- Biomodels <http://biomodels.net>

КОЛОНИИ МИКРООРГАНИЗМОВ



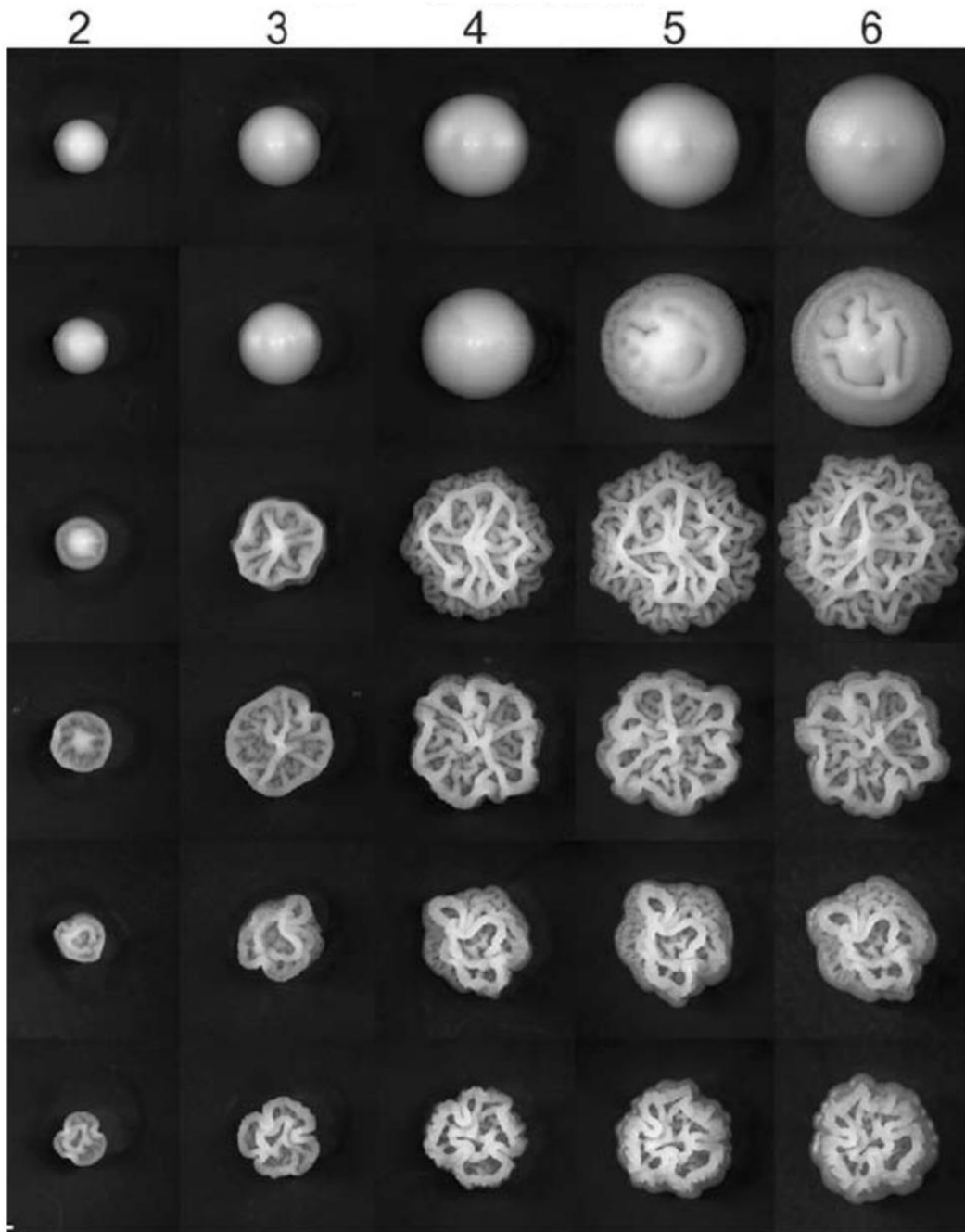
Колония E.coli
на красном
агаре



Плесень

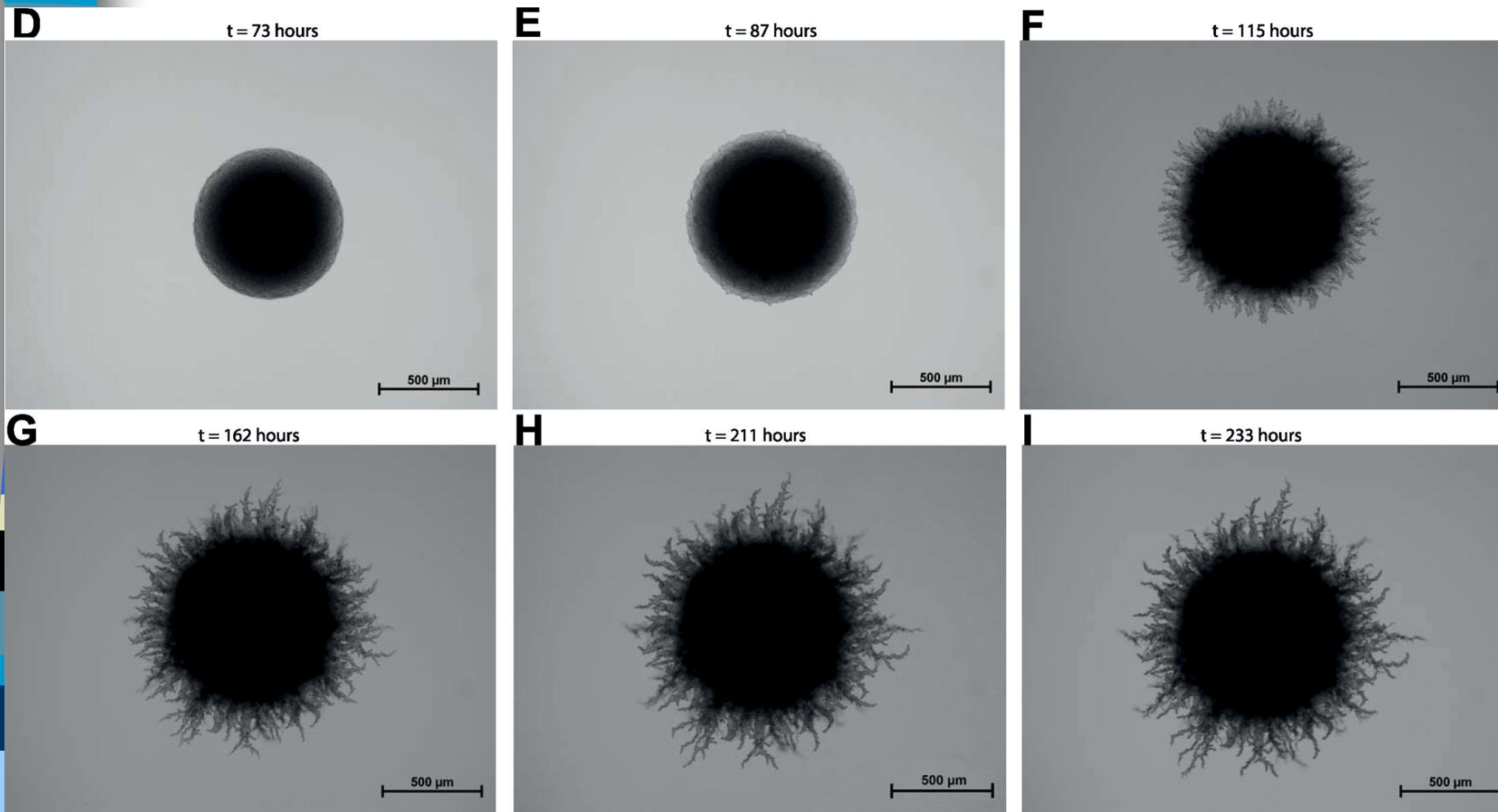
Колонии пекарских дрожжей (фото Д.Кнорре)

Возраст колонии (Дни)



Концентрация глюкозы в среде

Колонии со сложной морфологией образуются при дефиците питательных веществ в среде — глюкозы. Изменение структуры и размера колоний пекарских дрожжей (штамм YJM311) в зависимости от времени и содержания глюкозы в субстрате. Рисунок из статьи J. A. Granek, P. M. Magwene, 2010. [Environmental and genetic determinants of colony morphology in yeast](#)



Фотография растущей колонии *Saccharomyces cerevisiae* в условиях дефицита источника азота. На поздних стадиях роста можно наблюдать образование псевдомицелия. Фото из статьи: В. J. Binder et al., 2015. [Quantifying Two-Dimensional Filamentous and Invasive Growth Spatial Patterns in Yeast Colonies](#)

Фракталы – самоподобные множества



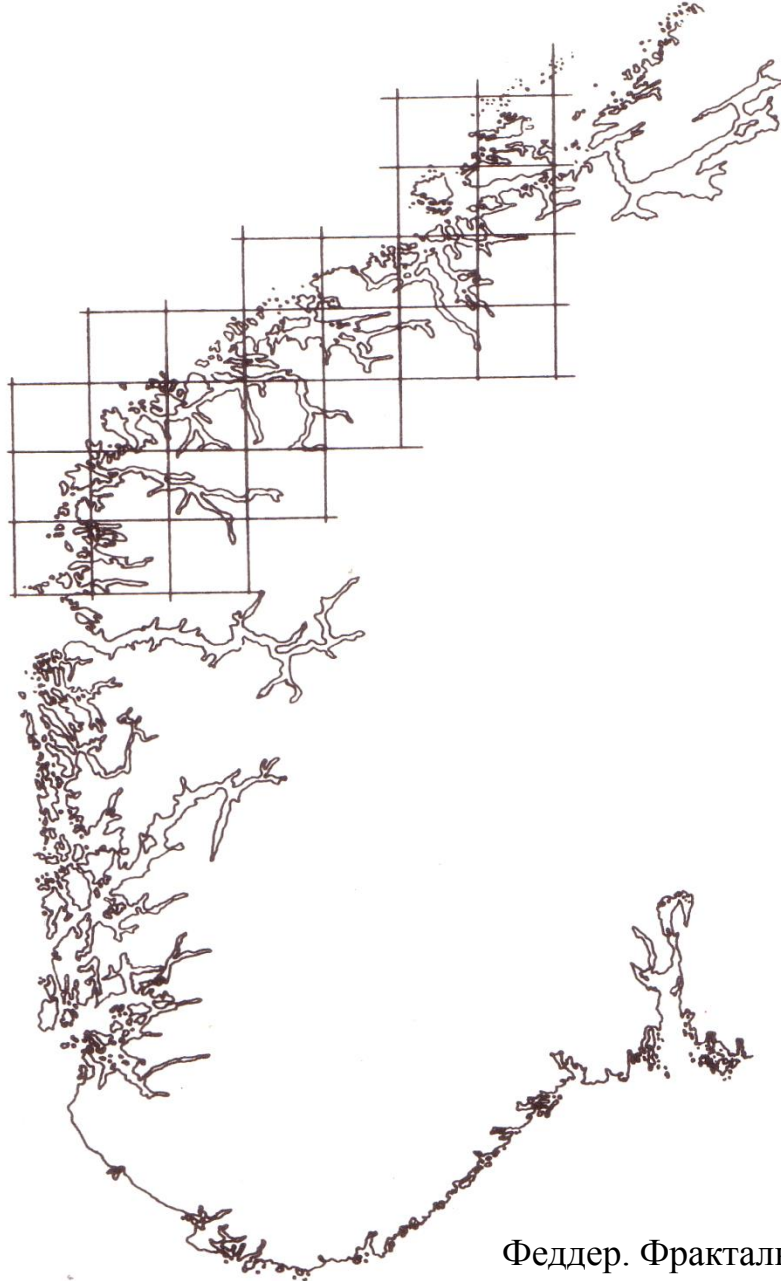
*Benoît
Mandelbrot*
1924-2009

Бенуа Мальдельброт
1924-2010.

Французский и американский математик.

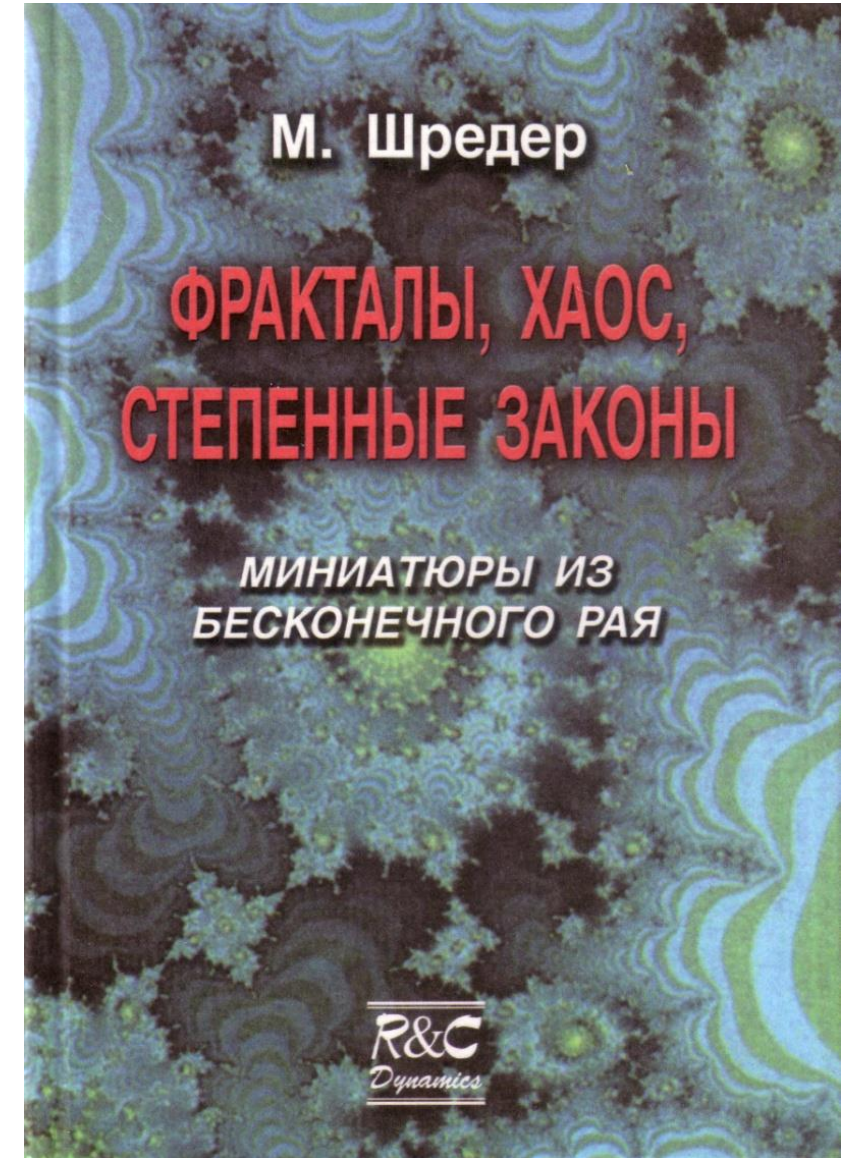
Придумал понятие «фрактал» -
“Fractus” (лат) – сломанный, разбитый.





Феддер. Фракталы

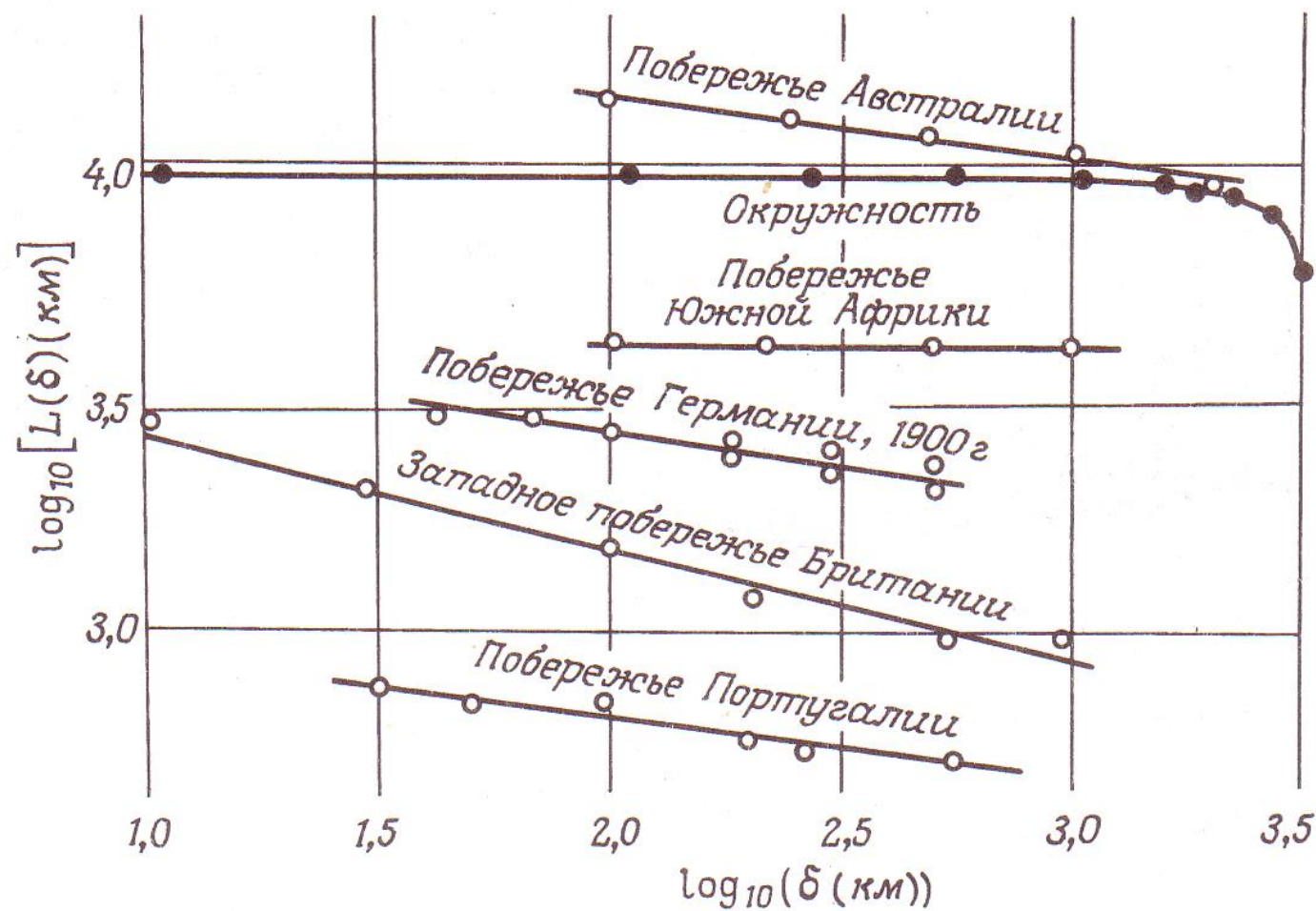
РИС. 2.1. Побережье южной части Норвегии. Береговая линия перечерчена из географического атласа и представлена в цифровом виде с помощью раstra, состоящего примерно из 1800×1200 ячеек. Изображенная сверху квадратная решетка имеет шаг $\delta \sim 50$ км.



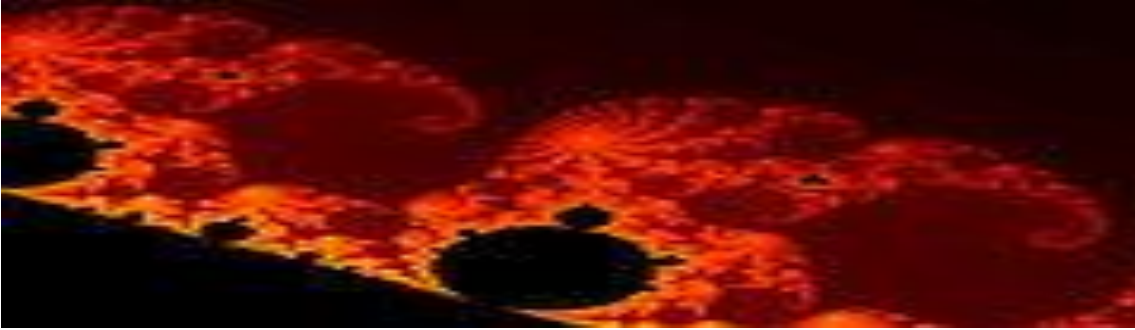
Б.Мандельброт. Фракталы и хаос. Множество Мандельброта и другие чудеса. Изд. РХД 2009

The Mandelbrot set and beyond. Springer

Длина береговых линий

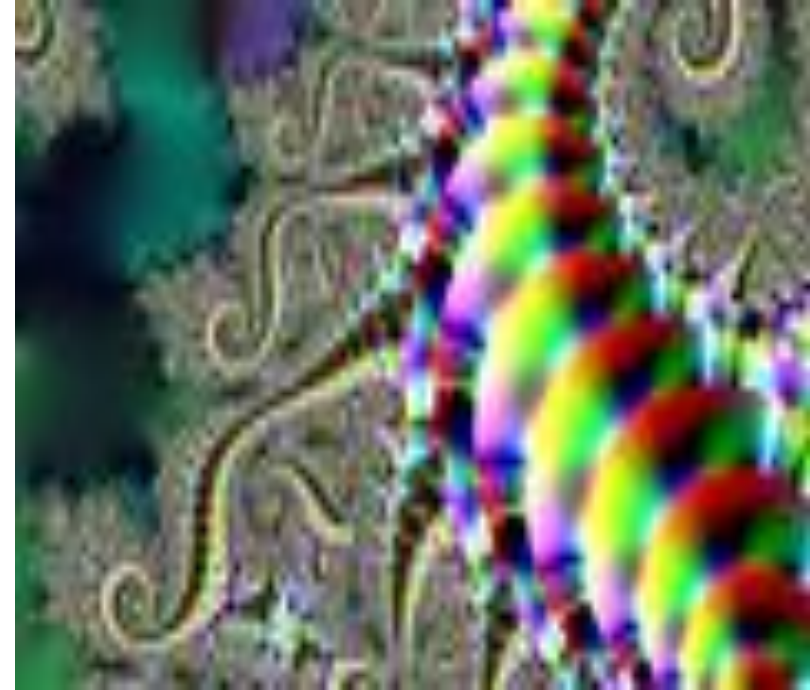


2. 2.3. Длина береговых линий как функция выбранного шага δ (км) [134].



Определение Фрактала

- Фракталом называется структура, состоящая из частей, которые в каком-то смысле подобны целому.
- Фракталом называется множество, размерность Хаусдорфа-Безиковича которого строго больше его топологической размерности.
- Фракталы – множества точек, вложенные в пространство
- Топологическая размерность линии – 1, поверхности – 2, шара – 3



Фракталы. Размерность

Длина береговой линии стремится к величине

$$L(\delta) = a\delta^{1-D}$$

$\delta \rightarrow 0$ $N(\delta) \sim 1/\delta^D$

Для обычной кривой множитель a равен количеству отрезков: $a=L_N$, а показатель D равен единице. Но для береговой линии Норвегии $D \sim 1,52$. Показатель D называется размерностью Хаусдорфа-Безиковича или фрактальной размерностью.



Хаусдóрф Феликс
(Hausdorff Felix, 1868-1942) –немецкий математик один из основоположников современной топологии.

Писатель.
Псевдоним Поль Монгре

Альвеолы человеческого легкого

Оптическая микроскопия – 80 кв. м

Электронная микроскопия –
140 кв. м

$D=2,17$



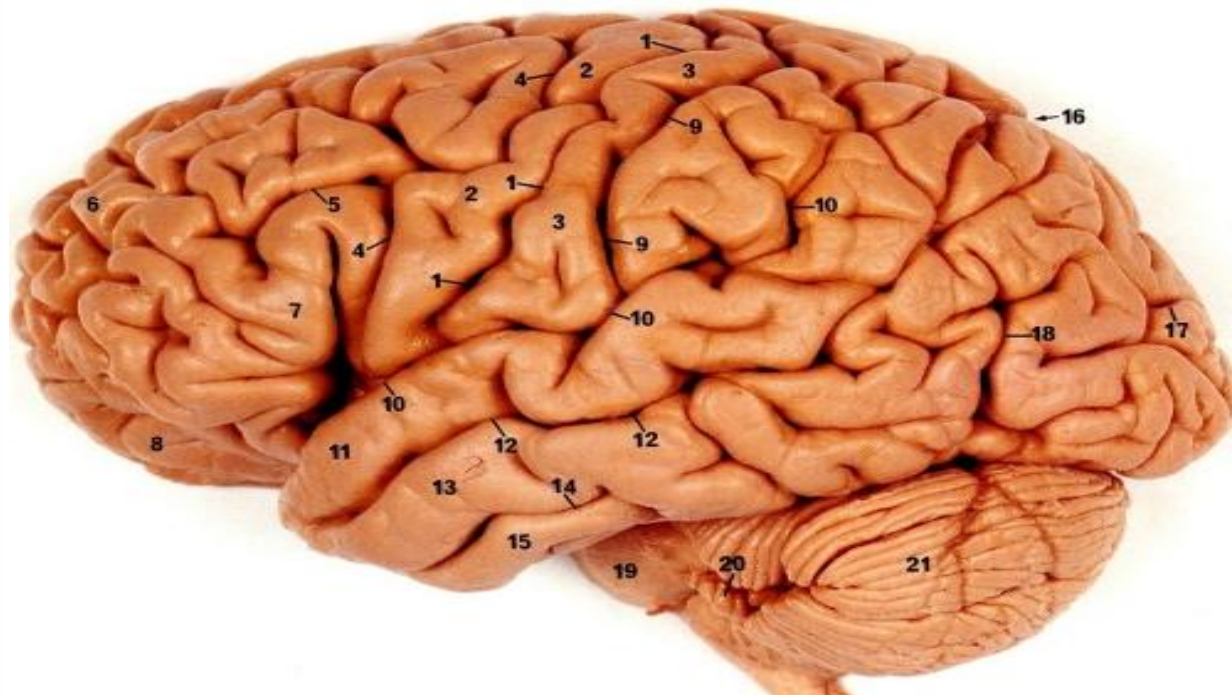
Мембраны

Субклеточные мембраны в клетках печени

Внешние митохондриальные мембраны $D=2,09$

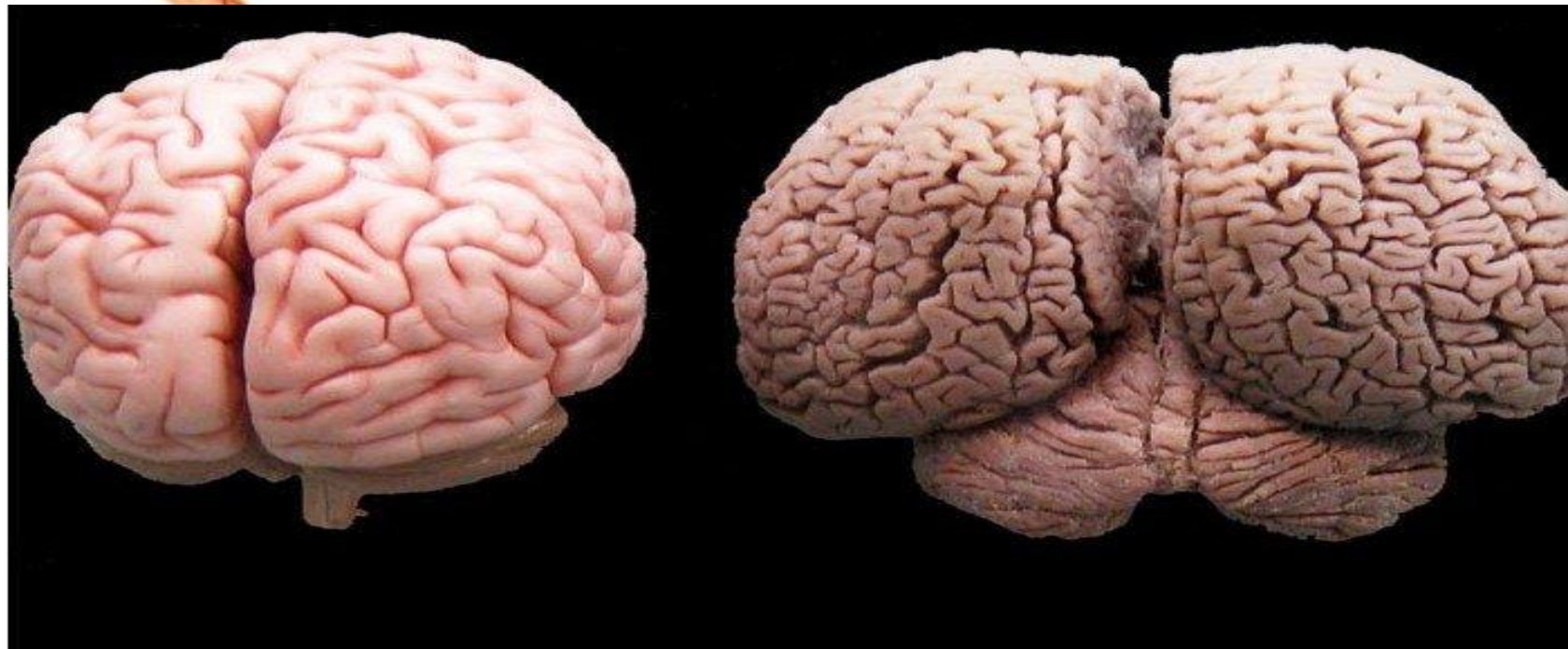
Внутренние митохондриальные мембраны $D=2,53$





Поверхность человеческого мозга

Мозг человека и
дельфина



Кривая Коха.

Первые четыре шага построения.

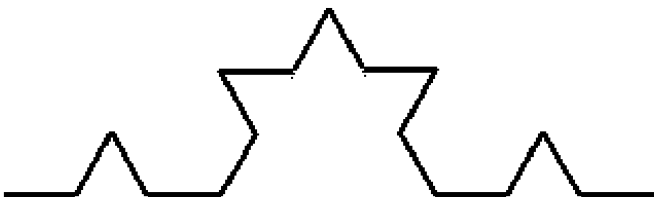
$n=0$ 

фон Кох Нильс Фабьян Хельге (1870-1924),
шведский математик, автор
основополагающих работ по теории чисел



$n=1$ 

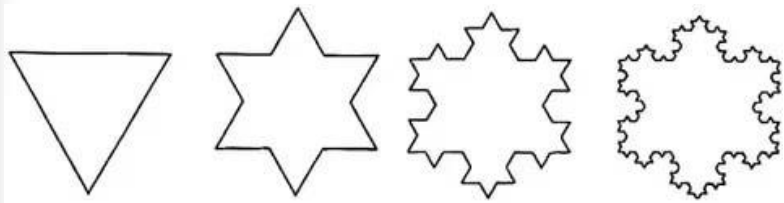
Длина кривой 1-го поколения $L(1/3) = 4/3$.
4 звена, длина каждого – $1/3$

$n=2$ 

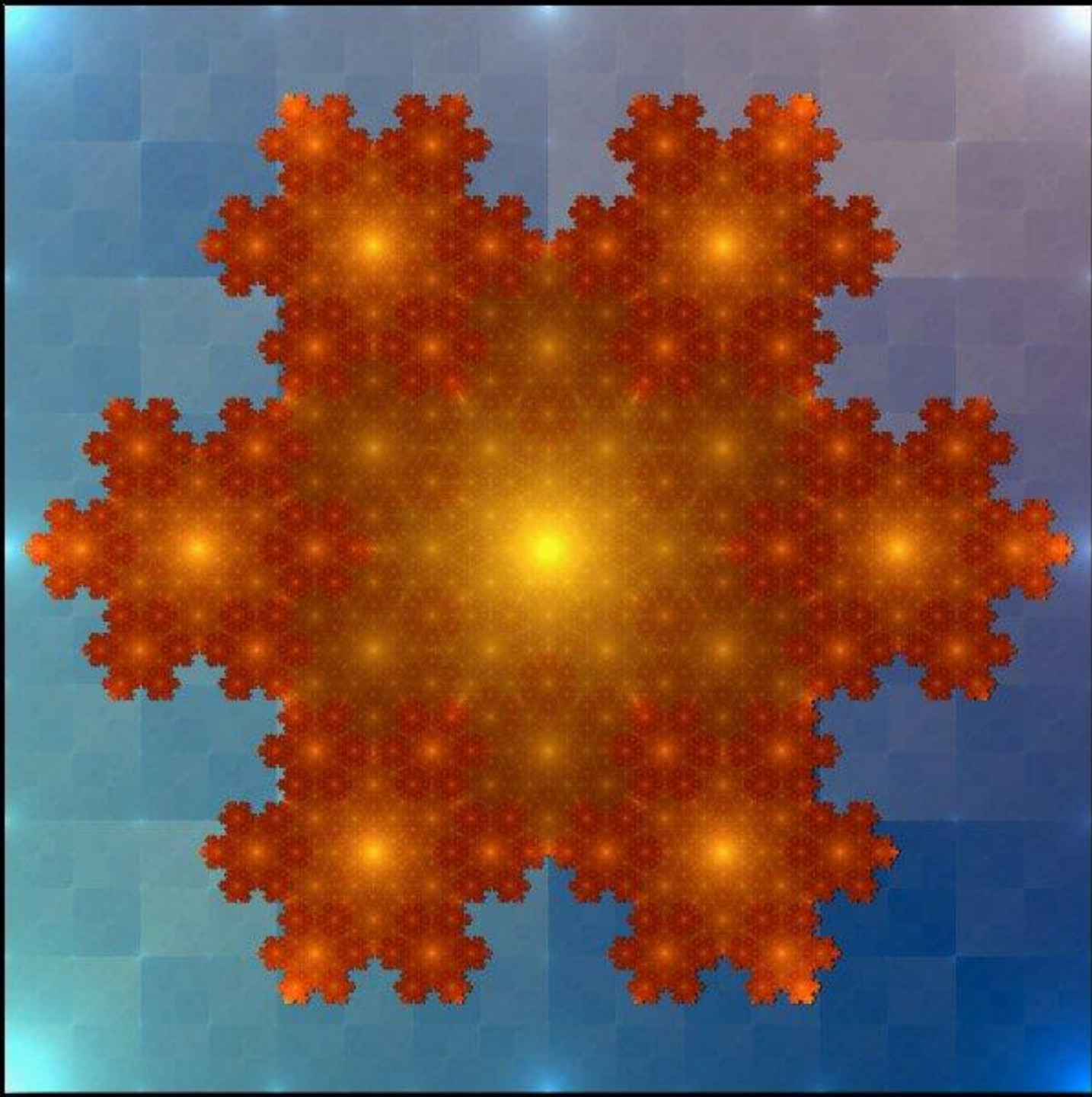
Длина кривой 2-го поколения.
Число звеньев: $N=4^2=16$, длина каждого – $1/9$

$n=3$ 

Длина каждого звена: $\delta=3^{-n}$
 $n=-\ln \delta / \ln 3$
 $L(\delta) = (4/3)^n = \delta^{1-D}$ $D=\ln 4 / \ln 3 \sim 1,2628$

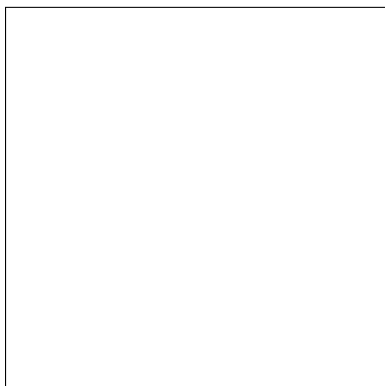


Снежинка Коха

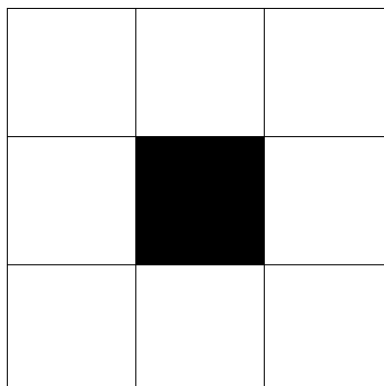


Построение ковра Серпинского. Начальный элемент – белый квадрат со стороной, равной 1. Из него вырезается черный квадрат, со стороной, равной $1/3$. Далее из каждого белого квадрата вырезается снова черный квадрат, со стороной, равной $1/3$ стороны белого квадрата. На рисунке показаны четыре поколения предфракталов. Размерность подобия $D = \ln 8 / \ln 3 = 1,89 \dots$

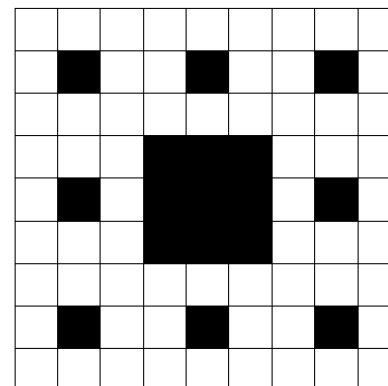
$n=0$



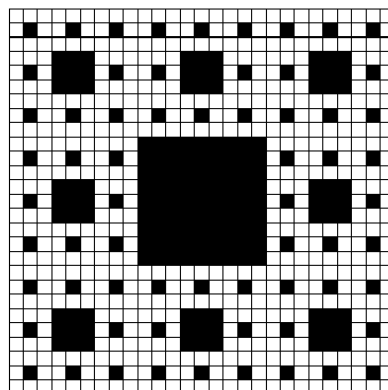
$n=1$



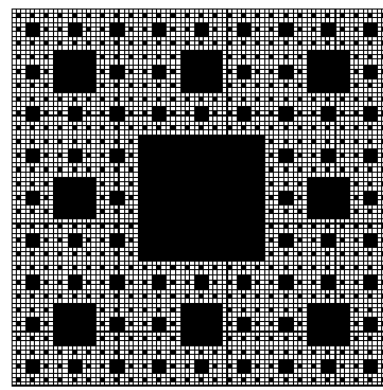
$n=2$



$n=3$



$n=4$

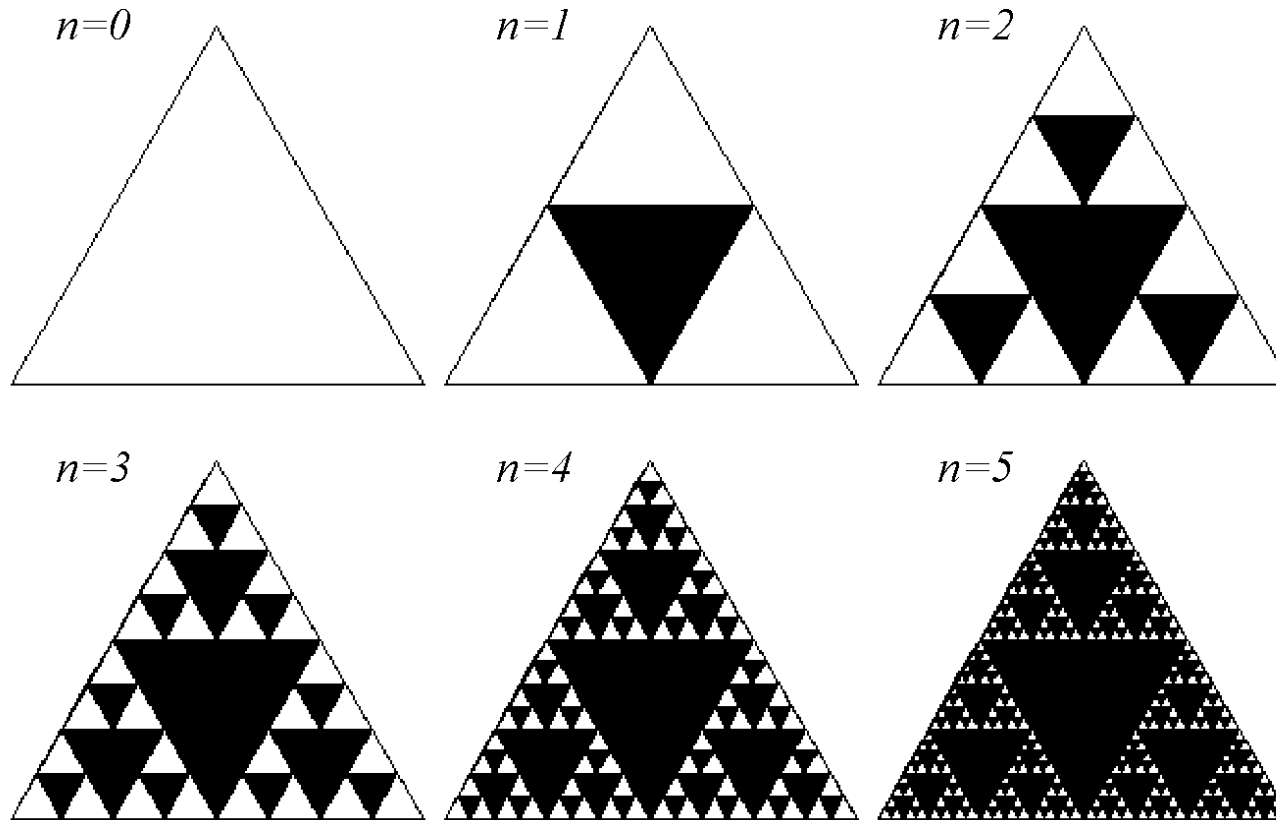


Вацлав Серпинский
(1882-1969)

—польский математик.

Основные труды посвящены теории множеств. Теории чисел, топологии

Построение треугольной салфетки Серпинского. Начальный элемент – треугольник со всеми внутренними точками. Образующий элемент исключает из него центральный треугольник. На рисунке показаны пять поколений предфракталов. Фрактальное множество получается в пределе при бесконечно большом числе поколений и имеет фрактальную размерность $D = \ln 3 / \ln 2 = 1,58\dots$



Канторово множество названо в честь великого математика Георга Кантора (1845-1918), открывшего его в 1883 г. Построение кривой Коха можно рассматривать как процесс добавления к отрезку все более мелких деталей. Построение канторова множества сводится к выбрасыванию из первоначального отрезка все более мелких отрезков

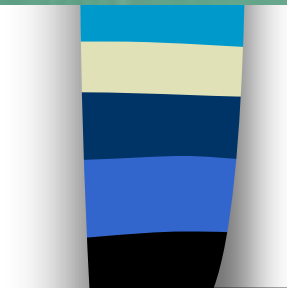


Геóрг Кáнтор
Georg Ferdinand Ludwig Philipp Cantor,
 1845 (С.-Петербург) - 1918¹
 немецкий математик
 создатель теории множеств

Множество — это объединение определенных различных объектов, называемых элементами множества, в единое целое



Lee A. Segel, Leah
Edelstein–Keshet
A primer on
mathematical models
in biology
ISBN:
9781611972498



Leah Edelstein–Keshet

